



NORGE

(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **311838**

(13) B1

(51) Int Cl<sup>7</sup> C 07 D 413/14, 401/06, 403/06, 211/32,  
C 07 D 207/08, A 61 K 31/445

### Patentstyret

(21) Søknadsnr	19982651	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	1996.12.09, PCT/EP96/05613
(22) Inng. dag	1998.06.09	(85) Videreføringssdag	1998.06.09
(24) Løpedag	1996.12.09	(30) Prioritet	1996.01.05, GB, 9600235
(41) Alm. tilgj.	1998.06.09		
(45) Meddeilt dato	2002.02.04		

(71) Patenthaver Pfizer Research and Development Co NV/SA, International Financial Services Centre, La Touche House, Dublin 1, IE

(72) Oppfinner Alexander Roderick MacKenzie, Sandwich, Kent, England, GB  
Allan Patrick Marchington, Sandwich, Kent, England, GB  
Donald Stuart Middleton, Sandwich, Kent, England, GB  
Sandra Dora Meadows, Sandwich, Kent, England, GB

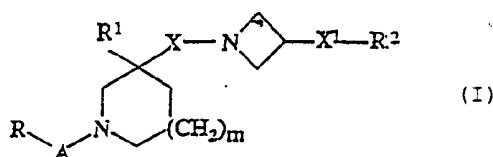
(74) Fullmektig Oslo Patentkontor AS, 0306 Oslo

(54) Benevnelse **3-Azetidinylalkylpiperidiner eller -pyrrolidiner som takykkininantagonister**

(56) Anførte publikasjoner Ingen

(57) Sammendrag

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer forbindelser med formel (I)



og farmasøytisk akseptable salter derav. Slike forbindelser og salter er takykkininantagonister.

Denne oppfinnelse vedrører terapeutiske midler, spesielt azetidinyllalkylderivater av N-substituerte nitrogenheterosykluser, og fremgangsmåter ved fremstilling av mellomprodukter anvendt for fremstillingen av slike heterosykluser, sammensetninger inneholdende dem og anvendelse derav.

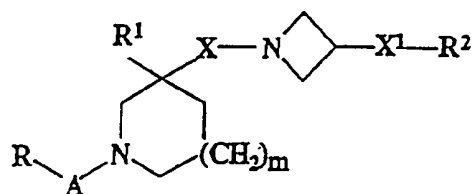
Den internasjonale patentpublikasjon nr. WO 96/05193 beskriver forskjellige (azetidin-1-ylalkyl)laktamer som takykininantagonister.

10 Foreliggende heterosykluser er antagonister av takykininer, inklusive neurokinin A (NKA), neurokinin B (NKB) og substans P, som virker på den humane neurokinin-1(NK<sub>1</sub>)-, neurokinin-2(NK<sub>2</sub>)- eller neurokinin-3(NK<sub>3</sub>)-reseptor eller en kombinasjon av to eller flere derav. Heterosyklusene er  
15 derfor nyttige for å forebygge eller behandle en inflammatorisk sykdom, så som artritt, psoriasis, astma eller inflammatorisk tarmsykdom, en sentral nervesystemforstyrrelse (CNS), så som angst, depresjon, demens eller psykose, en gastrointestinal (GI) forstyrrelse, så som funksjonell  
20 tarmsykdom, irritabelt tarmsyndrom, gastroøsofageal refluks, fekal inkontinens, kolitt eller Crohns sykdom, en sykdom forårsaket av *Helicobacter pylori* eller en annen ureasepositiv, gramnegativ bakterie, forstyrrelser i den urogenitale trakt, så som inkontinens, hyperrefleksi,  
25 impotens eller cystitt, en pulmonal forstyrrelse, så som kronisk obstruktiv luftveissykdom, en allergi, så som eksem, kontaktdermatitt, atopisk dermatitt, urticaria, eksematoid dermatitt eller rhinitt, en hypersensitivitetsforstyrrelse, så som giftsumak, en vasospastisk sykdom, så  
30 som angina eller Raynauds sykdom, en proliferativ forstyrrelse, så som kreft, eller en forstyrrelse innbefattende fibroblastproliferasjon, en fibrose eller kollagensykdom, så som sklerodermi eller eosinofil fascioliasis, refluksende sympatisk dystrofi, så som skulder-/håndsyndrom, en  
35 addiksjonsforstyrrelse, så som alkoholisme, en stressrelatert somatisk forstyrrelse, en perifer nevropati, så som

diabetisk nevropati, neuralgi, kausalgi, smertefull nevropati, en svie, herpetisk neuralgi eller postherpetisk neuralgi, en nevropatologisk forstyrrelse, så som Alzheimers sykdom eller multippel sklerose, en forstyrrelse  
5 relatert til immunforsterkning eller suppresjon, så som systemisk lupus erythematosus, en reumatisk sykdom, så som fibrositt, emesis, hoste, akutt eller kronisk smerte, migrene, en oftalmisk sykdom, så som proliferativ retinopati, influensa eller en forkjølelse.

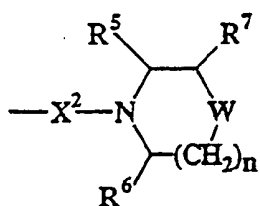
10 Foreliggende derivater er spesielt potente og selektive antagonister av takykininer, inklusive NKA, NKB og substans P, idet de innvirker på de humane NK<sub>1</sub>-, NK<sub>2</sub>- og NK<sub>3</sub>-reseptorer eller kombinasjoner av to eller flere av dem. De er spesielt nyttige for å behandle eller forebygge en inflam-  
15 matorisk sykdom, så som artritt, psoriasis, astma eller inflammatorisk tarmsykdom, en forstyrrelse i det sentrale nervesystem (CNS), så som angst, depresjon, demens eller psykose, en gastrointestinal (GI) forstyrrelse, så som funksjonell tarmsykdom, irritabelt tarmsyndrom, gastrosofageal refluks, fekal inkontinens, kolitt eller Crohns  
20 sykdom, en forstyrrelse i den urogenitale trakt, så som inkontinens eller cystitt, en pulmonal forstyrrelse, så som kronisk obstruktiv luftveissykdom, en allergi, så som eksem, kontaktdermatitt eller rhinitt, en hypersensitivitetsforstyrrelse, så som giftsumak, en perifer nevropati,  
25 så som diabetisk nevropati, neuralgi, kausalgi, smertefull nevropati, en svie, herpetisk neuralgi eller postherpetisk neuralgi, hoste eller akutt eller kronisk smerte.

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer forbindelser med  
30 formel:



(I)

og de farmasøytisk akseptable salter derav, hvor  
 R er C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-sykloalkyl, fenyl eventuelt substituert med C<sub>1</sub>-  
 10 C<sub>4</sub>-alkoksy eller C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl eventuelt substituert med C<sub>3</sub>-  
 C<sub>7</sub>-sykloalkyl;  
 A er CO eller SO<sub>2</sub>;  
 R<sup>1</sup> er fenyl, eventuelt substituert med én eller to  
 substituentter som hver uavhengig er valgt fra halogen;  
 15 R<sup>2</sup> er en gruppe med formel:



R<sup>5</sup> og R<sup>6</sup> er hver uavhengig valgt fra H og C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, idet  
 nevnte C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl er eventuelt substituert med fluor;  
 25 R<sup>7</sup> er H;  
 X er C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkylen;  
 X<sup>1</sup> er en direkte binding;  
 X<sup>2</sup> er en direkte binding;  
 W er O, NSO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl), eller NSO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>  
 30 m er 0, 1 eller 2;  
 n er 1 eller 2;

I ovennevnte definisjoner betyr uttrykket "halogen" fluor,  
 klor, brom eller jod, og alkyl-, alkylen- og alkoksygrupper  
 35 inneholdende 3 eller flere karbonatomer og alkanoylgrupper  
 inneholdende 4 eller flere karbonatomer kan være rette  
 eller forgrenede kjeder.

Fortrinnsvis er R aryl, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> sykloalkyl eller C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl substituert med C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-sykloalkyl.

Mer foretrukket er R fenyl eventuelt substituert med C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoksy, eller C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl substituert med C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> sykloalkyl.

- 5 Mest foretrukket er R fenyl, 2-metoksyfenyl, syklopropyl, sykloheksyl eller syklopropyl-metyl.

Det er foretrukket at A er CO.

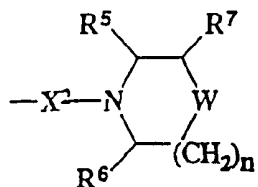
Fortrinnsvis er R<sup>1</sup> fenyl eventuelt substituert med 1 eller 2 halogensubstituenten.

- 10 Mer foretrukket er R<sup>1</sup> fenyl eventuelt substituert med 1 eller 2 substituenten, hver uavhengig valgt fra fluor og klor.

Enda mer foretrukket er R<sup>1</sup> fenyl, 3,4-difluorfenyl, 3-klorfenyl, 4-klorfenyl eller 3,4-diklorfenyl.

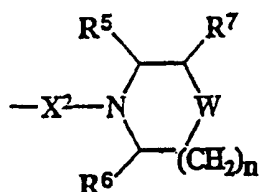
- 15 Mest foretrukket er R<sup>1</sup> 3,4-diklorfenyl.

Det er foretrukket at R<sup>2</sup> er en gruppe med formel:



hvor  $R^5$  og  $R^6$  er hver uafhængig valgt fra H,  $C_1$ - $C_4$ -alkyl eventuelt substitueret med fluor,  
 $R^7$  er H,  
 W er O,  $NSO_2(C_1-C_4\text{-alkyl})$   $NSO_2NR^5R^6$ .

5 Mer foretrukket er  $R^2$  en gruppe med formel:



10

hvor  $R^5$  og  $R^6$  er hver uafhængig valgt fra H, metyl, trifluormetyl og syklo-propylmetyl,  $R^7$  er H, W er O,  $NSO_2CH_3$ ,  $NSO_2N(CH_3)_2$ ,

15 n er 1 eller 2.

Enda mer foretrukket er det at  $R^2$  er N-(2-metoksyetyl)-N-metylkarbamoyl, N-sykloheksylkarbamoyl; N-(2-hydroksyetyl)-N-metylamino, N-(2-hydroksy-2-metylpropyl)-N-metylamino, N-(2-metoksyetyl)-N-metylamino, imidazol-1-yl, 3-hydroksy-  
 20 pyrrolidin-1-yl, piperidin-1-yl, 2,6-dimetylpiperidin-1-yl, 3-hydroksypiperidin-1-yl, 4-hydroksypiperidin-1-yl, 4-metoksy-piperidin-1-yl, 4-etoksy-piperidin-1-yl, 4-(n-propoksy)piperidin-1-yl, 4-(t-butoksy)piperidin-1-yl, 4-karboksy-piperidin-1-yl, 4-metoksykarbonylpiperidin-1-yl, 4-  
 25 etoksykarbonylpiperidin-1-yl, 4-(benzoksazol-2-yl)piperidin-1-yl, 4-aminopiperidin-1-yl, 4-syklopropylmetylamino-piperidin-1-yl, 4-acetamidopiperidin-1-yl, 4-metansulfonamidopiperidin-1-yl, 4-(t-butoksykarbonylamino)piperidin-1-yl, morfolino, 2-fenylmorfolino, homomorfolino, tiomorfo-  
 30 lino, 1-oksotiomorfolino, 1,1-dioksotiomorfolino, piperazinyl-1-yl, 4-metylpiperazin-1-yl, 4-syklopropylmetyl-piperazin-1-yl, 4-metansulfonylpiperazin-1-yl, 4-amino-sulfonylpiperazin-1-yl, 4-metylaminosulfonylpiperazin-1-yl, 4-dimetylaminosulfonylpiperazin-1-yl, 4-morfolinosulfonyl-

piperazin-1-yl, 4-karbamoylpiperazin-1-yl, 4-N-metyl-  
karbamoylpiperazin-1-yl, 4-acetylpiperazin-1-yl, 4-tri-  
fluoracetylpiperazin-1-yl, 4-benzoyl piperazin-1-yl, 4-(t-  
butoksykarbonyl)piperazin-1-yl, pyrrolidin-1-ylkarbonyl,  
5 piperidin-1-ylkarbonyl, 3-oksomorfolino, 3-hydroksy-8-aza-  
bisyklo[3,2,1]okt-8-yl, 3-acetyloksy-8- azabisyklo-[3,2,1]-  
okt-8-yl, 4-fluorpiperidin-1-yl eller 4-oksopiperi-  
din-1-yl.

10 Mest foretrukket er det at  $R^2$  er 4-aminopiperidin-1-yl, 4-  
karboksypiperidin-1-yl, 4-hydroksypiperidin-1-yl, morfo-  
lino, 1-oksotiomorfolino, 4-aminosulfonylpiperazin-1-yl, 4-  
metansulfonylpiperazin-1-yl, 4-metylaminosulfonylpiperazin-  
1-yl, 4-morfolinosulfonylpiperazin-1-yl, 4-fluorpiperidin-  
1-yl eller 4-oksopiperidin-1-yl.

15 Fortrinnsvis er X etylen eller propylen.

Fortrinnsvis er  $X^1$  en direkte binding.

Fortrinnsvis er  $X^2$  en direkte binding.

Fortrinnsvis er m 0 eller 1.

20 De farmasøytisk akseptable salter av forbindelsene med  
formel I innbefatter syreaddisjonssaltene og basesaltene  
derav.

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

Egnede basesalter dannes fra baser som danner ikke-toksiske  
salter, og eksempler er aluminium-, kalsium-, litium-,

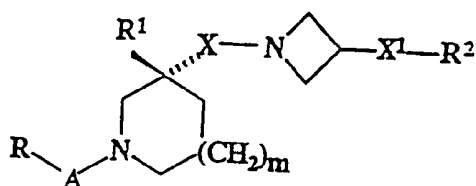
magnesium-, kalium-, natrium-, sink- og dietanolamin-saltene.

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

- 5 En forbindelse med formel (I) kan inneholde ett eller flere asymmetriske karbonatomer og kan derfor foreligge i to eller flere stereoisomere former. Foreliggende oppfinnelse innbefatter de enkelte stereoisomerer av forbindelsene med formel (I) og blandinger derav.
- 10 Separasjon av diastereomere kan oppnås ved konvensjonelle teknikker, for eksempel ved fraksjonell krystallisasjon, kromatografi eller HPLC av en stereoisomer blanding av en forbindelse med formel (I) eller et egnet salt eller derivat derav. En individuell enantiomer av en forbindelse med
- 15 formel (I) kan også fremstilles fra et tilsvarende, optisk rent mellomprodukt eller ved resolusjon, så som ved HPLC av det tilsvarende racemat under anvendelse av en egnet kirale bærersubstans, eller ved fraksjonell krystallisasjon av de diastereomere salter dannet ved omsetning av det til-
- 20 svarende racemat med en passende optisk aktiv syre eller base.

Den foretrukne forbindelse med formel (I) og salter derav har stereokjemien vist nedenfor i formel (IA) ved posisjonen for bindingen av X- og R<sup>1</sup>-gruppene til den N-acylerte eller N-sulfonylerte ring:

25



(IA)



Foretrukne eksempler på forbindelsen med formel (I) er de hvor:

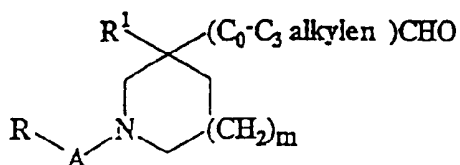
- 5 (i) R er fenyl, A er CO, R<sup>1</sup> er 3,4-diklorfenyl, R<sup>2</sup> er morfolino, X er propylen, X<sup>1</sup> er en direkte binding og m er 1;
- (ii) R er fenyl, A er CO, R<sup>1</sup> er 3,4-diklorfenyl, R<sup>2</sup> er 4-aminosulfonylpiperazin-1-yl, X er propylen, X<sup>1</sup> er en direkte binding og m er 1;
- 10 (iii) R er sykloheksyl, A er CO, R<sup>1</sup> er 3,4-diklorfenyl, R<sup>2</sup> er morfolino, X er propylen, X<sup>1</sup> er en direkte binding og m er 1;
- (iv) R er sykloheksyl, A er CO, R<sup>1</sup> er 3,4-diklorfenyl, R<sup>2</sup> er 4-aminosulfonylpiperazin-1-yl, X er propylen, X<sup>1</sup> er en direkte binding og m er 1;
- 15 (v) R er syklopropyl, A er CO, R<sup>1</sup> er 3,4-diklorfenyl, R<sup>2</sup> er morfolino, X er propylen, X<sup>1</sup> er en direkte binding og m er 1;
- (vi) R er syklopropyl, A er CO, R<sup>1</sup> er 3,4-diklorfenyl, R<sup>2</sup> er 4-aminosulfonylpiperazin-1-yl, X er propylen, X<sup>1</sup> er en direkte binding og m er 1;
- 20 (vii) R er fenyl, A er CO, R<sup>1</sup> er 3,4-diklorfenyl, R<sup>2</sup> er morfolino, X er etylen, X<sup>1</sup> er en direkte binding og m er 0;
- (viii) R er 2-metoksyfenyl, A er CO, R<sup>1</sup> er 3,4-diklorfenyl, R<sup>2</sup> er morfolino, X er etylen, X<sup>1</sup> er en direkte binding og m er 0;
- 25 (ix) R er fenyl, A er CO, R<sup>1</sup> er 3,4-diklorfenyl, R<sup>2</sup> er morfolino, X er etylen, X<sup>1</sup> er en direkte binding og m er 1;

- (x) R er 2-metoksyfenyl, A er CO, R<sup>1</sup> er 3,4-diklorfenyl, R<sup>2</sup> er morfolino, X er etylen, X<sup>1</sup> er en direkte binding og m er 1;
- 5 (xi) R er fenyl, A er SO<sub>2</sub>, R<sup>1</sup> er 3,4-diklorfenyl, R<sup>2</sup> er morfolino, X er etylen, X<sup>1</sup> er en direkte binding og m er 1;
- (xii) R er syklopropylmetyl, A er CO, R<sup>1</sup> er 3,4-diklorfenyl, R<sup>2</sup> er morfolino, X er etylen, X<sup>1</sup> er en direkte binding og m er 1;
- 10 (xiii) R er syklopropylmetyl, A er CO, R<sup>1</sup> er 3,4-diklorfenyl, R<sup>2</sup> er 4-metansulfonylpiperazin-1-yl, X er etylen, X<sup>1</sup> er en direkte binding og m er 1;

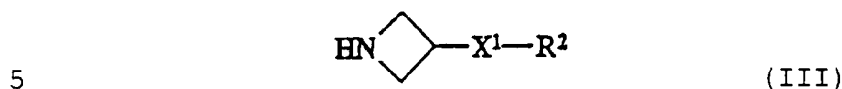
eller enhver sådan forbindelse med stereokjemien vist ovenfor i formel (IA) ved posisjonen for bindingen av X- og R<sup>1</sup>-gruppen til den N-acylerte eller N-sulfonerte ring, eller et farmasøytisk akseptabelt salt av en av dem.

Forbindelsene med formel (I) tilveiebrakt ved oppfinnelsen kan fremstilles som angitt i krav 12, og spesielt ved følgende metoder:

- 20 1) Forbindelsene med formel (I), hvor X er (C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>-alkylen)CH<sub>2</sub>-, hvor metylengruppen er bundet til azetidinnitrogenatomet, og R, R<sup>1</sup>, A, R<sup>2</sup>, X<sup>1</sup> og m er som tidligere definert for en forbindelse med formel (I), kan fremstilles ved reduktiv aminering idet man anvender som utgangsmaterialer en forbindelse med formel:
- 25



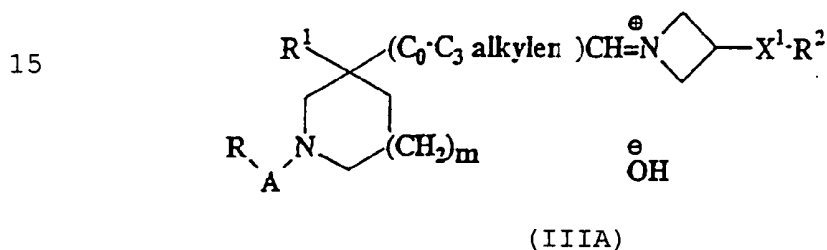
hvor R, A, R<sup>1</sup> og m er som tidligere definert for en forbindelse med formel (I), og en forbindelse med formel:



eller et syreaddisjonssalt derav, hvor R<sup>2</sup> og X<sup>1</sup> er som tidligere definert for en forbindelse med formel (I). Reaksjonen utføres fortrinnsvis i nærvær av en passende syre, for eksempel eddiksyre.

10

Reaksjonen foregår via initiell dannelse av et intermediært iminiumsalt med formel:



som kan være stabilt og isolerbart. Reaksjonen utføres fortrinnsvis uten isolasjon av mellomproduktet med formel (IIIA), og i dette tilfellet reduseres det *in situ* for å tilveiebringe en forbindelse med formel (I).

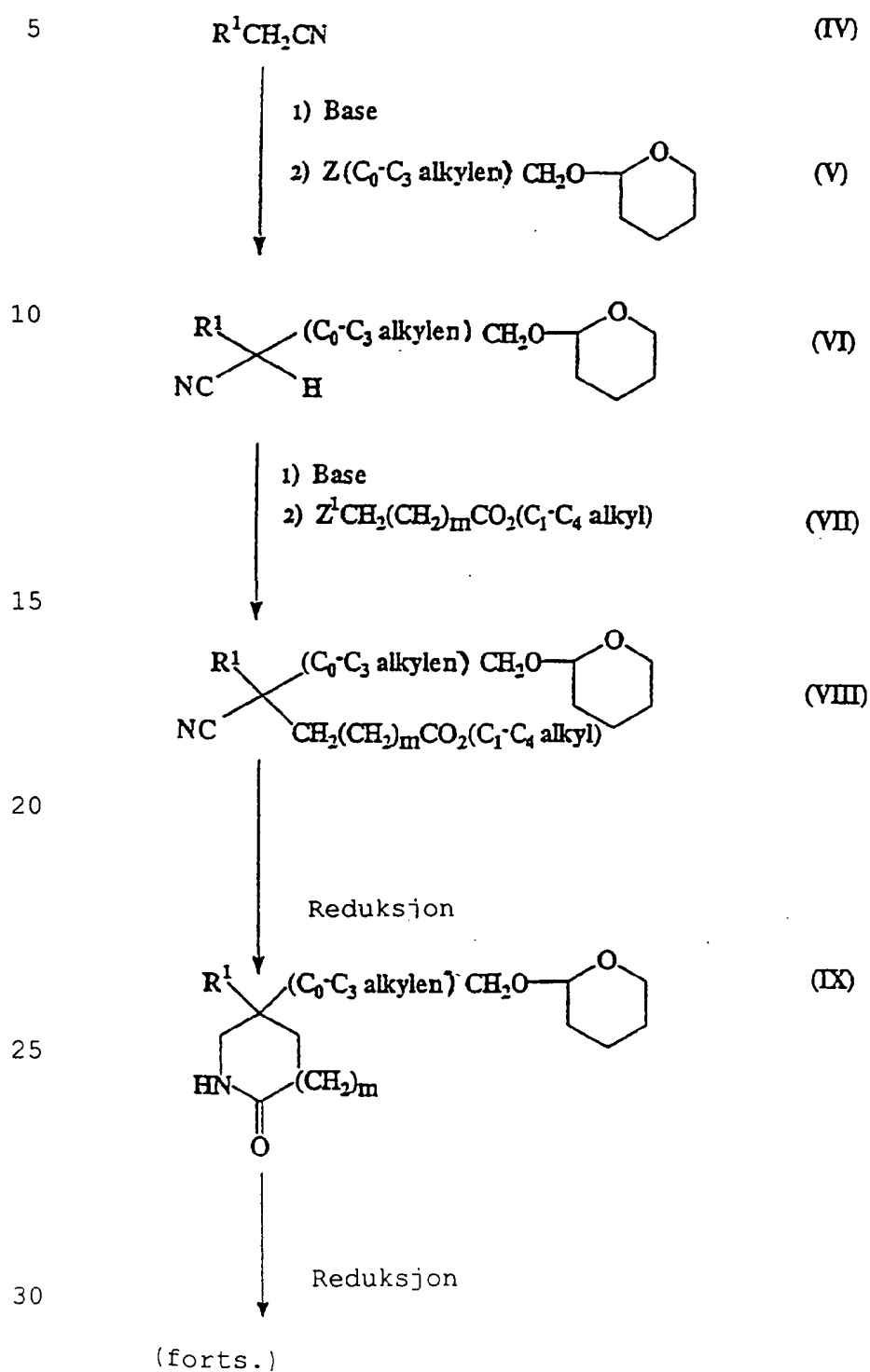
25 I en typisk fremgangsmåte omsettes et aldehyd med formel (II) først med et azetidin med formel (III) i et egnet løsningsmiddel, for eksempel tetrahydrofuran, og blandingen behandles deretter med et egnet reduksjonsmiddel, for eksempel natriumtriacetoksyborhydrid eller natriumcyano-

30 borhydrid, i nærvær av en egnet syre, for eksempel eddiksyre, for å gi det ønskede produkt. Hvis et syreaddisjonssalt av et azetidin med formel (III) anvendes som utgangsmateriale, kan en egnet syreakseptor, for eksempel trietylamin, tilsettes før tilsetningen av reduksjonsmidlet.

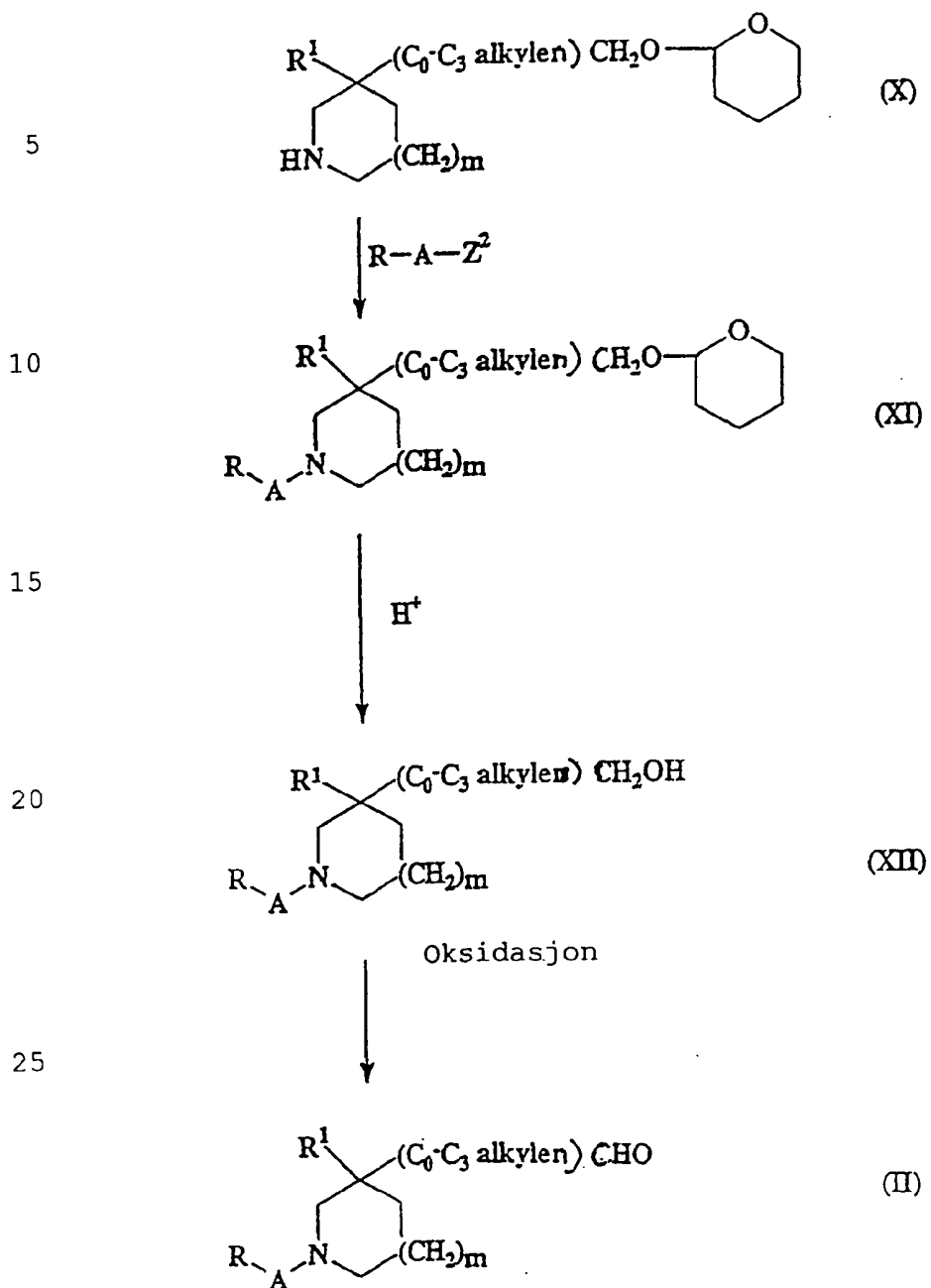
35 Reaksjonen utføres normalt ved værelsestemperatur.

Utgangsaldehydene med formel (II) kan fremstilles ved metoden vist i skjema 1:

Skjema 1



## Skjema 1 (forts.)



hvor R, A, R<sup>1</sup> og m er som tidligere definert for en forbindelse med formel (I), og Z og Z<sup>1</sup> er hver en egnet avgående gruppe, for eksempel klor, brom, jod, metansulfonyloksy, p-toluensulfonyloksy eller trifluormetylsulfonyl-

oksy, og R-A-Z<sup>2</sup> er RCO<sub>2</sub>H eller et derivat derav som egner seg for acylering av aminer, eller RSO<sub>2</sub>Z<sup>2</sup> egnet for sulfonylering av aminer.

Eksempler på Z<sup>2</sup> innbefatter klor, brom og jod.

- 5 I en typisk fremgangsmåte deprotoneres acetonitrilderivatet med formel (IV) først under anvendelse av en egnet base, for eksempel natriumhydrid, og alkyleres deretter *in situ* med et alkyleringsmiddel med formel (V), hvor Z fortrinnsvis er brom. Reaksjonen utføres normalt i et egnet
- 10 løsningsmiddel, for eksempel tetrahydrofuran, ved ca. 0 °C for deprotoneringen, og ved ca. værelsestemperatur for alkyleringen. Reaksjonen kan også utføres under faseoverføringsbetingelser under anvendelse av en egnet base, for eksempel natriumhydroksid, en egnet faseoverførings-
- 15 katalysator, for eksempel tetra-n-butylammoniumklorid, og et egnet løsningsmiddel, for eksempel sykloheksan, n-pentan eller toluen.

- Acetonitrilderivatet med formel (VI) som fremstilles, deprotoneres deretter først under anvendelse av en passende
- 20 base, for eksempel litiumdiisopropylamid, og alkyleres deretter *in situ* med en forbindelse med formel (VII), hvor Z<sup>1</sup> fortrinnsvis er brom. Reaksjonen utføres normalt i et egnet løsningsmiddel, for eksempel tetrahydrofuran, ved ca. -70 °C og oppvarming til ca. værelsestemperatur for å
- 25 slutføre reaksjonen. Tetra-n-butylammoniumjodid kan eventuelt tilsettes etter tilsetning av forbindelsen med formel (VII) for å øke reaksjonshastigheten.

- Forbindelsen med formel (VIII) som fremstilles, reduseres deretter og sykliseres til et laktam med formel (IX) under
- 30 egnede betingelser, for eksempel ved å anvende Raney-nikkel under en atmosfære av hydrogen ved atmosfærisk trykk og værelsestemperatur under anvendelse av ammoniakalsk etanol som løsningsmiddel.

Laktamet med formel (IX) reduseres deretter under anvendelse av et egnet reduksjonsmiddel, for eksempel et metallhydrid, så som litiumaluminiumhydrid, under egnede betingelser, så som under en atmosfære av nitrogen, og i et egnet  
5 løsningsmiddel, så som tetrahydrofuran.

Det sykliske amin (X) som således produseres, omsettes deretter med  $RSO_2Z^2$  eller en syre eller et syrederivat,  $RCOZ^2$ . I en typisk fremgangsmåte for  $A=CO$  tilsettes et syreklorid,  $RCOCl$ , til en blanding av en passende base, så  
10 som trietylamin, amin (X) og et passende løsningsmiddel, så som diklormetan. I en typisk fremgangsmåte for  $A=SO_2$  tilsettes et sulfonylklorid,  $RSO_2Cl$ , til en blanding av en passende base, så som trietylamin, amin (X) og et passende løsningsmiddel, så som diklormetan.

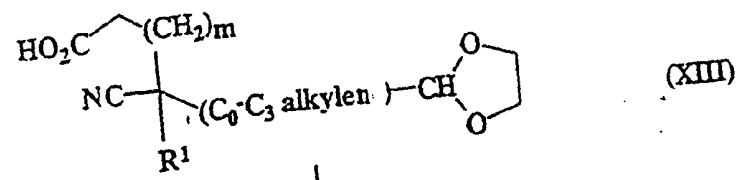
15 Sulfonamidet med formel (XI) som fremstilles, behandles deretter med en mettet løsning av hydrogenklorid i en passende  $C_1-C_4$ -alkohol, for eksempel metanol, ved ca. værelsestemperatur for å fjerne den tetrahydropyranbeskyttende gruppe. Avblokkeringen kan også utføres ved å  
20 anvende en passende ionebytterharpiks, for eksempel Amberlyst 15 (varemerke), og i et egnet løsningsmiddel, for eksempel metanol.

Alkoholen med formel (XII) som fremstilles, oksideres til et aldehyd med formel (II) under egnede betingelser, for  
25 eksempel under Swern-oksidasjonsbetingelser (oksalylklorid, dimetylsulfoksid, trietylamin, og under anvendelse av diklormetan som løsningsmiddel).

En alternativ metode for å fremstille et aldehyd med formel (II) er illustrert i skjema 2:

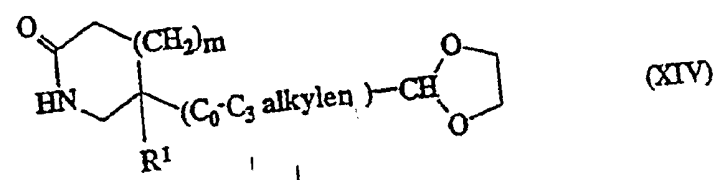
Skjema 2

5



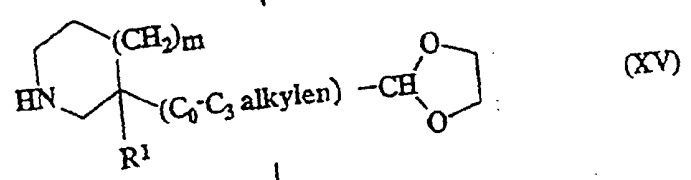
Reduksjon

10

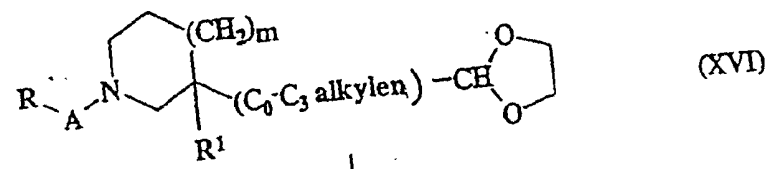


Reduksjon

15



R-A-Z



H<sup>+</sup>

(II)



hvor R, A, R<sup>1</sup> og m er som definert ovenfor for en forbindelse med formel (I), og R-A-Z<sup>2</sup> er som tidligere definert i forbindelse med skjema 1 ovenfor.

5 Utgangscyano syrer med formel (XIII) kan fremstilles ved konvensjonelle metoder.

I en typisk fremgangsmåte reduseres nitrilgruppen av cyano- syren med formel (XIII) og sykliseres under anvendelse av et egnet system, for eksempel katalytisk hydrogenering. Reaksjonen utføres normalt i et egnet løsningsmiddel, for 10 eksempel iseddik, ved værelsestemperatur og ved forhøyet trykk, og over en egnet katalysator, så som platinaoksid.

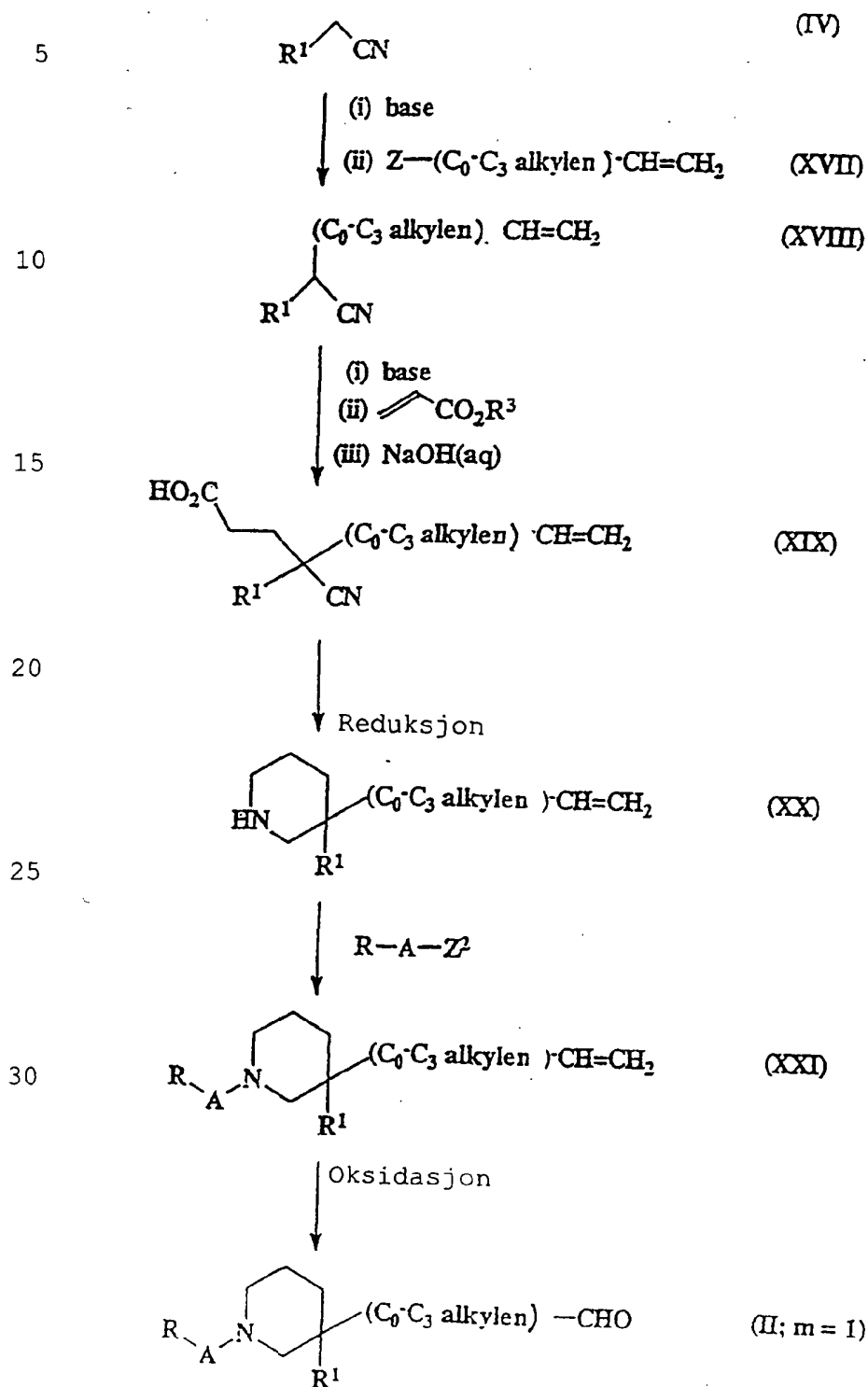
Det således fremstilte laktam (XIV) reduseres deretter til det sykliske amin (XV). I en typisk fremgangsmåte tilsettes en løsning av laktam (XIV) til et egnet reduksjonssystem, 15 så som litiumaluminiumhydrid, i et egnet løsningsmiddel, så som tetrahydrofuran.

Det således fremstilte sykliske amin (XV) behandles deretter med R-A-Z<sup>2</sup>, hvor R-A-Z<sup>2</sup> er som definert ovenfor i forbindelse med skjema 1. I en typisk fremgangsmåte for 20 A=CO, amin (XV) kondenseres amin (XV) og syre RCO<sub>2</sub>H for å danne amid (XVI; A=CO) under anvendelse av et koblings-system, så som N-metylmorfolin/1-hydroksybenzotriazolhydrat/1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimidhydroklorid, i et egnet løsningsmiddel, så som diklormetan.

25 (Sulfon)amidet (XVI) som fremstilles på denne måte, behandles deretter med en egnet syre, så som saltsyre, i et egnet løsningsmiddel, for eksempel tetrahydrofuran, ved ca. værelsestemperatur for å fjerne den acetalbeskyttende gruppe. Avblokkeringen kan også utføres ved å anvende 30 "Amberlyst 15" i et egnet løsningsmiddel, så som aceton/vann. Andre egnede avblokkeringer for acetaler foreligger i "Protective Groups in Organic Synthesis", av T.W. Greene og P.G.M. Wuts (2. utg., Wiley Interscience).

Enda en annen alternativ metode for fremstilling av aldehyder med formel (II), hvor  $m = 1$ , illustreres i skjema 3:

Skjema 3



hvor  $R^1$ ,  $R^3$ , Z, R, A og  $Z^2$  er som tidligere definert.

I en typisk fremgangsmåte behandles et nitril med formel (IV) med en egnet base, så som natriumhydrid, alkyleres deretter *in situ* med en forbindelse med formel (XVII), hvor  
5 Z er som definert ovenfor. Forbindelser med formel (XVII) kan fremstilles ved konvensjonelle metoder. Z er fortrinnsvis klor, brom, jod eller metansulfonyloksy. Reaksjonen utføres normalt i et egnet løsningsmiddel, så som N,N-dimetylformamid.

10 Det således fremstilte nitril (XVIII) kan deretter avblokkeres med en egnet base, så som kalium-t-butoksid, deretter omsettes med en egnet akrylatester, så som etylakrylat. Det således dannede estermellomprodukt kan deretter hydrolyseres til cyanosyre (XIX) under anvendelse av  
15 egnede hydrolysesystemer, så som 2 N vandig natriumhydroksidløsning, under egnede betingelser, så som omrøring ved værelsestemperatur.

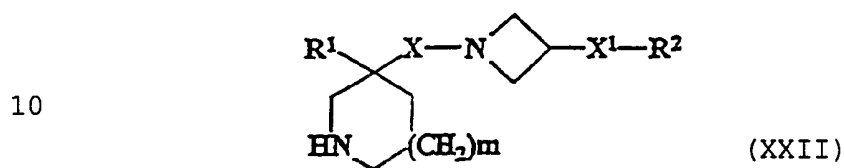
Det således dannede nitril (XIX) kan deretter omdannes ved reduksjon under anvendelse av et passende reduksjonsmiddel,  
20 så som litiumaluminiumhydrid, i et egnet løsningsmiddel, så som tetrahydrofuran, eller ved hydrogenering etterfulgt av reduksjon av det således dannede amid med boran.

Det således dannede piperidin (XX) omsettes deretter på lignende måte som beskrevet for omdannelsene (X)→(XI)  
25 (skjema 1) og (XV)→(XVI) (skjema 2) ovenfor.

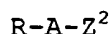
Aminderivatet (XXI) som fremstilles på denne måte, oksideres deretter, således for eksempel ved ozonolyse, i et egnet løsningsmiddel, så som metanol, etterfulgt av opparbeidelse med et passende reduksjonsmiddel, så som  
30 dimetylsulfid, for å gi aldehydene med formel II, hvor m er 1.

Utgangszetidinene med formel (III) kan fremstilles ved konvensjonelle metoder.

- 2) Alle forbindelser med formel (I), hvor X, A, X<sup>1</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> og m er som tidligere definert for en forbindelse med formel (I), kan fremstilles ved omsetning av en forbindelse med formel (XXII):



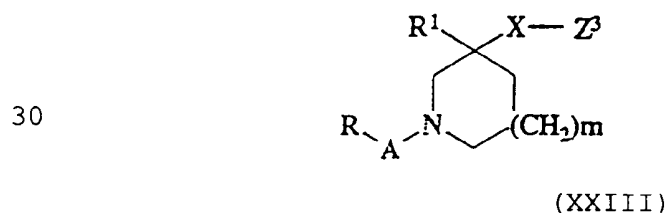
med en forbindelse med formel:



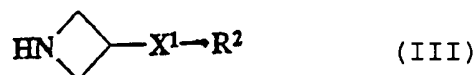
- 15 hvor R, A og Z<sup>2</sup> er som tidligere definert, og reaksjonene utføres på lignende måte som beskrevet tidligere for omdannelsen (X)→(XI) eller, hvor A er CO, for (XV)→(XVI).

Utgangsmaterialene med formel (XXII) og R-A-Z<sup>2</sup> kan fremstilles ved konvensjonelle metoder, så som ved å tillempe fremstillingene beskrevet i "Advanced Organic Chemistry", av J. March (3. utg., Wiley Interscience) og referansene deri.

- 3) Alle forbindelser med formel (I), hvor X, X<sup>1</sup>, R, A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> og m er som tidligere definert for en forbindelse med formel (I), kan fremstilles ved omsetning av en forbindelse med formel:



hvor X, R, A, R<sup>1</sup> og m er som tidligere definert for en forbindelse med formel (I), og Z<sup>3</sup> er en egnet avgående gruppe, for eksempel klor, brom, jod, metansulfonyloksy, trifluormetansulfonyloksy eller p-toluensulfonyloksy, med en forbindelse med formel:



hvor R<sup>2</sup> og X<sup>1</sup> er som tidligere definert for en forbindelse med formel (I).

I en typisk fremgangsmåte omsettes en forbindelse med formel (XXIII), hvor Z<sup>3</sup> er fortrinnsvis metansulfonyloksy, med en forbindelse med formel (III) i nærvær av en passende syreakseptor, for eksempel trietylamin eller kaliumkarbonat, eller en kombinasjon derav, i et egnet løsningsmiddel, for eksempel acetonitril, og ved ca. tilbakeløpstemperaturen derav.

Forbindelsen med formel (III) kan fremstilles *in situ* fra et syreaddisjonssalt derav ved å anvende et molart overskudd av syreakseptoren.

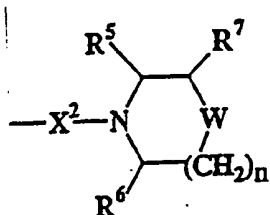
Utgangsmaterialene med formel (XXIII) kan fremstilles ved konvensjonelle metoder, så som ved hydroksyfunksjonell gruppetransformasjon av alkoholer med formel (XII), for eksempel hvor Z<sup>3</sup> er metansulfonyloksy, ved omsetning av en alkohol med formel (XII) med metansulfonylchlorid i nærvær av en egnet syreakseptor, så som trietylamin.

4) Forbindelsene med formel (I), hvor R<sup>1</sup> er fenyl og X, X<sup>1</sup>, R, A, R<sup>2</sup> og m er som tidligere definert for en forbindelse med formel (I), kan fremstilles ved hydrogenolyse av en forbindelse med formel (I), hvor R<sup>1</sup> er fenyl substituert med klor, brom eller jod, og X, X<sup>1</sup>, R, R<sup>2</sup> og m er som tidligere definert for en forbindelse med formel (I).

I en typisk fremgangsmåte utføres hydrogenolysen i ammoniakalsk etanol under anvendelse av en passende katalysator, for eksempel Raney-nikkel, eller fortrinnsvis palladium på karbon, ved ca. 50 °C og under en atmosfære av hydrogen ved ca. 345 kPa (50 psi).

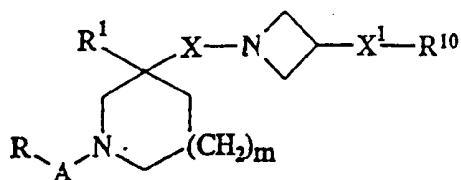
5) Forbindelsene med formel (I), hvor  $R^2$  er en gruppe med formel:

10



15 W, X,  $X^1$ ,  $X^2$ , R,  $R^1$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ , m og n er som tidligere definert for en forbindelse med formel (I), kan fremstilles ved avblokkering av en forbindelse med formel:

20

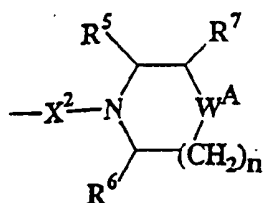


(XXIV)

25

hvor  $R^{10}$  er en gruppe med formel:

30



35  $W^A$  er  $CHNZ^4R^5$ , X,  $X^1$ ,  $X^2$ , R, A,  $R^1$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ , m og n er som tidligere definert for en forbindelse med formel (I),

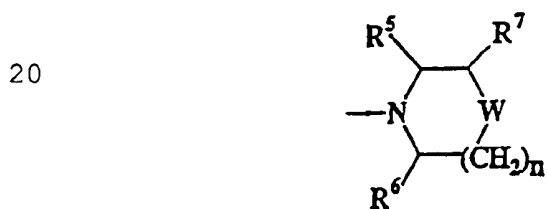
og  $Z^4$  er en passende beskyttende gruppe, for eksempel t-butoksykarbonyl.

Egnede beskyttende grupper som kan anvendes i denne metode, sammen med metoder for avblokkering, er velkjent for en fagkyndig person, se for eksempel Greene et al., "Protective Groups in Organic Synthesis", 2. utg., 1991, Wiley Interscience.

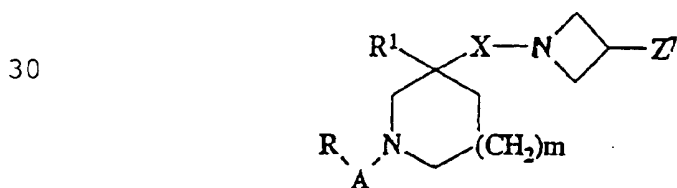
I en typisk fremgangsmåte hvor  $Z^4$  er t-butoksykarbonyl, kan avblokkeringen utføres ved å anvende trifluoreddiksyre i et egnet løsningsmiddel, for eksempel diklormetan, ved værelsestemperatur.

Utgangsmaterialene med formel (XXIV) kan fremstilles ved konvensjonelle metoder, så som passende tillempling av metodene beskrevet her for fremstilling av forbindelsene med formel (I).

6) Forbindelsene med formel (I), hvor  $X^1$  er en direkte binding og  $R^2$  er en gruppe med formel:



25 og  $X$ ,  $W$ ,  $R$ ,  $A$ ,  $R^1$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $m$  og  $n$  er som tidligere definert for en forbindelse med formel (I), kan fremstilles ved omsetning av en forbindelse med formel:

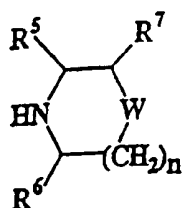


(XXVI)

hvor X, R, A, R<sup>1</sup> og m er som tidligere definert for en forbindelse med formel (I), og Z<sup>7</sup> er en passende avgående gruppe, for eksempel metansulfonyloksy eller p-toluen-sulfonyloksy, med en forbindelse med formel:

5 (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-sykloalkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl)R<sup>5</sup>NH-, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-syklo-alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl)<sub>2</sub>NH,

10



15

respektive, hvor W, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> og n er som tidligere definert for en forbindelse med formel (I).

20

I en typisk fremgangsmåte utføres reaksjonen ved å anvende et overskudd av aminet og i et egnet løsningsmiddel, for eksempel acetonitril eller diklormetan, og ved løsningsmidlets tilbakeløpstemperatur. Alternativt kan en ytterligere egnet syreakseptor, for eksempel kaliumkarbonat, tilsettes til reaksjonsblandingen.

Utgangsamminene kan fremstilles ved konvensjonelle metoder.

25

Utgangsmaterialene med formel (XXVI) kan også fremstilles ved konvensjonelle metoder, så som ved reduktiv aminering, idet man anvender som utgangsmaterialer en forbindelse med formel (II) og ammoniakk for å fremstille det tilsvarende primære amin, reduksjon av aminet med epiklorhydrin eller 1,3-diklorpropan-2-ol for å fremstille det tilsvarende azetidinerivat, etterfulgt av funksjonell hydroksygruppeinterkonvertering for å tilveiebringe en forbindelse med formel (XXVI).

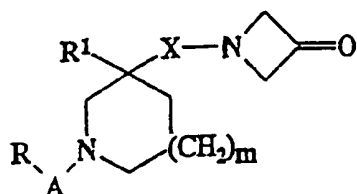
30

7) Forbindelsene med formel (I), hvor X, X<sup>1</sup>, R, A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> og m er som tidligere definert for metode 6), kan fremstilles



ved reduktiv aminering, idet man anvender som utgangs-  
materialer en forbindelse med formel:

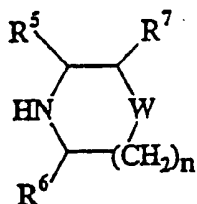
5



(XXVII)

10 hvor X, R, A, R<sup>1</sup> og m er som tidligere definert for en  
forbindelse med formel (I), og en forbindelse med formel:  
(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-sykloalkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl)R<sup>5</sup>NH, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-sykloalkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-  
alkyl)<sub>2</sub>NH,

15



20

etter behov, eller et syreaddisjonssalt derav, hvor W, R<sup>5</sup>,  
R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, og n er som tidligere definert for en forbindelse  
25 med formel (I). Reaksjonen utføres for-trinnsvis i nærvær  
av en egnet syre, for eksempel eddik-syre.

En typisk fremgangsmåte som kan følges, er beskrevet i  
metode 1).

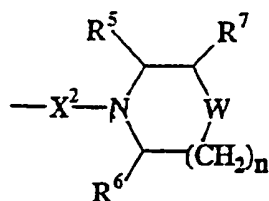
Hvis et primært amin anvendes, foregår reaksjonen via et  
30 aminmellomprodukt. Hvis et sekundært amin anvendes, foregår  
reaksjonen via et intermediært iminiumsalt (jf. en for-  
bindelse med formel (IIIA)). Både imin- og iminiumsaltene  
er stabile og isolerbare. Reaksjonen utføres fortrinnsvis  
uten å isolere imin- og iminiumsaltmellomproduktet, og i

dette tilfellet reduseres det *in situ* for å tilveiebringe en forbindelse med formel (I).

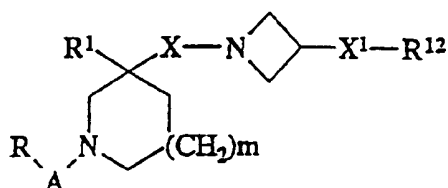
Utgangsmaterialene med formel (XXVII) kan fremstilles ved oksidasjon av de tilsvarende azetidinerivater (fremstillingen beskrevet i fremstillingen av utgangsmaterialene for metode 8)) under konvensjonelle betingelser, for eksempel ved å anvende pyridiniumklorkromat eller tetrapropylammoniumperruthenat som oksidasjonsmiddel.

Visse utgangsaminderivater, det vil si 3-aminoazetidinderivatene, kan fremstilles ved å omsette en forbindelse med formel (XXVI), hvor  $Z^7$  er en egnet avgående gruppe, for eksempel metansulfonyloksy, med et egnet azid, for eksempel natriumazid eller trimetylsilylazid, for å tilveiebringe det tilsvarende 3-azidoazetidinderivat, etterfulgt av reduksjon derav, for eksempel ved å anvende natriumborhydrid, for å tilveiebringe det ønskede 3-aminoazetidinderivat (se også metode 6)).

8) Forbindelsene med formel (I), hvor  $R^2$  er



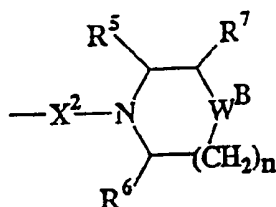
hvor W, X,  $X^1$ ,  $X^2$ , A, R,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ , m og n er som tidligere definert for en forbindelse med formel (I), kan fremstilles ved omsetning av en forbindelse med formel:



(XXVIII)

hvor  $R^{12}$  er

5



- 10 hvor  $W^B$  er  $CHZ^8$ ,  $Z^8$  er en passende avgående gruppe, for eksempel halogen (fortrinnsvis klor eller brom), metansulfonyloksy, trifluormetansulfonyloksy eller p-toluen-sulfonyloksy, og  $X$ ,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $R$ ,  $A$ ,  $R^1$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $m$  og  $n$  er som tidligere definert for en forbindelse med formel (I),  
 15 med en forbindelse med formel:

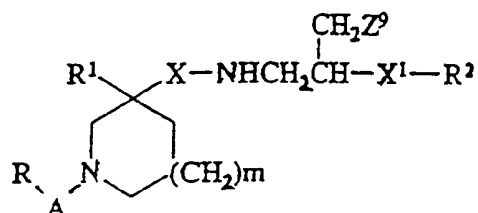


- 20 hvor  $R^5$  og  $R^6$  er som tidligere definert for en forbindelse med formel (I), eventuelt i nærvær av en passende ytterligere syreakseptor, for eksempel trietylamin eller kaliumkarbonat.

Reaksjonen utføres normalt i et passende løsningsmiddel, så som acetonitril.

- 25 9) Alle forbindelser med formel (I) kan fremstilles ved intramolekylær syklisering av en forbindelse med formel:

30

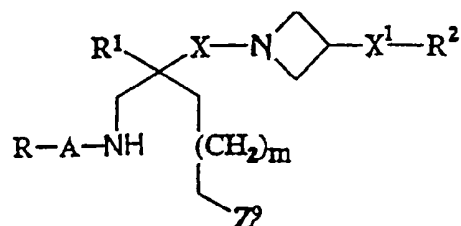


(XXIX)

hvor  $X$ ,  $X^1$ ,  $R$ ,  $A$ ,  $R^1$ ,  $R^2$  og  $m$  er som tidligere definert for en forbindelse med formel (I), og  $Z^9$  er en avgående gruppe, for eksempel halogen (fortrinnsvis klor eller brom), metansulfonyloksy eller p-toluensulfonyloksy, eventuelt i nærvær av en egnet syreakseptor, for eksempel trietylamin.

Reaksjonen utføres normalt i et egnet løsningsmiddel, for eksempel diklormetan.

10) Forbindelser med formel (I), hvor  $A$  er  $CO$ , kan fremstilles ved intramolekylær syklisering av en forbindelse med formel (XXX):



(XXX)

hvor  $X$ ,  $X^1$ ,  $R$ ,  $A$ ,  $R^1$ ,  $R^2$  og  $m$  er som tidligere definert for en forbindelse med formel (I), og  $Z^9$  er som definert ovenfor for metode 9), og reaksjonen utføres ved behandling med en egnet base, så som n-butyllitium.

Alle ovennevnte reaksjoner og fremstillingene av nye utgangsmaterialer som anvendes i de foregående metoder, er konvensjonelle, og egnede reagenser og reaksjonsbetingelser ved utførelsen eller fremstillingen samt fremgangsmåtene for å isolere de ønskede produkter, vil være velkjente for en fagkyndig person med henvisning til litteraturen ovenfor og eksemplene og fremstillingene i det følgende.

Et farmasøytisk akseptabelt syreaddisjons- eller basesalt av en forbindelse med formel (I) kan lett fremstilles ved å

blande sammen løsninger av en forbindelse med formel (I) og den ønskede syre eller base etter behov. Saltet kan utfelles fra løsningen og oppsamles ved filtrering, eller det kan utvinnes ved inndamping av løsningsmidlet.

- 5 Affiniteten hos forbindelsene med formel (I) og deres salter for den humane NK<sub>1</sub>-reseptor kan testes *in vitro* ved å teste deres evne til å hemme [<sup>3</sup>H]-substans P-bindingen til membraner fremstilt fra den humane IM9-cellelinje uttrykkende den humane NK<sub>1</sub>-reseptor, idet man anvender en
- 10 modifikasjon av metoden beskrevet av McLean, S. et al., J. Pharm. Exp. Ther., 267, 472-9 (1993), hvor hele celler ble anvendt.

- Affiniteten hos forbindelsene med formel (I) og deres salter for den humane NK<sub>2</sub>-reseptor kan testes *in vitro* ved
- 15 å teste deres evne til å konkurrere med [<sup>3</sup>H]- eller [<sup>125</sup>I]-NKA (neurokinin A) i å bindes til membraner fremstilt fra ovarieceller fra kinesiske hamstere uttrykkende den klonede humane NK<sub>2</sub>-reseptor. I denne metode fremstilles vaskede ovariecellemembraner fra kinesiske hamstere, som beskrevet
- 20 for den tidligere metode, hvor IM9-celler anvendes isteden. Membranene inkuberes (90 min, 25 °C) med [<sup>125</sup>I]NKA og med et område av konsentrasjoner av testforbindelsen. Ikke-spesifikk binding ble bestemt i nærvær av 10 μM NKA.

- NK<sub>2</sub>-reseptorantagonistaktiviteten av forbindelsene med
- 25 formel (I) kan testes *in vitro* ved å teste deres evne til å antagonisere de kontraktile virkninger av den selektive NK<sub>2</sub>-reseptoragonist [<sup>β</sup>Ala<sup>8</sup>]NKA<sub>(4-10)</sub> i den pulmonale arterie fra kanin, under anvendelse av metoden beskrevet av Patacchini og Maggi, Eur. J. Pharmacol., 236, 31-37 (1993).

- 30 Forbindelsene med formel (I) og deres salter kan testes med hensyn til NK<sub>2</sub>-reseptorantagonistaktivitet *in vivo* ved å teste deres evne til å hemme bronkokonstriksjon induisert ved [<sup>β</sup>Ala<sup>8</sup>]NKA<sub>(4-10)</sub> i anestetisert marsvin, idet man anvender metoden beskrevet av Murai et al., J. Pharm. Exp.

Ther., 262, 403-408 (1992) eller Metcalfe et al., Br. J. Pharmacol., 112, 563P (1994).

Forbindelsene med formel (I) og deres salter kan testes med hensyn til NK<sub>3</sub>-reseptorantagonistaktivitet *in vitro* ved å teste deres evne til å antagonisere de kontraktile virkninger av den selektive NK<sub>3</sub>-reseptoragonistsenktid i ileum fra marsvin under anvendelse av metoden beskrevet av Maggi et al., Br. J. Pharmacol., 110, 996-1000 (1990).

For human anvendelse kan forbindelsene med formel (I) og deres salter administreres alene, men de vil generelt bli administrert sammen med et farmasøytisk akseptabelt fortynningsmiddel eller bærerstoff valgt med hensyn til den tiltenkte administrasjonsrute og standard farmasøytisk praksis. For eksempel kan de administreres oralt, inklusive sublinguallt, i form av tabletter inneholdende slike eksipienser som stivelse og laktose, eller i kapsler eller ovuler, enten alene eller i blanding med eksipienser, eller i form av eliksirer, oppløsninger eller suspensjoner inneholdende aroma- og fargestoffer. De kan injiseres parenteralt, for eksempel intravenøst, intramuskulært eller subkutant. For parenteral administrasjon anvendes de best i form av en steril, vandig oppløsning som kan inneholde andre substanser, for eksempel nok salter eller glukose til å gjøre oppløsningen isoton med blod.

For oral og parenteral administrasjon til menneskelige pasienter vil det daglige doseringsnivå av forbindelsene med formel (I) og deres salter være fra 0,001 til 20, fortrinnsvis fra 0,01 til 20, mer foretrukket fra 0,1 til 10, og mest foretrukket fra 0,5 til 5, mg pr. kg (i en enkelt-dose eller oppdelte doser). Således vil tabletter eller kapsler med forbindelsene inneholde fra 0,1 til 500, fortrinnsvis fra 50 til 200, mg aktiv forbindelse for administrasjon enkeltvis eller to eller flere ad gangen etter behov. Legen vil i ethvert tilfelle bestemme den aktuelle dosering som vil være mest egnet for hver enkelt pasient,

og den vil variere med den spesielle pasients alder, vekt og respons. Ovennevnte doseringer er eksempler på det gjennomsnittlige tilfelle; det kan naturligvis være individuelle tilfeller hvor høyere eller lavere doserings-  
5 områder er påkrevd, og disse er innenfor omfanget av denne oppfinnelse.

Alternativt kan forbindelsene med formel (I) administreres ved inhalering eller i form av et suppositorium eller pessar, eller de kan påføres topisk i form av en lotion,  
10 oppløsning, krem, salve eller pudder. Et alternativt middel for transdermal administrasjon er å anvende en hudpute. For eksempel kan de inkorporeres i en krem bestående av en vandig emulsjon av polyetylenglykoler eller flytende parafin; eller de kan inkorporeres i en konsentrasjon mellom 1  
15 og 10 %, i en salve bestående av en hvit voks eller hvit bløtparafinbase sammen med slike stabiliseringsmidler eller konserveringsmidler som kan være nødvendige.

Det vil være underforstått at henvisning til behandling innbefatter profylakse samt lindring av etablerte symptomer  
20 av sykdommen.

Således tilveiebringer oppfinnelsen videre:

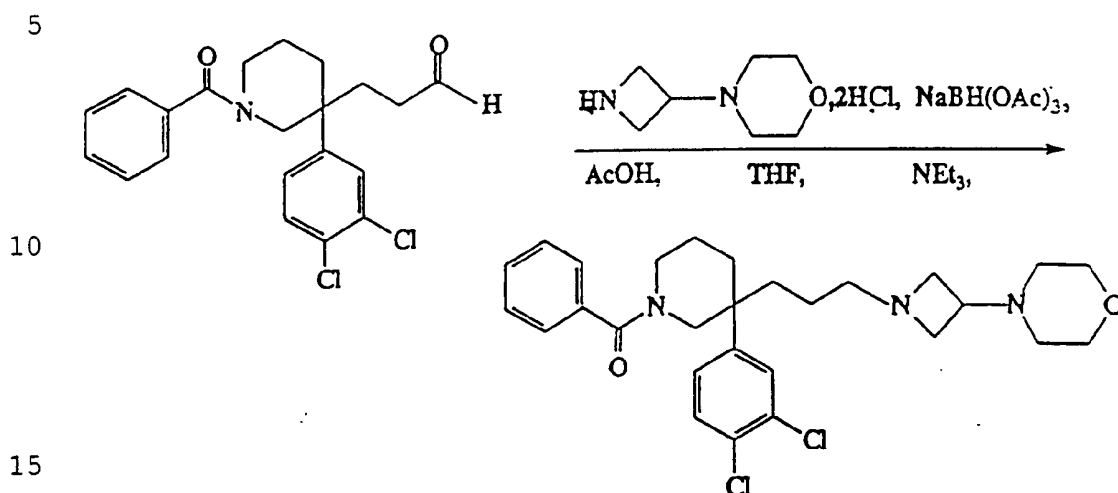
- i) en farmasøytisk sammensetning bestående av en forbindelse med formel (I), eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, sammen med et farmasøytisk akseptabelt fortynningsstoff eller bærerstoff;  
25
- ii) en forbindelse med formel (I), eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller en sammensetning derav, for anvendelse som medikament;
- iii) anvendelse av en forbindelse med formel (I), eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller en sammensetning derav, for fremstilling av et medikament for behandling av en sykdom ved å fremkalle en antagonisteffekt  
30

på et takykinin som virker på den humane NK<sub>1</sub>-, NK<sub>2</sub>- eller NK<sub>3</sub>-reseptor, eller en kombinasjon av to eller flere derav;

- iv) anvendelse som i iii), hvor sykdommen er en inflammatorisk sykdom, så som artritt, psoriasis, astma eller inflammatorisk tarmsykdom, en forstyrrelse i det sentrale nervesystem (CNS), så som angst, depresjon, demens eller psykose, en gastrointestinal (GI) forstyrrelse, så som funksjonell tarmsykdom, irritabelt tarmsyndrom, gastroøsofageal refluks, fekal inkontinens, kolitt eller Crohns sykdom, en forstyrrelse i den urogenitale trakt, så som inkontinens, hyperrefleksi eller cystitt, en pulmonal forstyrrelse, så som kronisk obstruktiv luftveissykdom, en allergi, så som eksem, kontaktdermatitt eller rhinitt, en hypersensitivitetsforstyrrelse, så som giftsumak, en perifer nevropati, så som diabetisk nevropati, neuralgi, kausalgi, smertefull nevropati, en svie, herpetisk neuralgi eller postherpetisk neuralgi, hoste eller akutt eller kronisk smerte;
- v) en forbindelse med formel (II), (IIIA), (XXII), (XXIII), (XXIV), (XXV), (XXVI), (XXVII), (XXVIII), (XXIX) eller (XXX).

Følgende eksempler illustrerer fremstillingen av forbindelsene med formel (I):



Eksempel 11-benzoyl-3-(3,4-diklorfenyl)-3-(3-[3-morfolinoazetidindihydroklorid-1-yl]propyl)piperidin

Til en løsning av aldehydet (se fremstilling 7) (0,48 g, 1,23 mmol) og 3-morfolinoazetidindihydroklorid (se fremstilling 13) (0,291 g, 1,1 molekv.) i tetrahydrofuran (20 ml) under nitrogen ble det tilsatt trietylamin (0,38 ml, 2,2 molekv.). Etter 30 minutter ble natriumtriacetoksyborhydrid (0,391 g, 1,5 molekv.) tilsatt, etterfulgt umiddelbart av iseddik (0,07 ml), og blandingen ble omrørt i 18 timer. Løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk, og residuet ble fordelt mellom 10 % vandig kaliumkarbonat-løsning (20 ml) og etylacetat (20 ml). Den vandige fase ble deretter ekstrahert igjen med etylacetat (2 x 20 ml), og de kombinerte organiske stoffer ble tørket over natriumsulfat. Løsningen ble deretter filtrert, og løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Residuet ble deretter kromatografert under anvendelse av kiselgel, idet man eluerte med diklormetan:metanol (9:1, volumdeler)

for å gi tittelforbindelsen (166 mg).  
TLC,  $R_f = 0,25$  (kisel, diklormetan:metanol (9:1, volumdeler)).

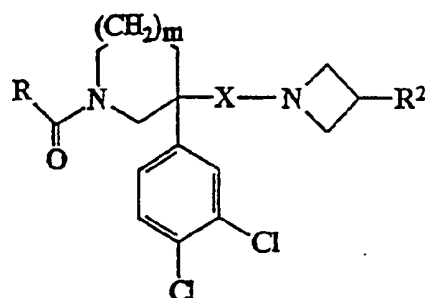
LMRS,  $m/z = 516 (m-1)^+$ .

Funnet: C 61,07, H 6,18, N 8,04.  $C_{28}H_{35}N_3O_2Cl_2 \cdot 0,5 CH_2Cl_2$  krever C 61,23, H 4,49, N 7,52 %.

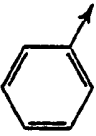

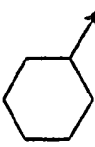
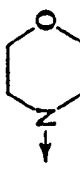
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0,95-1,1$  (m),  $1,2-1,5$  (m),  $1,55-1,9$  (m),  $2,0-2,1$  (m),  $2,25-2,3$  (m),  $2,4-2,6$  (m),  $2,9-3,0$  (m),  $3,25-3,4$  (m),  $3,6-3,7$  (m),  $7,2-7,4$  (m).

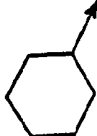



#### Eksempler 2-8



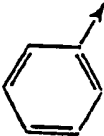
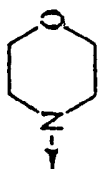
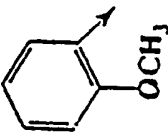
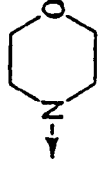
5 Forbindelsene i følgende tabulerte fremstillinger med den generelle formel

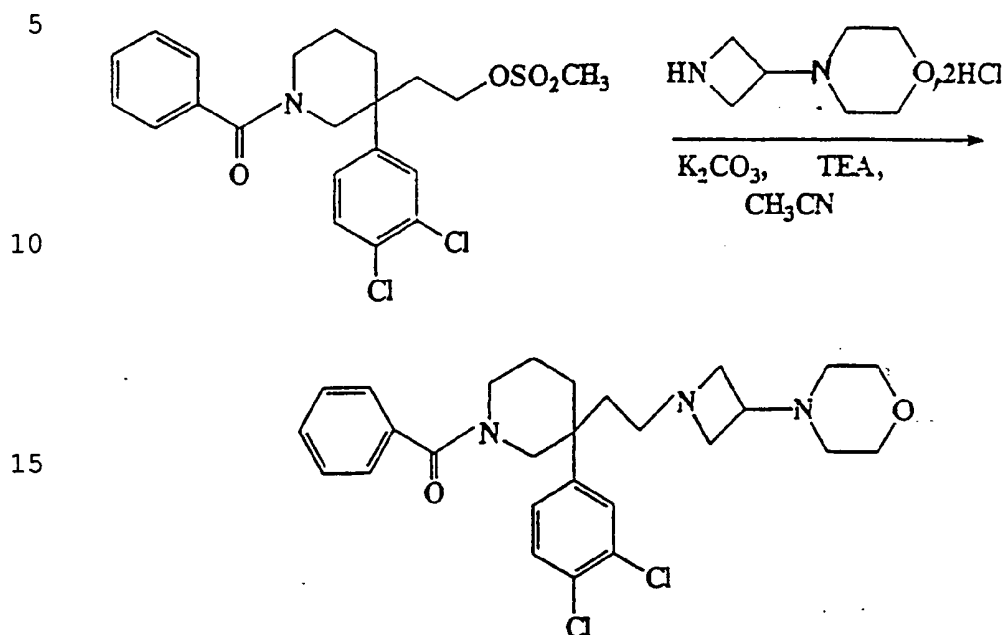


15 ble fremstilt på lignende måte som i eksempel 1, idet man  
anvendte det passende aldehyd (se fremstillingene 7, 8, 9,  
36 og 37) og enten 3-morfolinoazetidindihydroklorid (frem-  
stilling 13) eller 3-(4-aminosulfonylpiperazin-1-yl)azeti-  
20 din-bistrifluoracetat (fremstilling 16).

Eks. nr.	m	X	R	R <sup>2</sup>	LRMS m/z	Analyse/ <sup>1</sup> H-NMR
2	1	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>			515 (m-SO <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub> ) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ): δ = 1,6-1,9 (m, 5 H), 2,1-2,2 (m, 1 H), 2,25-2,45 (m, 7 H), 2,7-2,8 (m, 2 H), 2,9-3,0 (m, 1 H), 3,2-3,3 (m, 7 H), 3,35-3,5 (m, 6 H), 4,3-4,4 (m, 1 H), 7,25-7,5 (m, 8 H). Funnet: C 53,26, H 6,03, N 10,69. C <sub>28</sub> H <sub>37</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> -Cl <sub>2</sub> -S. 0,5 CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> -0,0313-CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> krever C 53,73, H 6,03, N 10,95.
3	1	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>			522 (m+1) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ): δ = 1,1-1,85 (m, 16 H), 2,0-2,1 (m, 1 H), 2,2-2,5 (m, 8 H), 2,8-3,05 (m, 3 H), 3,15-3,3 (m, 3 H), 3,15-3,3 (m, 2 H), 3,4-3,6 (m, 4 H), 3,65-3,7 (m, 4 H), 7,1-7,2 (m, 1 H), 7,3-7,4 (m, 2 H). Funnet: C 61,81, H 7,92, N 7,82. C <sub>28</sub> H <sub>41</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> -Cl <sub>2</sub> -S. 0,25 CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> krever C 62,39, H 7,69, N 7,73.

Eks. nr.	m	X	R	R <sup>2</sup>	LRMS m/z	Analyse/ <sup>1</sup> H-NMR
4	1	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>			600 (m+1) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ): δ = 1,2-1,9 (m), 1,95-2,05 (m), 2,3-2,7 (m), 3,1-3,25 (m), 3,3-3,55 (m), 3,65-3,9 (m), 4,1-4,2 (m), 4,45-4,6 (m), 7,1-7,15 (m), 7,3-7,4 (m). Funnet: C 50,08, H 6,61, N 10,02. C <sub>28</sub> H <sub>48</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> -Cl <sub>2</sub> S. 0,88-CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> -0,5 H <sub>2</sub> O krever C 50,70, H 6,74, N 10,24.
5	1	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>			480 (m+1) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ): δ = 0,7-1,3 (m, 6 H), 1,45-2,1 (m, 8 H), 2,25-2,3 (m, 4 H), 2,4-2,55 (m, 2 H), 2,9-3,1 (m, 3 H), 3,4-3,75 (m, 9 H), 7,15-7,2 (m, 1 H), 7,35-7,4 (m, 2 H). Funnet: C 57,03, H 7,33, N 6,94. C <sub>25</sub> H <sub>35</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> Cl. 0,63 CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> -0,5 H <sub>2</sub> O krever C 56,72, H 6,92, N 7,75.

Eks. nr.	m	X	R	R <sup>2</sup>	LRMS m/z	Analyse/ <sup>1</sup> H-NMR
6	1	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>			600 (m+1) <sup>+</sup>	
7	0	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>			558 (m+1) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ): δ = 1,45-1,95 (m, br), 2,6-2,95 (m, br), 3,25-4,0 (m, br), 6,9-7,55 (m, br). Funnet: C 63,25, H 6,56, N 8,40. C <sub>26</sub> H <sub>31</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> . 0,1 CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> krever C 63,06, H 6,32, N 8,45.
8	0	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>			518 (m+1) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ): δ = 1,55-1,9 (m), 2,0-2,3 (m), 2,65-2,9 (m), 3,1-4,1 (m), 6,85-7,4 (m). Funnet: C 61,52, H 6,69, N 7,90. C <sub>27</sub> H <sub>33</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> Cl <sub>2</sub> . 0,5 H <sub>2</sub> O krever C 63,06, H 6,32, N 8,45.

Eksempel 91-benzoyl-3-(3,4-diklorfenyl)-3-(2-[3-morfolinoazetidindihydroklorid-1-yl]etyl)piperidin

25 Til en løsning av mesylatet (se fremstilling 24) (137 mg, 0,3 mmol) ble det tilsatt 3-morfolinoazetidindihydroklorid (fremstilling 13) (160 mg, 3 molekv.), trietylamin (0,125 ml, 3 molekv.) og kaliumkarbonat (83 mg, 2 molekv.) i acetonitril (5 ml), og blandingen ble oppvarmet under

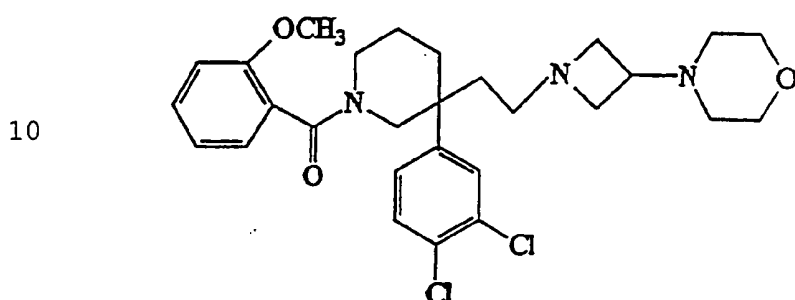
30 tilbakeløp i 4 timer. Reaksjonen ble avkjølt til værelses-temperatur, vann (2 ml) ble tilsatt, og acetonitrilet ble fjernet under redusert trykk. Mettet, vandig natrium-bikarbonat (20 ml) og etylacetat (20 ml) ble deretter

35 tilsatt, og den vandige fase ble ekstrahert med etylacetat (3 x 20 ml). De sammenslåtte organiske stoffer ble deretter tørket under anvendelse av vannfritt magnesiumsulfat og filtrert, og løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Residuet ble kromatografert under anvendelse av kiselgel, idet man eluerte med en løsningsmiddelgradient av diklormetan:metanol (9:1 til 4:1, volumdeler) for å gi tittelforbindelsen (43 mg).  $R_f = 0,16$  (kisel, diklormetan:metanol, 19:1, volumdeler). LRMS,  $m/z = 502 (m+1)^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1,35-1,95$  (m, 6 H),  $2,05-2,15$  (m, 2 H),  $2,25-2,4$  (m, 4 H),  $2,7-2,95$  (m, 3 H),  $3,3-3,6$  (m, 5 H),  $3,65-3,75$  (m, 4 H),  $4,35-4,5$  (m, 1 H),  $7,2-7,5$  (m, 8 H).

Eksempel 10

5 3-(3,4-diklorfenyl)-1-(2-metoksybenzoyl)-3-(2-[3-morfolinoazetidindihydroklorid-1-yl]etyl)piperidin



15

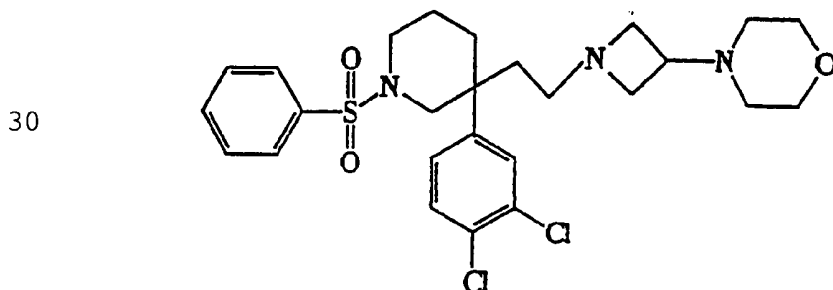
Denne forbindelse ble fremstilt på en lignende måte som i eksempel 9, idet man anvendte mesylatet som fremstilt i fremstilling 25 og 3-morfolinoazetidindihydroklorid (se fremstilling 13).

20 LRMS ( $m/z$ ) 532 ( $m+1$ )<sup>+</sup>.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1,3-2,15$  (m, 8 H),  $2,2-2,4$  (m, 5 H),  $2,7-3,1$  (m, 3 H),  $3,15-4,0$  (m, 11 H),  $4,65-4,7$  (m, 1 H),  $6,8-7,1$  (m, 3 H),  $7,1-7,5$  (m, 4 H).

Eksempel 11

25 3-(3,4-diklorfenyl)-3-(2-[3-morfolinoazetidindihydroklorid-1-yl]etyl)-1-fenylsulfonylpiperidin



35 Dette ble fremstilt på en lignende måte som i eksempel 9, idet man anvendte mesylatet som fremstilt i fremstilling

45.

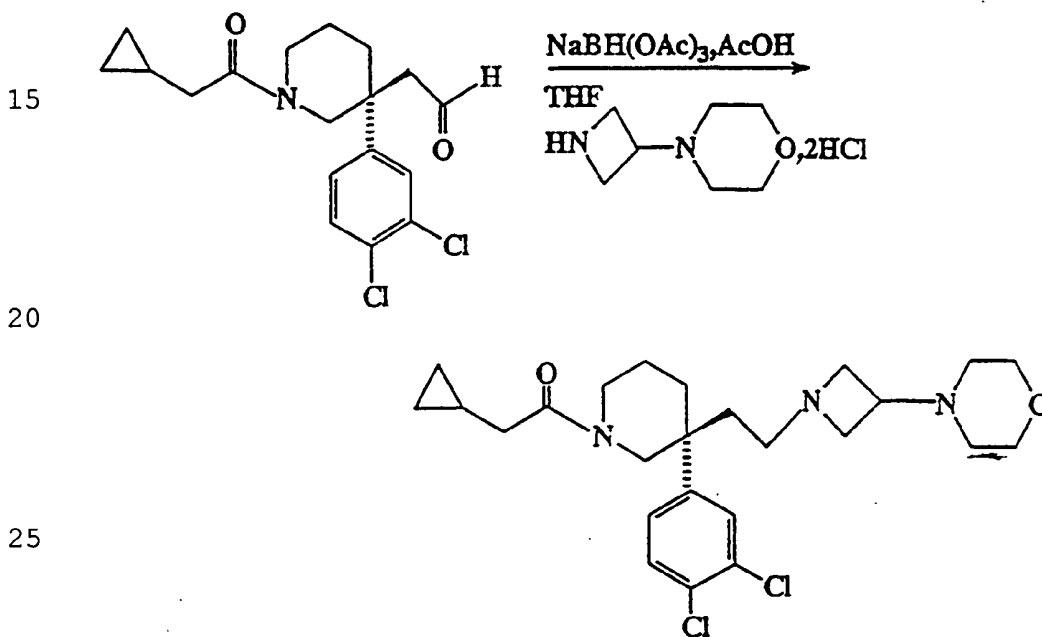
LRMS (m/z) 538 (m+1)<sup>+</sup>.Funnet: C 57,26, H 6,01, N 7,97. C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S·0,1·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

krever C 57,31, H 6,11, N 7,68.

- 5 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,5-1,9 (m, 6 H), 1,95-2,1 (m, 1 H),  
 2,15-2,3 (m, 5 H), 2,7-3,0 (m, 5 H), 3,1-3,2 (m, 1 H), 3,3-  
 3,5 (m, 2 H), 3,55-3,75 (m, 5 H), 7,2-7,3 (m, 1 H), 7,35-  
 7,45 (m, 2 H), 7,5-7,65 (m, 3 H), 7,7-7,8 (m, 2 H).

Eksempel 12

- 10 3(S)-1-syklopropylacetyl-3-(3,4-diklorfenyl)-3-(2-[3-  
morfolinoazetid-1-yl]etyl)piperidin



- Til en løsning av forbindelsen fra fremstilling 42  
 30 (0,319 g, 0,88 mmol), 3-morfolinoazetidindihydroklorid  
 (0,187 g, 1 molekv.) (fremstilling 13) og trietylamin  
 (0,122 ml, 1 molekv.) i tetrahydrofuran (10 ml) ble det  
 tilsatt natriumtriacetoksyborhydrid (251 mg, 1,35 molekv.)  
 og iseddik (0,053 ml, 1 molekv.). Blandingen ble omrørt ved  
 35 værelsestemperatur i 64 timer. Blandingen ble deretter  
 konsentrert til ca. 5 ml og fordelt mellom etylacetat  
 (30 ml) og mettet, vandig natriumbikarbonatløsning (20 ml).



Det organiske sjikt ble tørket over vannfritt magnesiumsulfat og filtrert, og løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Residuet ble rensset ved flashkolonnekromatografi under anvendelse av kiselgel, idet man eluerte med en løsningsmiddelgradient av diklormetan:metanol (92:8 til 9:1, volumdeler) for å gi tittelforbindelsen (220 mg). TLC,  $R_f = 0,2$  (kisel, metanol:diklormetan, 8:92 volumdeler).

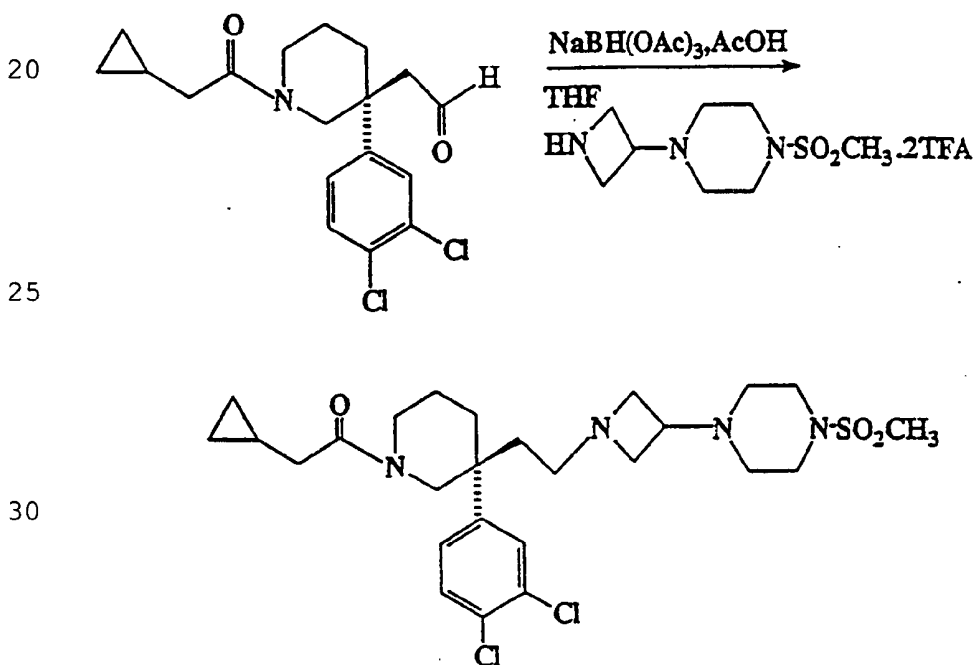
LRMS,  $m/z = 480 (m+1)^+$ .

10 Funnet: C 60,78, H 7,13, N 7,31.  $C_{25}H_{35}N_3Cl_2O_2 \cdot 0,25 CH_2Cl_2$  krever C 60,45, H 7,3, N 8,38 %.

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta = 0,1-0,2$  (m, 2 H), 0,5-0,55 (m, 2 H), 0,85-0,95 (m, 1 H), 1,35-2,3 (m, 14 H), 2,65-2,8 (m, 2 H), 2,85-2,95 (m, 1 H), 3,2-4,4 (m, 10 H), 7,2-7,4 (m, 3 H).

15 Eksempel 13

3(S)-1-syklopropylacetyl-3-(3,4-diklorfenyl)-3-(2-[3-(4-metansulfonylpiperazin-1-yl)azetidin-1-yl]etyl)piperidin



35 Til en løsning av forbindelsen fra fremstilling 42 (0,31 g, 0,88 mmol), 3-(4-metansulfonylpiperazin-1-yl)azetidin-bis-trifluoracetat (0,39 g, 1 molekv.) (fremstilling 46) og

trietylamin (0,122 ml, 1 molekv.) i tetrahydrofuran (10 ml) ble det tilsatt natriumtriacetoksyborhydrid (186 mg, 1 molekv.) og iseddik (0,053 ml, 1 molekv.). Blandingen ble omrørt ved værelsestemperatur i 16 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter konsentrert til ca. 3 ml og fordelt mellom etylacetat (30 ml) og mettete, vandige natriumbikarbonatløsning (30 ml). Det organiske sjikt ble tørket over vannfritt magnesiumsulfat og filtrert. Løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk for å gi et residuum som ble rensed ved flashkolonnekromatografi under anvendelse av kiselgel, idet man eluerte med diklormetan:metanol (10:1, volumdeler) for å gi tittelforbindelsen (375 mg). TLC,  $R_f = 0,35$  (kisel, diklormetan: metanol, 10:1 volumdeler).

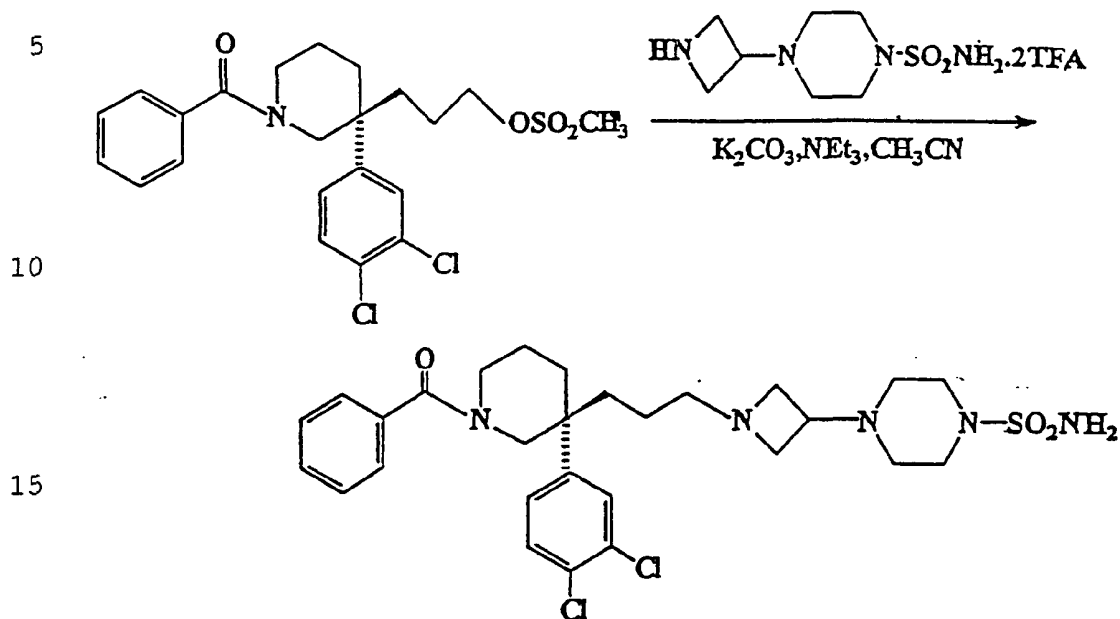
15 LRMS,  $m/z = 557 (m+1)^+$ .  
Funnet: C 54,98, H 6,80, N 9,40.  $C_{28}H_{38}N_3Cl_2N_4O_3S \cdot 0,25 CH_2Cl_2$  krever C 54,63, H 6,72, N 9,70 %.

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta = 0,05-0,15$  (m, 2 H),  $0,45-0,55$  (m, 2 H),  $0,9-1,0$  (m, 1 H),  $1,4-2,4$  (m, 14 H),  $2,7-3,0$  (m, 6 H),  $3,2-4,4$  (m, 10 H),  $7,2-7,4$  (m, 3 H).

20

Eksempel 14

3(R)-3-(3-[3-(4-aminosulfonylpiperazin-1-yl)azetidin-1-yl]propyl)-1-benzoyl-3-(3,4-diklorfenyl)piperidin



20 En blanding av forbindelsen fra fremstilling 54 (190 mg, 0,404 mmol), 1-aminosulfonyl-4-(azetidin-3-yl)piperazinbistrifluoracetat (fremstilling 16) (542 mg, 3 molekv.), kaliumkarbonat (334 mg, 6 molekv.) og trietylamin (0,335 ml, 6 molekv.) i acetonitril (15 ml) ble oppvarmet

25 under tilbakesløp i 8 timer.

Reaksjonsblandingen ble avkjølt til værelsestemperatur, diklormetan (50 ml) ble tilsatt, og blandingen ble vasket med vann (100 ml). Det organiske sjikt ble tørket over vannfritt magnesiumsulfat og filtrert. Løsningsmidlet ble

30 fjernet under redusert trykk for å gi et residuum som ble kromatografert på kiselgel, idet man eluerte med en løsningsmiddelgradient av etylacetat:metanol (9:1 til 3:2, volumdeler) for å gi tittelforbindelsen (19 mg).

LRMS (m/z) 515 (m-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>)<sup>+</sup>.

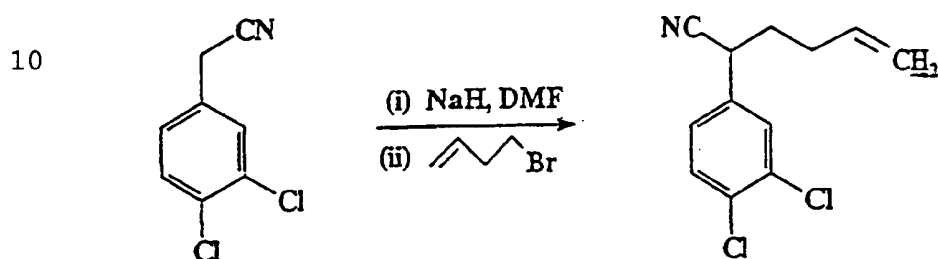
35 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,6-1,9 (m, 5 H), 2,1-2,2 (m, 1 H), 2,25-2,45 (m, 8 H), 2,7-2,8 (m, 2 H), 2,9-3,0 (m, 1 H),

3,2-3,3 (m, 7 H), 3,35-3,5 (m, 6 H), 4,3-4,4 (m, 1 H),  
7,25-7,5 (m, 5 H).

Følgende fremstillinger illustrerer fremstillingen av visse  
utgangsmaterialer som ble anvendt i de foregående  
5 eksempler.

#### Fremstilling 1

#### 2-(3,4-diklorfenyl)heks-5-ennitril



Til en løsning av natriumhydrid (14,8 g, 370,4 mmol, 60 %  
dispersjon i mineralolje) i dimetylformamid (150 ml) ved  
0 °C under nitrogen ble det tilsatt en løsning av 3,4-  
diklorfenylacetonitril (68,9 g, 1 molekv.) i dimetylform-  
amid (300 ml), og blandingen ble omrørt i 3 timer. En  
20 løsning av 4-brombut-1-en (50 g, 1 molekv.) i dimetyl-  
formamid (100 ml) ble deretter tilsatt, og blandingen ble  
omrørt ved værelsestemperatur i 1 time, deretter oppvarmet  
til 60 °C i 5 timer.

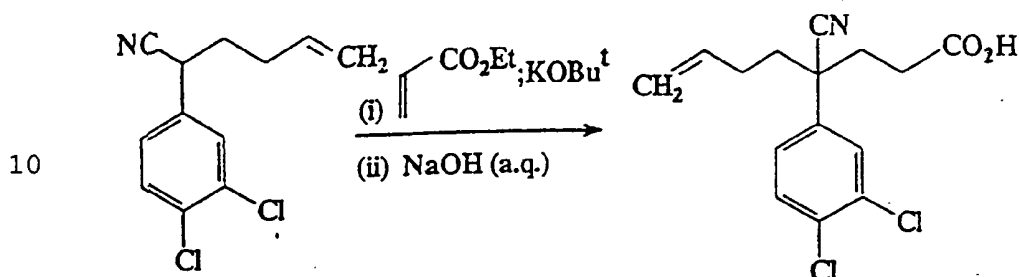
25 Reaksjonsblandingen ble deretter avkjølt, og vann (1 l) ble  
tilsatt. Blandingen ble deretter ekstrahert med etylacetat  
(2 x 500 ml). De kombinerte organiske stoffer ble deretter  
vasket med vann (2 x 1 l) og tørket over vannfritt  
magnesiumsulfat, og løsningsmidlet ble fjernet under  
30 redusert trykk. Residuet ble deretter rensert ved flash-  
kolonnekromatografi under anvendelse av kiselgel, idet man  
eluerte med en løsningsmiddelgradient av etylacetat:heksan  
(1:19 til 1:6, volumdeler) for å gi tittelforbindelsen  
(51,5 g).

35 TLC,  $R_f = 0,47$  (kisel, heksan:etylacetat, 6:1, volumdeler).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1,85-2,1$  (m, 2 H),  $2,2-2,3$  (m, 2 H),  
 $3,75-3,8$  (m, 1 H),  $5,05-5,1$  (m, 2 H),  $5,7-5,8$  (m, 1 H),  
 $7,15-7,2$  (m, 1 H),  $7,4-7,45$  (m, 2 H).

### Fremstilling 2

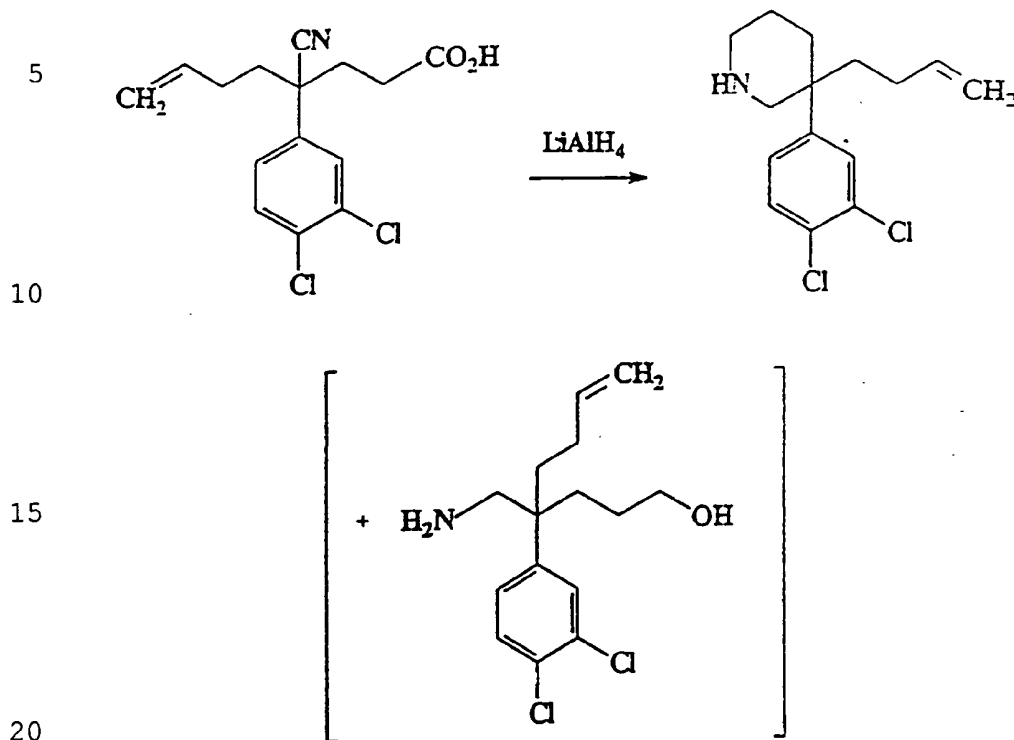
#### 5 4-cyano-4-(3,4-diklorfenyl)okt-7-ensyre



15 Til en løsning av forbindelsen fra fremstilling 1 (50,5 g,  
 210,4 mmol) i dioksan (150 ml) ved  $0^\circ$  under nitrogen ble  
 det tilsatt kalium-tert.-butoksid (1,5 g, 0,06 molekv.) og  
 etylakrylat (25,4 ml, 1,11 molekv.), og blandingen ble  
 omrørt i 1 time. Vandig natriumhydroksidløsning (2 N,  
 20 150 ml) ble deretter tilsatt, og blandingen ble omrørt ved  
 værelsestemperatur i 70 minutter.

Metyl-tert.-butyleter (300 ml) ble deretter tilsatt, og  
 blandingen ble surgjort til pH 1 under anvendelse av vandig  
 2 N saltsyreløsning. Løsningen ble deretter ekstrahert med  
 25 metyl-tert.-butyleter (2 x 300 ml), og de kombinerte  
 organiske stoffer ble deretter tørket over vannfritt  
 magnesiumsulfat og filtrert. Fjerning av løsningsmidlet  
 under redusert trykk gav tittelforbindelsen (68,12 g), som  
 ble anvendt i neste trinn uten ytterligere rensing.

30  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1,8-2,6$  (m, 9 H),  $4,9-5,0$  (m, 2 H),  
 $5,65-5,75$  (m, 1 H),  $7,2-7,25$  (m, 1 H),  $7,45-7,5$  (m, 2 H).

Fremstilling 33-(but-1-en-4-yl)-3-(3,4-diklorfenyl)piperidin

Til en løsning av litiumaluminiumhydrid (16,6 g, 2 molekv.) i tetrahydrofuran (300 ml) ved 0 °C under nitrogen ble det langsomt tilsatt en løsning av forbindelsen fra fremstilling 2 (68,12 g) i tetrahydrofuran (300 ml), og reaksjonsblandingen ble omrørt i 2 timer.

Vann (60 ml) ble deretter tilsatt forsiktig, etterfulgt av vandig natriumhydroksidløsning (2 N, 300 ml). Blandingen ble deretter filtrert, og det faste residuum ble vasket med metyl-tert.-butyleter (300 ml). De organiske vaskeløsninger ble deretter kombinert med filtratet, tørket over vannfritt magnesiumsulfat og filtrert, og løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Residuet ble deretter kromatografert under anvendelse av kiselgel, idet man eluerte med en løsningsmiddelgradient av metanol:etylacetat (1:19 til 2:5, volumdeler) for å gi tittelforbindelsen som en blanding med

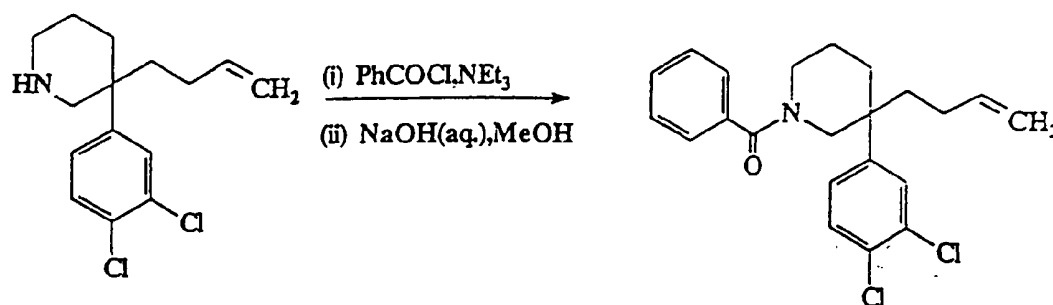
den usykliserte aminoalkohol (19,6 g), som ble anvendt i neste trinn uten ytterligere rensing.

#### Fremstilling 4

#### 3-(but-1-en-4-yl)-1-benzoyl-3-(3,4-diklorfenyl)piperidin

5

10



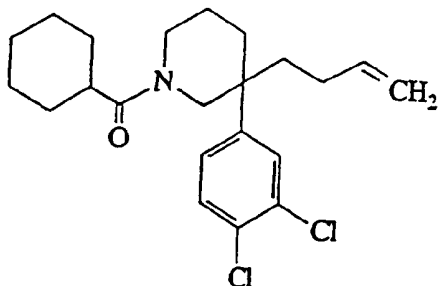
Til en løsning av produktet fra fremstilling 3 (6,02 g) i  
15 diklormetan (70 ml) ved 0 °C under nitrogen ble det tilsatt  
benzoylchlorid (9,37 ml, 4 molekv.) og trietylamin (13,8 ml,  
5 molekv.), og blandingen ble omrørt i 45 minutter.

Diklormetan (50 ml) ble deretter tilsatt, og blandingen ble  
vasket med 2 N vandig saltsyreløsning (2 x 100 ml). Den  
20 organiske fase ble deretter tørket over vannfritt  
magnesiumsulfat og filtrert. Løsningsmidlet ble fjernet  
under redusert trykk. En 4 % løsning av natriumhydroksid i  
metanol (100 ml) ble deretter tilsatt, og blandingen ble  
omrørt ved værelsestemperatur i 50 minutter. Diklormetan  
25 (200 ml) ble deretter tilsatt, og blandingen ble vasket med  
vann (2 x 200 ml). Løsningsmidlet ble fjernet under redu-  
sert trykk for å gi et residuum. Kromatografi under anven-  
delse av kiselgel, eluering med en løsningsmiddelgradient  
av etylacetat:heksan (1:4 til 3:5, volumdeler) gav tittel-  
30 forbindelsen (3,37 g).

TLC,  $R_f = 0,87$  (kisel, heksan:etylacetat, 3:5, volumdeler).  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1,3-2,2$  (m, 8 H), 3,1-3,6 (m, 3 H),  
1,5-1,7 (m, 1 H), 4,85-4,95 (m, 2 H), 5,55-5,7 (m, 1 H),  
7,2-7,55 (m, 8 H).

Fremstilling 53-(but-1-en-4-yl)-1-sykloheksanoyl-3-(3,4-diklorfenyl)-piperidin

5



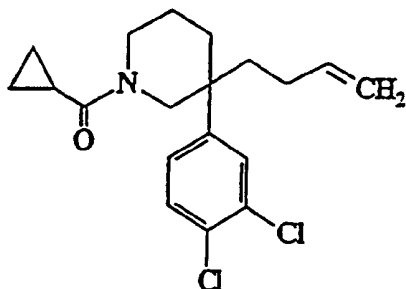
10

Denne forbindelse ble fremstilt ved samme metode som beskrevet i fremstilling 4, idet man anvendte sykloheksanoylchlorid istedenfor benzoylchlorid.

15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1,1-1,9$  (m, 19 H), 2,05-2,15 (m, 1 H), 2,35-2,5 (m, 1 H), 3,1-3,3 (m, 2 H), 3,5-3,65 (m, 1 H), 4,45-4,5 (m, 1 H), 4,8-4,9 (m, 2 H), 5,55-5,7 (m, 1 H), 7,1-7,15 (m, 1 H), 7,3-7,4 (m, 2 H).

Fremstilling 620 3-(but-1-en-4-yl)-1-syklopropanoyl-3-(3,4-diklorfenyl)-piperidin

25

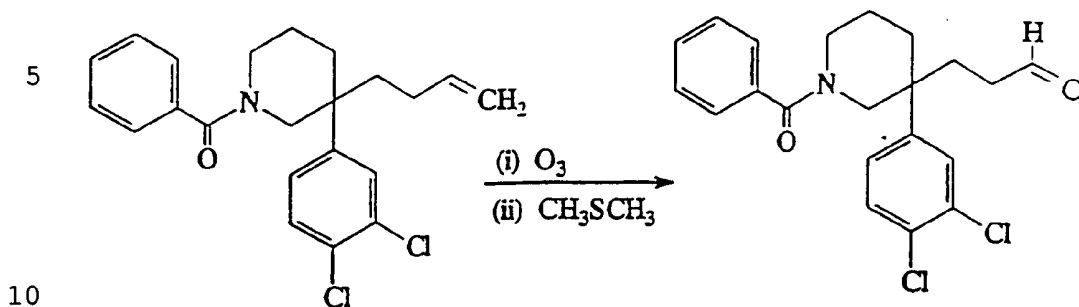


30 Denne forbindelse ble fremstilt ved samme metode som beskrevet i fremstilling 4, idet man anvendte syklopropanoylchlorid istedenfor benzoylchlorid.

LRMS,  $m/z$  352 ( $m+1$ )<sup>+</sup>.

35  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0,65-1,1$  (m, 4 H), 1,4-2,15 (m, 8 H), 3,15-3,45 (m, 2 H), 3,7-3,9 (m, 2 H), 4,35-4,45 (m, 1 H), 4,8-4,95 (m, 2 H), 5,55-5,7 (m, 1 H), 7,1-7,4 (m, 3 H).



Fremstilling 71-benzoyl-3-(3,4-diklorfenyl)-3-(2-formyletyl)piperidin

Inn i en løsning av forbindelsen fra fremstilling 4 (3,37 g, 8,7 mmol) i metanol (110 ml) under nitrogen ved -78 °C ble det boblet ozon ved en hastighet på 50 ml/min (idet man brukte en elektrisitetsmengde på 1,5 A for å generere ozonet fra oksygen) i 10 minutter. Etter denne tid ble strømstyrken redusert til 0, og oksygen ble boblet gjennom reaksjonsblandingen ved en hastighet på 5 ml pr. minutt i 10 minutter. Oksygentilførselen ble deretter fjernet, og nitrogen ble boblet gjennom reaksjonsblandingen i 20 minutter. Etter denne tid ble en løsning av dimetylsulfid (6,4 ml, 14 molekv.) i metanol (15 ml) tilsatt dråpevis, og reaksjonsblandingen fikk oppvarmes til værelsestemperatur i løpet av 18 timer. Løsningsmidlet ble deretter fjernet under redusert trykk, og reaksjonsblandingen ble fordelt mellom etylacetat (20 ml) og vann (15 ml). Det organiske sjikt ble separert, og den vandige del ble ytterligere ekstrahert med etylacetat (2 x 20 ml). De organiske sjikt ble deretter slått sammen, tørket under anvendelse av magnesiumsulfat og filtrert, og løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk for å gi tittel-

25

30

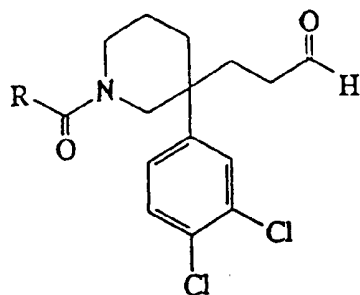
forbindelsen (3,18 g), som ble anvendt uten ytterligere rensing.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,3-2,1 (m, 6 H), 3,15-3,25 (m, 4 H), 3,35-3,55 (m, 2 H), 7,2-7,45 (m, 8 H), 9,6 (s. br., 1 H).

35

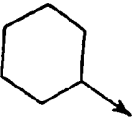

Fremstillinger 8 og 9

Forbindelsene med den generelle formel:



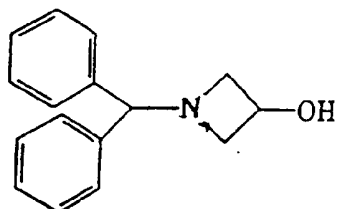
ble fremstilt på lignende måde som i fremstilling 7, idet man anvendte forbindelsene i fremstilling 5 og 6 respektive.

15

Fremstilling nr.	R	LRMS m/z	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> )
8		396 (m+1) <sup>+</sup>	δ = 1,15-1,9 (m, 17 H), 1,95-2,1 (m, 1 H), 2,3- 2,45 (m, 1 H), 3,3-3,55 (m, 3 H), 4,1-4,3 (m, 1 H), 7,15-7,2 (m, 1 H), 7,35-7,4 (m, 2 H), 9,6 (s, 1 H)
9		354 (m+1) <sup>+</sup>	δ = 0,7-0,85 (m, 2 H), 0,9-1,05 (m, 2 H), 1,45- 2,1 (m, 8 H), 2,25-2,4 (m, 1 H), 3,4-3,7 (m, 3 H), 4,05-4,2 (m, 1 H), 7,15-7,2 (m, 1 H), 7,35- 7,45 (m, 2 H), 9,6 (s, 1 H)

Fremstilling 101-difenylmetylazetidindin-3-ol

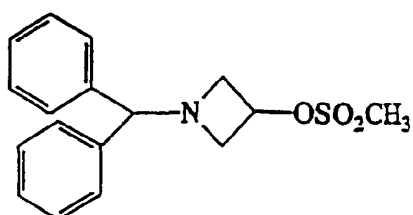
5



- 10 En løsning av benzhydrylamin (200 ml, 1,16 mol) og epi-  
klorhydrin (186 ml, 1 molekv.) i metanol (600 ml) ble  
omrørt ved værelsestemperatur i 5 dager og deretter opp-  
varmet ved 40 °C i 2 dager. Løsningsmidlet ble deretter  
fjernet under redusert trykk, residuet ble oppløst i  
15 isopropylalkohol (500 ml), og løsningen ble oppvarmet under  
tilbakeløp i 6 timer. Løsningen ble avkjølt til værelses-  
temperatur, og fellingen ble avfiltrert. Dette faste stoff  
ble fordelt mellom diklormetan (400 ml) og mettet, vandig  
natriumbikarbonatløsning (500 ml). Den vandige fase ble  
20 ekstrahert med diklormetan (2 x 400 ml), og de sammenslåtte  
organiske faser ble tørket over magnesiumsulfat. Løsningen  
ble deretter filtrert, og løsningsmidlet ble fjernet fra  
filtratet under redusert trykk for å gi tittelforbindelsen  
(86 g) som et krystallinsk, fast stoff.
- 25  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1,8-2,3$  (s, br, 1 H), 2,85-2,9 (m,  
2 H), 3,5-3,55 (m, 2 H), 4,35 (s, 1 H), 4,4-4,5 (m, 1 H),  
7,15-7,4 (m, 10 H).

Fremstilling 111-difenylmetyl-3-metansulfonyloxyazetidindin

30



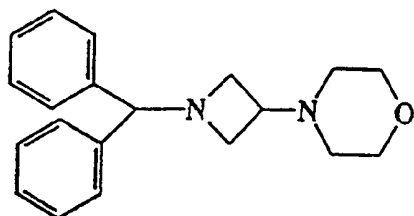
Til en løsning av 1-difenylmetylazetidind-3-ol (se fremstilling 10) (65,9 g, 275,7 mmol) i tørt diklormetan (700 ml) ved 0 °C under nitrogen ble det tilsatt trietylamin (57 ml, 1,2 molekv.). Etter 5 minutter ble metansulfonylchlorid (25,6 ml, 1,5 molekv.) tilsatt, og blandingen ble omrørt i 1 time. Vann (300 ml) ble deretter tilsatt, og blandingen ble ekstrahert med diklormetan (3 x 300 ml). De kombinerte organiske sjikt ble tørket over magnesiumsulfat. Løsningen ble deretter filtrert, og løsningsmidlet ble fjernet fra filtratet under redusert trykk. Residuet ble kromatografert under anvendelse av kiselgel, idet man eluerte med metanol:diklormetan (1:49, volumdeler) for å gi tittelforbindelsen (73,4 g) som et fast stoff.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 2,95 (s, 3 H), 3,15-3,25 (m, 2 H), 3,6-3,65 (m, 2 H), 4,4 (s, 1 H), 5,05-5,15 (m, 1 H), 7,15-7,4 (m, 10 H).

### Fremstilling 12

#### 1-difenylmetyl-3-morfolinoazetidind

20



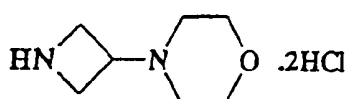
25

En løsning av 1-difenylmetyl-3-metansulfonyloksyazetidind (se fremstilling 11) (24,46 g, 7,72 mmol), kaliumkarbonat (32 g, 3 molekv.) og morfolin (7,34 ml, 1,09 molekv.) i acetonitril (200 ml) ble oppvarmet under tilbakesløp i 4 timer. Løsningen ble deretter avkjølt til værelsestemperatur, vann (50 ml) ble tilsatt, og blandingen ble konsentrert under redusert trykk. Residuet ble fordelt mellom etylacetat (400 ml) og vann (400 ml), og den organiske fase ble separert og vasket med vann (2 x 400 ml). Den organiske fase ble tørket over magnesiumsulfat og filtrert, og løsningsmidlet ble fjernet fra filtratet under redusert trykk. Residuet ble deretter kromatografert under anvendel-

se av kiselgel, idet man eluerte med heksan:dietyleter (1:1, volumdeler) for å gi tittelforbindelsen (16,5 g).  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 2,95 (s, 3 H), 3,15-3,25 (m, 2 H), 3,6-3,65 (m, 2 H), 4,4 (s, 1 H), 5,05-5,15 (m, 1 H), 7,15-7,4 (m, 10 H).

### Fremstilling 13

#### 3-morfolinoazetidindihydroklorid



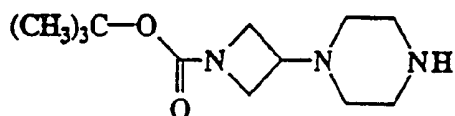
En blanding av 1-difenylmetyl-3-morfolinoazetidin (se fremstilling 12) (18,6 g, 60,4 mmol), palladiumhydroksid (2 g), etanol (200 ml) og 1 N vandig saltsyreløsning (52 ml) ble omrørt under en atmosfære av hydrogen ved 345 kPa (50 psi) i 3 dager. Katalysatoren ble deretter fjernet ved filtrering, og filtratet ble inndampet til tørrhet. Tilsetning av diklormetan (100 ml) til residuet og triturerer gav et fast stoff som ble omkrystallisert fra metanol for å gi tittelforbindelsen (10,2 g) som et krystallinsk, fast stoff.

LRMS, m/z 179 (m+1)<sup>+</sup>.

(N.B. Monohydrokloridet som anvendes istedenfor dihydrokloridet i noen reaksjoner, kan fremstilles på lignende måte, idet man anvender én molarekvivalent hydrogenklorid).

### Fremstilling 14

#### 1-(t-butoksykarbonyl)-3-(piperazin-1-yl)azetidin



35 Piperazin (149,2 g, 8 molekv.) ble oppvarmet til en smelte, og 1-(t-butoksykarbonyl)-3-metansulfonyloksyazetidin (se

den internasjonale patentsøknad nr. WO93/19059) (54,5 g, 217 mmol) ble deretter tilsatt. Blandingen ble oppvarmet ved 115 °C i 24 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt, og overskuddet av piperazin ble fjernet under redusert trykk.

5 Residuet ble rensset ved flashkromatografi på kiselgel under anvendelse av metanol:diklormetan (5:95, volumdeler) som eluent for å gi tittelforbindelsen (51 g).

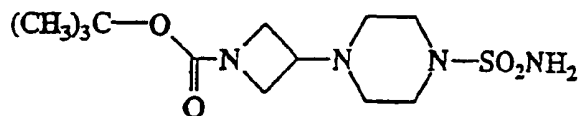
LRMS,  $m/z = 242 (m+1)^+$ .

10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1,4$  (m, 9 H), 2,5-2,6 (m, 4 H), 3,1-3,25 (m, 5 H), 3,7-3,8 (m, 2 H), 3,9-3,95 (m, 2 H), 4,6 (br. s, 1 H).

#### Fremstilling 15

#### 3-(4-aminosulfonylpiperazin-1-yl)-1-(t-butoksykarbonyl)-azetidin

15



20 En løsning av forbindelsen fra fremstilling 14 (50 g, 132,6 mmol) og sulfamid (88 g, 6,9 molekv.) i 1,4-dioksan (1300 ml) ble oppvarmet under tilbakeløp i 54 timer.

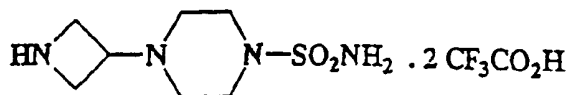
Løsningen ble avkjølt, og løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Residuet ble rensset ved flashkolonne-

25 kromatografi på kiselgel under anvendelse av metanol:diklormetan (5:95, volumdeler) som elueringsmiddel for å gi tittelforbindelsen (50 g).

30  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1,45$  (s, 9 H), 2,4-2,5 (m, 4 H), 3,1-3,2 (m, 1 H), 3,25-3,3 (m, 4 H), 3,75-3,8 (m, 2 H), 3,85-3,9 (m, 2 H), 4,3 (br. s, 2 H).

#### Fremstilling 16

#### 3-(4-aminosulfonylpiperazin-1-yl)azetidin-bistrifluoracetat

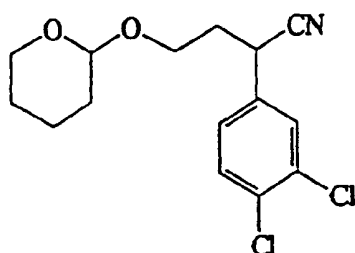


En løsning av forbindelsen fra fremstilling 15 (364 mg, 1,14 mmol) i diklormetan (6 ml) under en atmosfære av nitrogen ved 0 °C ble det langsomt tilsatt trifluoreddiksyre (3 ml, 35 molekv.), og reaksjonsblandingen fikk anta værelsestemperatur i løpet av 2 timer. Løsningsmidlet ble deretter fjernet under redusert trykk, og residuet ble destillert azeotrop med diklormetan (3 x 10 ml). Den resulterende olje ble trituret med dietyleter for å gi tittelforbindelsen (379 mg), som ble anvendt uten ytterligere rensing.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2,4-2,6$  (m, 4 H),  $2,95-3,15$  (m, 4 H),  $3,35-3,5$  (m, 1 H),  $3,8-4,1$  (m, 4 H),  $6,6-6,8$  (m, 2 H),  $8,6-8,85$  (m, 3 H).

#### Fremstilling 17

15 2-(3,4-diklorfenyl)-4-(tetrahydropyran-2-yloksy)butannitril



Til en blanding av 60 % w/w natriumhydriddispersjon i olje (19,24 g, 1,05 molekv.) i tørt tetrahydrofuran (450 ml) ved 0 °C under nitrogen ble det tilsatt en løsning av 3,4-diklorfenylacetonitril (89,5 g, 1 molekv.) i tørt tetrahydrofuran (450 ml) dråpevis i løpet av 40 minutter. Etter ytterligere 30 minutter ble en løsning av 2-brometoksytetrahydropyran (100 g, 1 molekv.) i tetrahydrofuran (100 ml) tilsatt, og blandingen fikk anta værelsestemperatur og ble omrørt i 14 timer. 30 % vandig ammoniumkloridløsning (500 ml) ble tilsatt, og blandingen ble ekstrahert med dietyleter (2 x 400 ml). De organiske sjikt ble slått sammen og vasket med vann (2 x 400 ml) og tørket over magnesiumsulfat, og løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Residuet ble deretter kromatografert under

35

anvendelse av kiselgel, idet man eluerte med en løsningsmiddelgradient av dietyleter:heksan (1:9 til 1:1, volumdeler) for å gi tittelforbindelsen (51 g).

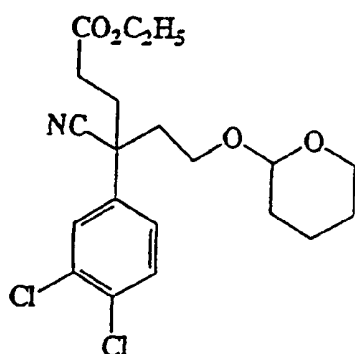
TLC,  $R_f = 0,55$  (kisel, metyl-tert.-butyleter:heksan, 1:1, volumdeler).

LRMS,  $m/z = 333$  ( $m+NH_4$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1,5-1,9$  (m, 6 H), 2,05-2,3 (m, 2 H), 2,4-2,65 (m, 2 H), 2,8-2,95 (m, 2 H), 4,0-4,1 (m, 1 H), 4,5-4,6 (m, 1 H), 7,2-7,25 (m, 1 H), 7,25-7,5 (m, 2 H).

#### 10 Fremstilling 18

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



Til en løsning av diisopropylamin (15 ml, 0,77 molekv.) i tetrahydrofuran (80 ml) ved  $-78$  °C under nitrogen ble det tilsatt n-butyllitium (77,3 ml av en 2,5 M løsning i heksan, 1,4 molekv.), og løsningen fikk deretter anta værelsestemperatur i løpet av 2 timer. Løsningen ble avkjølt til  $-78$  °C, og en løsning av forbindelsen i fremstilling 17 (43,9 g, 138 mmol) i tetrahydrofuran (180 ml) ble tilsatt langsomt. Den resulterende løsning fikk anta værelsestemperatur langsomt i løpet av 2 timer. Løsningen ble deretter avkjølt til  $-78$  °C, og en løsning av etyl-3-brompropanoat (22,36 ml, 1,3 molekv.) i tetrahydrofuran (70 ml) ble tilsatt dråpevis. Tetra-n-butylammoniumjodid (50 g, 1 molekv.) ble deretter tilsatt, og reaksjonsblandingen fikk anta værelsestemperatur og ble omrørt i 14 timer. Vann (10 ml) ble deretter tilsatt, og løsningen



ble konsentrert under redusert trykk. Vann (400 ml) og saltvann (400 ml) ble tilsatt, og blandingen ble ekstrahert med etylacetat (2 x 500 ml). De sammenslåtte organiske sjikt ble vasket med vann (2 x 300 ml) og tørket over  
5 magnesiumsulfat, og løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Kromatografi under anvendelse av kiselgel, idet man eluerte med dietyleter:heksan (1:1, volumdeler) gav tittelforbindelsen (35 g).

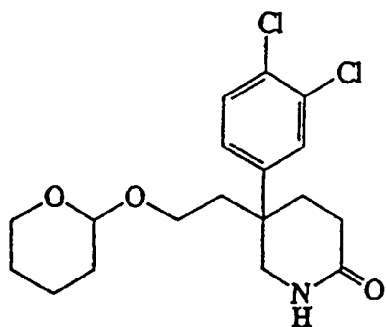
TLC,  $R_f = 0,30$  (kisel, dietyleter:heksan, 1:1, volumdeler).

10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1,25$  (t, 3 H), 1,35-1,8 (m, 6 H), 2,0-2,55 (m, 6 H), 3,3-3,45 (m, 2 H), 3,65-3,8 (m, 2 H), 4,0-4,1 (m, 2 H), 4,4-4,5 (m, 1 H), 7,2-7,55 (m, 3 H).

#### Fremstilling 19

15 5-(3,4-diklorfenyl)-5-(2-[tetrahydropyran-2-yloksy]etyl)-2-(1H)piperidon

20



25 Forbindelsen fra fremstilling 18 (18,7 g, 45,2 mmol) ble oppløst i mettet ammoniakalsk etanolløsning (500 ml) som inneholdt Raney-nikkel (3,5 g). Blandingen ble omrørt under hydrogen ved atmosfærisk trykk i 7 timer. Katalysatoren ble deretter fjernet ved filtrering, etanolen ble fjernet under  
30 redusert trykk, og residuet ble kromatografert under anvendelse av kiselgel, idet man eluerte først med dietyleter og deretter med metanol:diklormetan (1:9, volumdeler) for å gi tittelforbindelsen (10,4 g).

TLC,  $R_f = 0,45$  (kisel, metanol:diklormetan, 1:9,

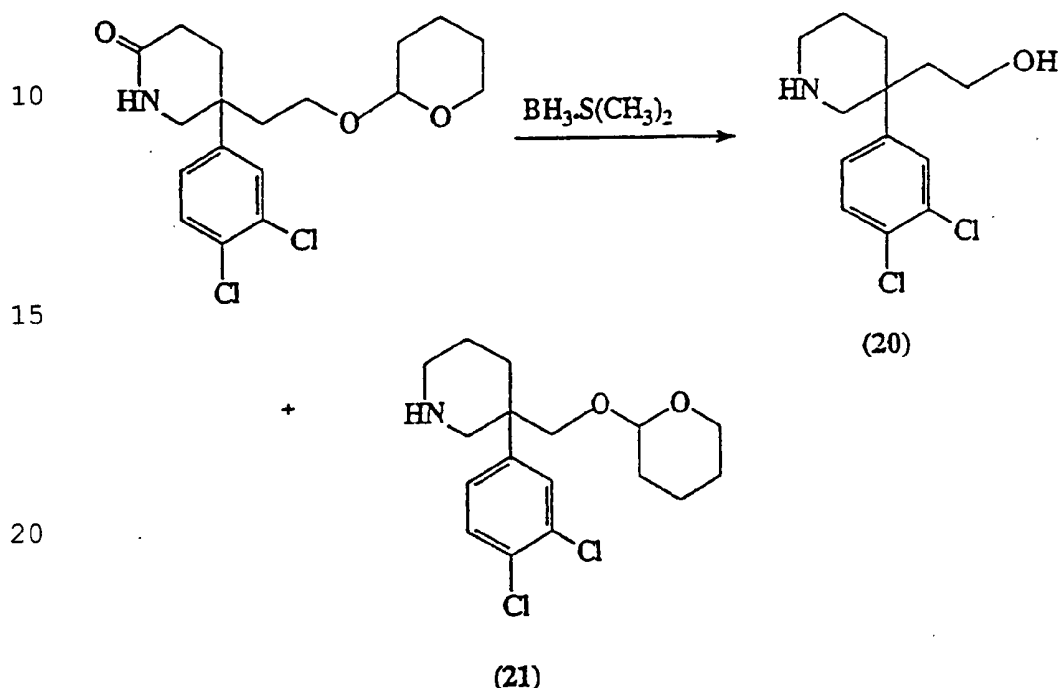
35 volumdeler).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1,4-1,8$  (m, 6 H), 1,9-2,1 (m, 5 H),

2,3-2,45 (m, 1 H), 3,0-3,2 (m, 1 H), 3,35-3,85 (m, 4 H),  
4,35-4,4 (m, 1 H), 6,05 (s, br., 1 H), 7,15-7,45 (m, 3 H).

Fremstillinger 20 og 21

3-(3,4-diklorfenyl)-3-(2-hydroksyetyl)piperidin (fremstilling 20) og 3-(3,4-diklorfenyl)-3-(2-[tetrahydropyran-2-yloksy]etyl)piperidin (fremstilling 21)



25 Til en løsning av 5-(3,4-diklorfenyl)-5-(2-[tetrahydropyran-2-yloksy]etyl)-2-(1H)piperidon (fremstilling 19) (1,75 g, 4,7 mmol) i tetrahydrofuran ved 0 °C under nitrogen ble det tilsatt en løsning av boran-dimetylsulfid-kompleks (2,36 ml, 5 molekv., 10 M løsning) dråpevis.

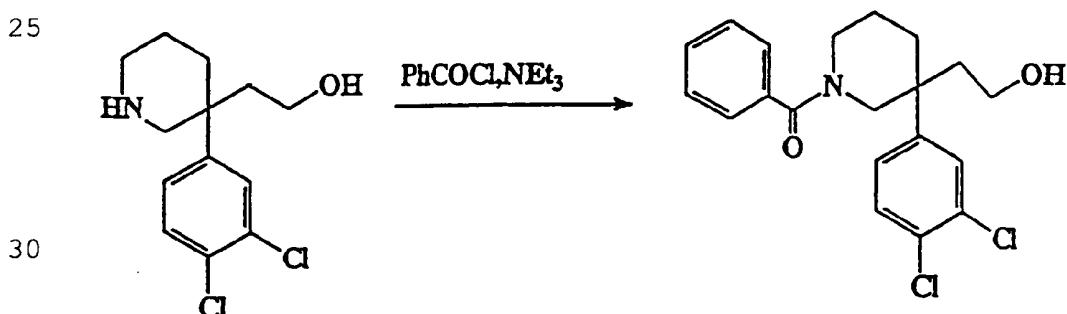
30 Løsningen ble deretter langsomt oppvarmet til værelses-temperatur og deretter oppvarmet under tilbakesløp i 2 timer. Løsningen ble avkjølt til værelsestemperatur, og løsningsmidlet ble deretter fjernet under redusert trykk. Residuet ble deretter fordelt mellom diklormetan (30 ml) og

35 mettet, vandig natriumbikarbonatløsning (30 ml). Den vandige fase ble ekstrahert med en ytterligere porsjon av diklormetan (30 ml), og de sammenslåtte organiske stoffer

ble tørket under anvendelse av vannfritt magnesiumsulfat. Løsningen ble deretter filtrert, og løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Residuet ble rensed ved kolonnekromatografi under anvendelse av kisel, idet man eluerte med metanol:diklormetan (1:19, volumdeler) for å gi først alkoholen (20) som boran-dimetylsulfidkomplekset og deretter den beskyttede alkohol (21) (132 mg). Fraksjonene inneholdende borankomplekset (20) ble inndampet under redusert trykk, residuet ble oppløst i metanol (10 ml) og 2 N vandig saltsyre (10 ml), og blandingen ble oppvarmet under tilbakeløp i 1 time. Løsningen ble deretter avkjølt til værelsestemperatur, og løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk for å gi tittelalkoholen (20) (424 mg). Spektraldata for (20): LRMS, m/z 274 (m+1)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,45-2,0 (m, 6 H), 2,3 (s., br., 2 H), 2,7-2,8 (m, 1 H), 2,85-2,95 (m, 1 H), 3,1 (s, br., 2 H), 3,35-3,55 (m, 2 H), 7,1-7,2 (m, 1 H), 7,35-7,4 (m, 2 H). Spektraldata for (21): LRMS, m/z 358 (m+1)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,4-2,1 (m, 12 H), 2,8-3,6 (m, 8 H), 3,65-3,85 (m, 1 H), 4,35 (s, br., 1 H), 7,15-7,2 (m, 1 H), 7,35-7,5 (m, 2 H).

### Fremstilling 22

#### 1-benzoyl-3-(3,4-diklorfenyl)-3-(2-hydroxyetyl)piperidin



Til en løsning av forbindelsen fra fremstilling 20 (150 mg, 0,55 mmol) i diklormetan (5 ml) ved 0 °C under nitrogen ble det tilsatt trietylamin (0,114 ml, 1,5 molekv.) og benzoylklorid (0,076 ml, 1,2 molekv.), og blandingen ble omrørt ved værelsestemperatur i 1 time. Vann (30 ml) og mettet,

35

vandig natriumbikarbonatløsning (30 ml) ble tilsatt, og blandingen ble ekstrahert med diklormetan (3 x 40 ml). De kombinerte organiske stoffer ble deretter tørket under anvendelse av vannfritt magnesiumsulfat og filtrert, og løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk for å gi tittelforbindelsen (187 mg), som ble anvendt uten ytterligere rensing.

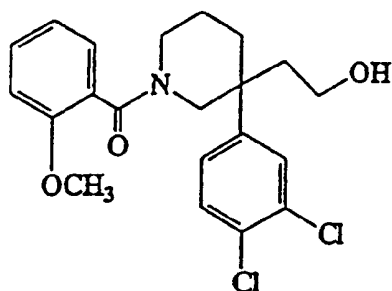
TLC,  $R_f = 0,34$  (kisel, diklormetan:metanol, 19:1, volumdeler).

10 LRMS 378,  $m/z$   $(m+1)^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1,4-2,3$  (m, 7 H),  $3,25-4,3$  (m, 6 H),  $7,15-7,6$  (m, 8 H).

#### Fremstilling 23

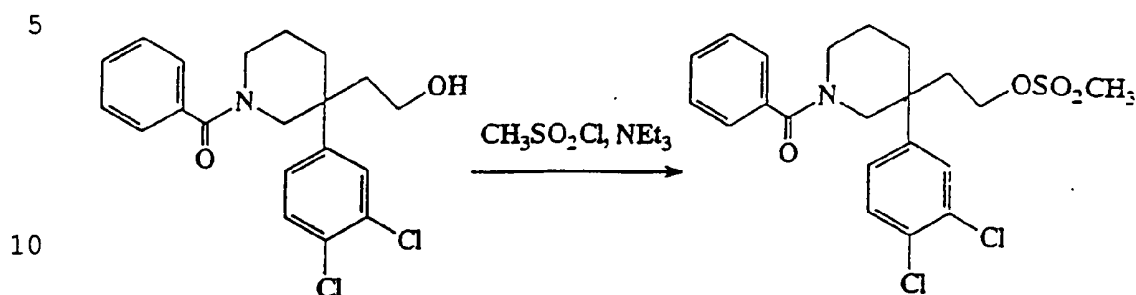
15 1-(2-metoksybenzoyl)-3-(3,4-diklorfenyl)-3-(2-hydroxyetyl)piperidin



25 Denne forbindelse ble fremstilt på lignende måte som i fremstilling 22, idet man anvendte forbindelsen fremstilt i fremstilling 20 og 2-metoksybenzoylchlorid istedenfor benzoylchlorid. Forbindelsen ble renset ved kolonnekromatografi (kisel, gradienteluering, diklormetan:metanol (49:1 til 24:1, volumdeler).

30 LRMS 410,  $m/z$   $(m+1)^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1,35-2,2$  (m, 8 H),  $6,8-7,1$  (m, 2 H),  $7,2-7,55$  (m, 5 H).

Fremstilling 241-benzoyl-3-(3,4-diklorfenyl)-3-(2-metansulfonyloksy-  
etyl)piperidin

Til en løsning av forbindelsen fra fremstilling 22 (170 mg, 0,45 mmol) i diklormetan (4 ml) under nitrogen ble det  
 15 tilsatt trietylamin (0,094 ml, 1,5 molekv.), og løsningen ble avkjølt til 0 °C. Metansulfonylklorid (0,042 ml, 1,2 molekv.) ble deretter tilsatt, og blandingen ble omrørt i 1 time. Vann (20 ml) ble tilsatt, og den vandige fase ble ekstrahert med diklormetan (20 ml). De sammenslåtte  
 20 organiske stoffer ble deretter tørket over vannfritt magnesiumsulfat og filtrert, og løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Residuet ble deretter kromatografert under anvendelse av kisel, idet man eluerte med diklormetan for å gi tittelforbindelsen (145 mg).

25 TLC,  $R_f = 0,39$  (kisel, diklormetan:metanol, 19:1, volum-deler).

LRMS 456,  $m/z$   $(m+1)^+$ .

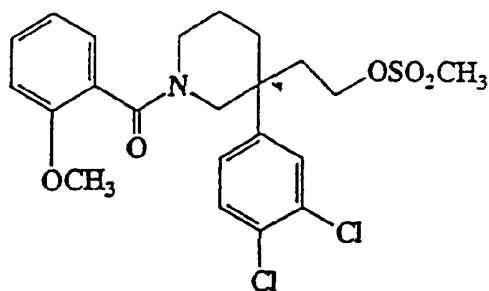
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1,65$  (s, br., 1 H), 1,9-2,0 (m, 2 H), 2,1 (s, br., 2 H), 2,9 (s, br., 2 H), 3,35 (s, br., 2 H),  
 30 3,6-3,75 (m, 1 H), 3,9-4,0 (m, 2 H), 4,1 (s, br., 1 H), 4,3 (s, br., 1 H), 7,3-7,5 (m, 8 H).

Fremstilling 25

1-(2-metoksybenzoyl)-3-(3,4-diklorfenyl)-3-(2-metansulfonyloksyetyl)piperidin

5

10



Denne ble fremstilt på lignende måte som i fremstilling 24, idet man anvendte forbindelsen beskrevet i fremstilling 23.

15 LRMS 486,  $m/z$   $(m+1)^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1,4-2,4$  (m, 6 H),  $2,9-4,6$  (m, 12 H),  $6,75-7,6$  (7 H).

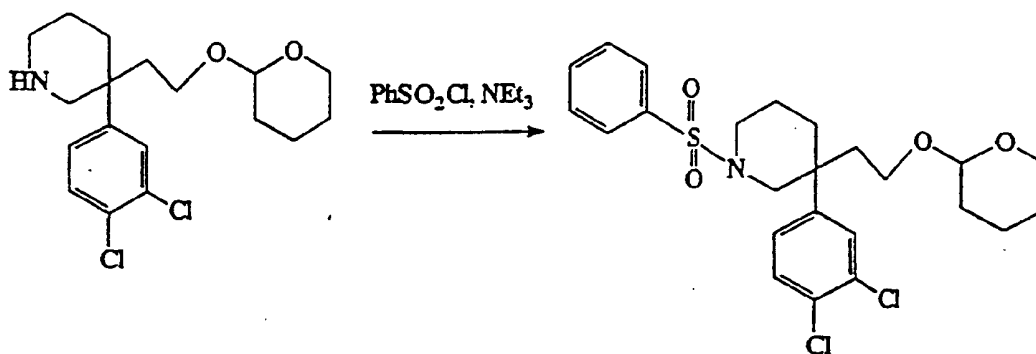
Fremstilling 27

20

1-(fenylsulfonyl)-3-(3,4-diklorfenyl)-3-([tetrahydropyran-2-yloksy]etyl)piperidin

25

30



Til en løsning av forbindelsen fra fremstilling 21 (123 mg, 0,34 mmol) i diklormetan (3 ml) ved 0 °C under nitrogen ble det tilsatt trietylamin (0,06 ml, 1,5 molekv.) og benzen-sulfonylchlorid (0,07 ml, 1,2 molekv.). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 1 time. Vann (10 ml) og mettete, vandige natriumbikarbonat (10 ml) ble deretter tilsatt, og

blandingen ble ekstrahert med diklormetan (3 x 10 ml). De sammenslåtte organiske stoffer ble deretter tørket over vannfritt magnesiumsulfat og filtrert, og løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk for å gi en gummi som ble

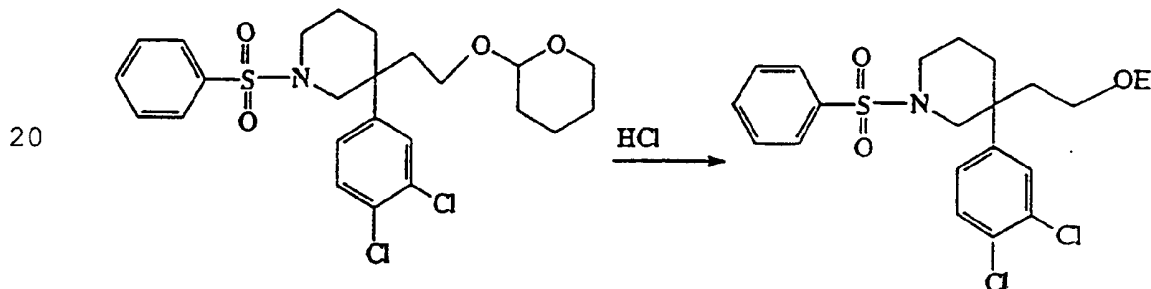
5 kromatografert under anvendelse av kiselgel, idet man eluerte med diklormetan for å gi tittelforbindelsen (131 mg).

LRMS,  $m/z$  515 ( $m+NH_4$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1,45-2,05 (m, 12 H), 2,55-2,65 (m, 2 H), 2,95-3,1 (m, 1 H), 3,3-3,55 (m, 3 H), 3,7-3,8 (m, 1 H), 3,9-4,05 (m, 1 H), 4,3-4,4 (m, 1 H), 7,3-7,8 (m, 8 H).

#### Fremstilling 28

15 1-(fenylsulfonyl)-3-(3,4-diklorfenyl)-3-(2-hydroksyetyl)-piperidin



25 Til en mettet løsning av hydrogenklorid i metanol (5 ml) ved værelsestemperatur ble det tilsatt forbindelsen i fremstilling 27 (125 mg), og blandingen ble omrørt ved værelsestemperatur i 2 timer. Løsningsmidlet ble deretter fjernet under redusert trykk. Mettet, vandig natrium-

30 bikarbonatløsning (30 ml) ble deretter tilsatt, og den vandige fase ble ekstrahert med etylacetat (3 x 30 ml). De sammenslåtte organiske stoffer ble deretter tørket over vannfritt magnesiumsulfat og filtrert, og løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk for å gi tittelforbindel-

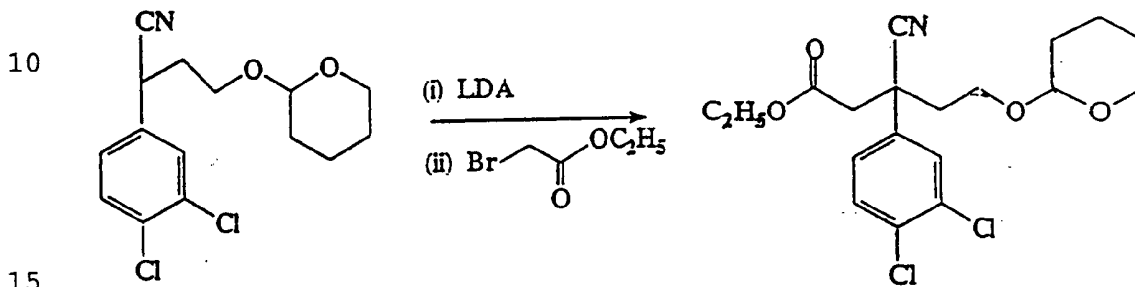
35 sen (155 mg), som ble anvendt uten ytterligere rensing. TLC,  $R_f$  = 0,25 (kisel, diklormetan:metanol, 9:1, volumdeler).

LRMS,  $m/z$  414 ( $m+1$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1,45-2,5 (m, 12 H), 2,55-2,65 (m, 2 H),  
2,95-3,1 (m, 1 H), 3,3-3,55 (m, 3 H), 3,7-3,8 (m, 1 H),  
3,9-4,05 (m, 1 H), 4,3-4,4 (m, 1 H), 7,3-7,8 (m, 8 H).

5 Fremstilling 29

Etyl-3-cyano-3-(3,4-diklorfenyl)-5-(tetrahydrofuran-2-yloksy)pentanoat



Til en løsning av diisopropylamin (25,9 ml, 1 molekv.) i tetrahydrofuran (200 ml) ved -78 °C under nitrogen ble det tilsatt n-butyllitium (73,9 ml av en 2,5 M løsning, 20 1 molekv.). Løsningen fikk anta værelsestemperatur i løpet av 2 timer. En løsning av 2-(3,4-diklorfenyl)-4-(tetrahydrofuran-2-yloksy)butannitril (fremstilling 17) (58 g, 158 mmol) i tetrahydrofuran (200 ml) ble deretter tilsatt, og løsningen ble omrørt i 1 time. En løsning av etyl-2-25 bromacetat (20,5 ml, 1 molekv.) i tetrahydrofuran (50 ml) ble deretter tilsatt, og reaksjonsblandingen ble oppvarmet til tilbakelep i 2 timer. Vann (10 ml) ble deretter tilsatt, og løsningen ble konsentrert under redusert trykk. Vann (300 ml) og saltvann (300 ml) ble tilsatt, og 30 blandingen ble ekstrahert med etylacetat (2 x 300 ml). De sammenslåtte organiske sjikt ble vasket med vann (2 x 300 ml), tørket over vannfritt magnesiumsulfat og filtrert, og løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Kromatografi under anvendelse av kiselgel, idet man eluerte 35 med dietyleter:heksan under anvendelse av gradienteluering (4:1 til 1:1, volumdeler) gav tittelforbindelsen.

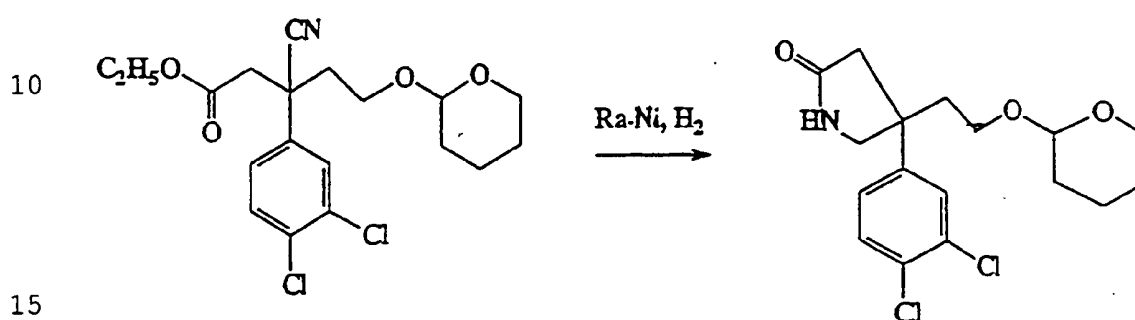
LRMS,  $m/z$  417 ( $m+NH_4$ )<sup>+</sup>.



$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0,85-0,9$  (m, 1 H), 1,1-1,75 (m, 10 H), 2,1-2,3 (m, 1 H), 2,35-2,45 (m, 1 H), 2,95-3,3 (m, 2 H), 3,4-3,55 (m, 1 H), 3,7-3,8 (m, 1 H), 4,05-4,15 (m, 2 H), 4,45 (s, br., 1 H), 7,3-7,55 (m, 3 H).

5 Fremstilling 30

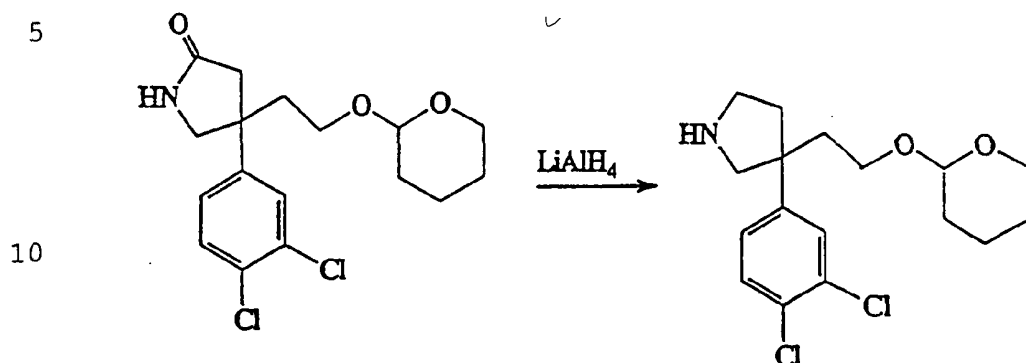
4-(3,4-diklorfenyl)-4-(2-[tetrahydropyran-2-yloksy]etyl)-2-(1H)pyrrolidon



Forbindelsen fra fremstilling 29 (9,0 g, 22,5 mmol) ble oppløst i mettet ammoniakalsk etanoløsning (100 ml) som inneholdt Raney-nikkel (1,0 g). Blandingen ble omrørt under hydrogen ved 345 kPa (50 psi) og 50 °C i 2 timer, og den fikk deretter stå under en atmosfære av hydrogen i 14 timer. En ytterligere porsjon av Raney-nikkel (0,2 g) ble deretter tilsatt, og reaksjonsblandingen ble omrørt under hydrogen ved 345 kPa (50 psi) og 50 °C i ytterligere 3 timer. Katalysatoren ble fjernet ved filtrering, etanolen ble fjernet under redusert trykk, og residuet ble kromatografert under anvendelse av kiselgel, idet man eluerte med en løsningsmiddelgradient av metanol:diklormetan (1:19 til 1:9, volumdeler) for å gi tittelforbindelsen (6,0 g).

30 LRMS,  $m/z$  358 ( $m+1$ )<sup>+</sup>.

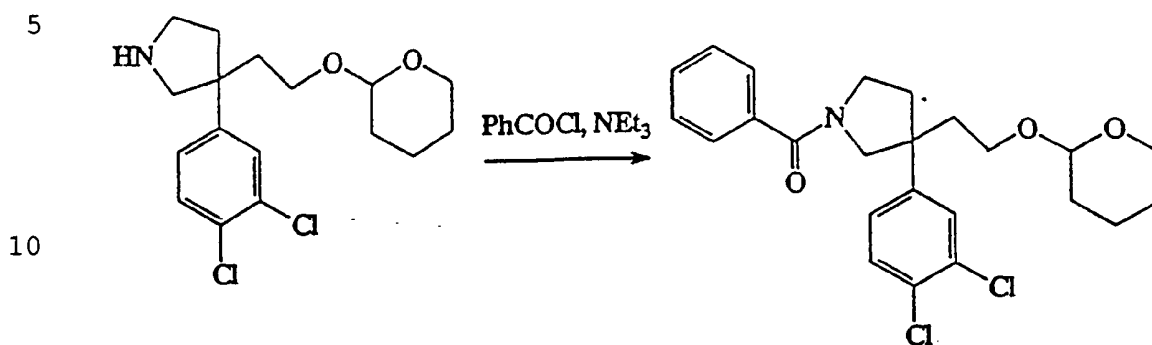
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1,4-1,8$  (m, 6 H), 2,05-2,2 (m, 2 H), 2,7-2,75 (m, 2 H), 3,1-3,2 (m, 1 H), 3,4-3,5 (m, 1 H), 3,55-3,7 (m, 4 H), 4,4 (s, br., 1 H), 5,9 (s, br., 1 H), 7,0-7,5 (m, 1 H), 7,25-7,4 (m, 2 H).

Fremstilling 313-(3,4-diklorfenyl)-3-(2-[tetrahydropyran-2-yloksy]etyl)pyrrolidin

Til en løsning av litiumaluminiumhydrid (100 mg, 2 molekv.)  
 15 i tørr dietyleter (20 ml) ved 0 °C under nitrogen ble det  
 tilsatt en løsning av forbindelsen fra fremstilling 30  
 (0,5 g, 1,4 mmol) i dietyleter (20 ml), og blandingen ble  
 omrørt i 24 timer. En ytterligere porsjon av litium-  
 aluminiumhydrid (50 mg, 1 molekv.) ble deretter tilsatt, og  
 20 reaksjonsblandingen ble omrørt i ytterligere 2 timer. Vann  
 (0,1 ml) ble tilsatt, etterfulgt av 15 % vandig natrium-  
 hydroksidløsning (0,1 ml) og vann (0,3 ml). Det faste stoff  
 ble fjernet ved filtrering. Filtratet ble deretter konsen-  
 25 trent under redusert trykk for å gi en olje. Kromatografi  
 under anvendelse av kiselgel, idet man eluerte med diklor-  
 metan:metanol:ammoniakk (94:5:1, volumdeler) gav tittel-  
 forbindelsen (200 mg).

TLC,  $R_f = 0,42$  (kisel, diklormetan:metanol:ammoniakk,  
 90:9:1, volumdeler).

30  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1,45-1,85$  (m, 6 H),  $1,9-2,25$  (m, 6 H),  
 $2,95-3,2$  (m, 4 H),  $3,2-3,65$  (m, 2 H),  $3,7-3,8$  (m, 1 H),  
 $4,35-4,45$  (m, 1 H),  $7,1-7,4$  (m, 3 H).

Fremstilling 321-benzoyl-3-(3,4-diklorfenyl)-3-(2-[tetrahydropyran-2-yloksy]etyl)pyrrolidin

Til en løsning av forbindelsen fra fremstilling 31 (1,4 g,  
15 4,06 mmol) i diklormetan (20 ml) ble det tilsatt trietyl-  
amin (0,57 ml, 1 molekv.). Løsningen ble deretter avkjølt  
til 0 °C. Benzoylchlorid (0,47 ml, 1 molekv.) ble tilsatt  
dråpevis, og løsningen ble omrørt ved 0 °C i 30 minutter og  
deretter ved værelsestemperatur i 1 time. Den ubehandlede  
20 reaksjonsblanding ble vasket med vann (50 ml) og deretter  
mettet, vandig natriumbikarbonatløsning (50 ml). Det  
organiske sjikt ble tørket under anvendelse av vannfritt  
magnesiumsulfat og filtrert, og løsningsmidlet ble fjernet  
under redusert trykk for å gi en olje. Kromatografi med  
25 kiselgel, idet man eluerte med en løsningsmiddelgradient av  
metanol:diklormetan (1:19 til 1:9, volumdeler) gav tittel-  
forbindelsen (1,5 g).

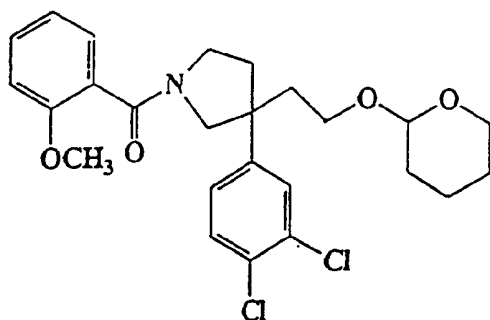
LRMS,  $m/z$  488 ( $m+1$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1,25-2,4 (m, 10 H), 3,0-4,4 (m, 9 H),  
30 6,9-7,6 (m, 8 H).

Fremstilling 33

1-(2-metoksybenzoyl)-3-(3,4-diklorfenyl)-3-(2-[tetrahydropyran-2-yloksy]etyl)pyrrolidin

5



10

Denne forbindelse ble fremstilt ved en lignende metode som  
15 anvendt i fremstilling 32, idet man anvendte forbindelsen  
fremstilt i fremstillinger 31 og 2-metoksybenzoylchlorid  
istedenfor benzoylchlorid.

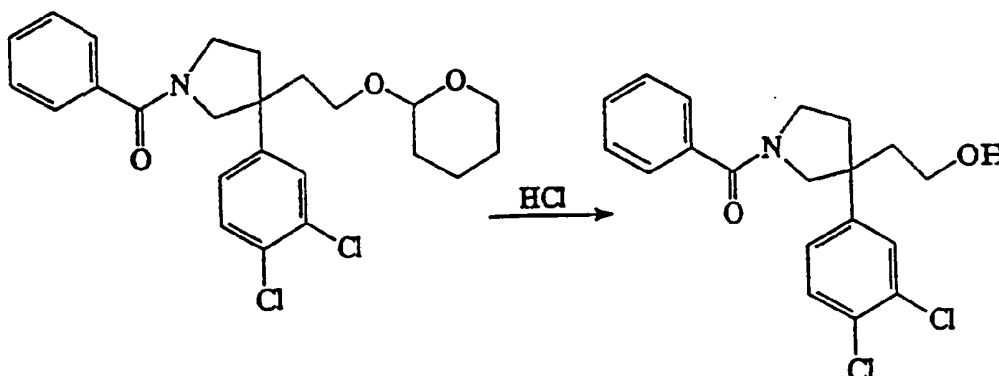
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1,2-2,25$  (m, 10 H), 3,05-4,45 (m,  
11 H), 6,9-7,45 (m, 7 H).

20

Fremstilling 34

1-benzoyl-3-(3,4-diklorfenyl)-3-(2-hydroxyetyl)pyrrolidin

25



30

En løsning av forbindelsen fra fremstilling 32 (1,5 g,  
3,34 mmol) i metanol mettet med hydrogenklorid (50 ml) ble  
35 omrørt ved værelsestemperatur i 1 time. Løsningsmidlet ble  
deretter fjernet under redusert trykk for å gi tittel-  
forbindelsen, som ble anvendt uten ytterligere rensing.

TLC,  $R_f = 0,61$  (kisel, diklormetan:metanol, 9:1, volum-deler).

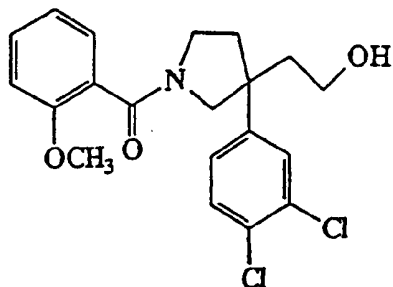
LRMS,  $m/z$  364  $(m+1)^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1,9-2,4$  (m, br., 4 H), 3,3-4,1 (m, br., 6 H), 5,5-5,9 (m, br., 2 H), 7,0-7,6 (m, br., 7 H).

#### Fremstilling 35

1-(2-metoksybenzoyl)-3-(3,4-diklorfenyl)-3-(2-hydroksy-etyl)pyrrolidin

10



15

Denne forbindelse ble fremstilt ved en lignende metode som anvendt i fremstilling 34, idet man anvendte forbindelsen fremstilt i fremstilling 33.

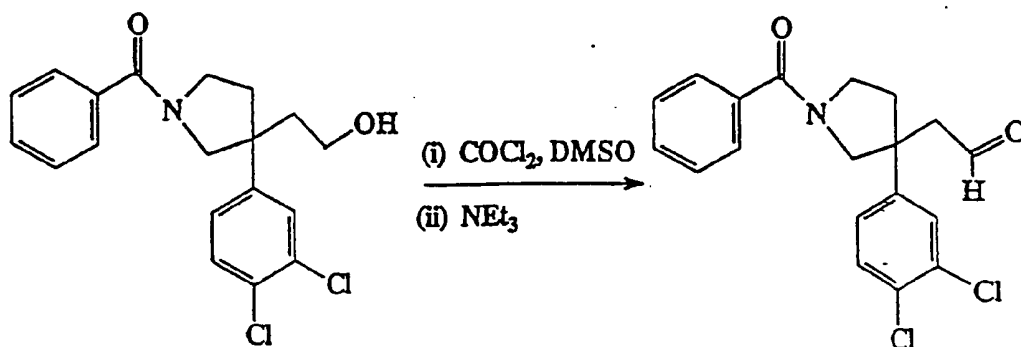
20

LRMS,  $m/z$  394  $(m+1)^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1,85-2,3$  (m, 4 H), 3,15-3,65 (m, 4 H), 3,8-4,0 (m, 6 H), 6,9-7,45 (m, 7 H).

#### Fremstilling 36

25 1-benzoyl-3-(3,4-diklorfenyl)-3-(formylmetyl)pyrrolidin



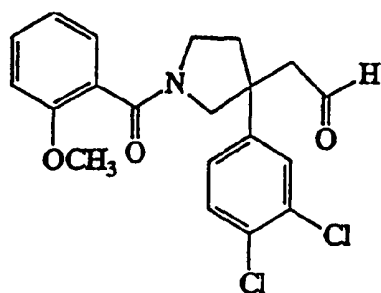
Til en løsning av oksalyklorid (0,13 ml, 1,1 molekv.) i dikhlorometan (10 ml) ved  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  under nitrogen ble det tilsatt dimetylsulfoksid (0,23 ml, 2,4 molekv.), og løsningen ble omrørt ved  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  i 45 minutter. En løsning av forbindelsen fra fremstilling 34 (0,5 g, 1,37 mmol) i dikhlorometan (10 ml) ble tilsatt, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  i 1,75 timer. Trietylamin (0,95 ml, 5 molekv.) ble tilsatt, og reaksjonsblandingen fikk anta værelsestemperatur og ble omrørt i 1 time. Blandingen ble deretter vasket med mettet, vandig natriumkarbonatløsning (50 ml) og tørket over magnesiumsulfat. Løsningen ble filtrert, og løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Residuet ble rensert ved kromatografi under anvendelse av kisel, idet man eluerte med etylacetat:metanol (19:1, volumdeler) for å gi tittelforbindelsen (300 mg).

LRMS 362,  $m/z$   $(m+1)^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2,25\text{--}2,45$  (m),  $2,65\text{--}2,9$  (m),  $3,4\text{--}4,1$  (m),  $9,45\text{--}9,6$  (m).

#### Fremstilling 37

1-(2-metoksybenzoyl-3-(3,4-diklorfenyl)-3-(formylmetyl)-pyrrolidin



30

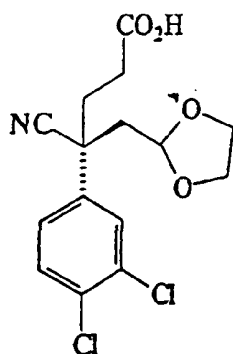
Denne forbindelse ble fremstilt ved en lignende metode som anvendt i fremstilling 36, idet man anvendte forbindelsen fremstilt i fremstilling 35.

LRMS,  $m/z$  392  $(m+1)^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2,15\text{--}2,35$  (m, 2 H),  $2,7\text{--}2,95$  (m, 2 H),  $3,15\text{--}3,7$  (m, 3 H),  $3,75\text{--}3,9$  (m, 3 H),  $3,95\text{--}4,1$  (m, 1 H),  $6,9\text{--}7,5$  (m, 7 H),  $9,45\text{--}9,55$  (m, 1 H).

Fremstilling 384(S)-4-cyano-4-(3,4-diklorfenyl)-5-(1,3-dioksolan-2-yl)pentan-1-syre

5



10

Til en 1,0 M løsning av litiumheksametyldisilylazid i tetrahydrofuran (4,69 l) ved 5 °C under nitrogen ble det tilsatt en løsning av 3,4-diklorfenylacetonitril (750 g, 4,28 mol) i tetrahydrofuran (750 ml) dråpevis i løpet av 45 minutter. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt igjen til 5 °C, og en løsning av 2-brommetyl-1,3-dioksolan (782 g) i tetrahydrofuran (780 ml) ble tilsatt dråpevis i løpet av 50 minutter. Tetra-n-butylammoniumjodid (75 g) ble tilsatt porsjonsvis, og blandingen fikk anta værelsestemperatur og ble omrørt i 14 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter avkjølt til 5 °C, og en løsning av litiumheksametyldisilylazid i tetrahydrofuran (1,0 M, 4,69 l) ble tilsatt dråpevis. Blandingen ble omrørt i 5 timer ved værelsestemperatur. Løsningen ble avkjølt til 5 °C, og en løsning av etyl-3-brompropanoat (840,5 g) i tetrahydrofuran (840 ml) ble tilsatt dråpevis i løpet av 50 minutter. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 14 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 5 °C, og 1,5 M vandig natriumhydroksidløsning (4,25 l, inneholdende 255 g natriumhydroksid) ble tilsatt, og blandingen ble ekstrahert med etylacetat (2 x 3 l). De kombinerte organiske stoffer ble vasket med vann (2 x 5 l). De vandige faser ble slått sammen og surgjort til pH 1 under anvendelse av 5 N vandig saltsyreløsning og deretter ekstrahert med etylacetat (2 x 3 l).

De sammenslåtte organiske ekstrakter ble konsentrert under redusert trykk til en konsentrasjon på ca. 3 ml/g basert på det teoretiske utbytte av produktet.

Diklormetan (50 ml) ble deretter tilsatt, og løsningen ble vasket med vann (100 ml). Den organiske fase ble tørket over vannfritt magnesiumsulfat og filtrert, og løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk for å gi tittelforbindelsen (390 mg), som ble anvendt uten ytterligere rensing.

10 TLC,  $R_f = 0,28$  (kisel, heksan:etylacetat, 2:3, volumdeler).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1,25-4,4$  (m, 17 H),  $7,25-7,55$  (m, 8 H).

Ovennevnte eksperimentelle fremgangsmåte ble deretter gjentatt i identisk skala.

15 Til de sammenslåtte organiske løsninger fra begge reaksjoner ble det tilsatt (S)-(-)-alfa-metylbenzylamin (1,13 kg), og blandingen ble omrørt i 14 timer. Den tykke oppslemming ble deretter omrørt under avkjøling i et isbad i 2 timer og filtrert, det faste stoff ble vasket med etylacetat (2 x 1 l) og deretter tørket under redusert trykk ved 35 °C for å gi 1,85 kg av materialet. En porsjon av dette materialet (1,34 kg) ble oppløst i en blanding av butanon (2 l) og vann (503 ml), som ble oppvarmet under tilbakeløp. En ytterligere porsjon av butanon (4,7 l) ble 25 tilsatt, og løsningen fikk avkjøles langsomt til værelses-temperatur over natten. Det resulterende faste stoff ble avfiltrert, vasket med butanon (2 x 1 l) og tørket under redusert trykk ved 35 °C i 10 timer for å gi 563 g av materialet (93,8 % e.e.). En ytterligere omkrystallisering 30 fra butanon/vann gav tittelforbindelsen som et (S)-(-)-alfa-metylbenzylaminsalt i 99,8 % e.e. Til en omrørt oppløsning av dette salt i etylacetat og vann ble det tilsatt 5 N vandig saltsyreløsning inntil pH 1 var oppnådd. Blandingen ble omrørt i ytterligere 30 minutter, sjiktene 35 ble separert, og den vandige fase ble ekstrahert med etyl-



acetat. De sammenslåtte organiske sjikt ble vasket med vann, og løsningsmidlet ble fjernet ved inndamping under redusert trykk for å gi tittelforbindelsen.

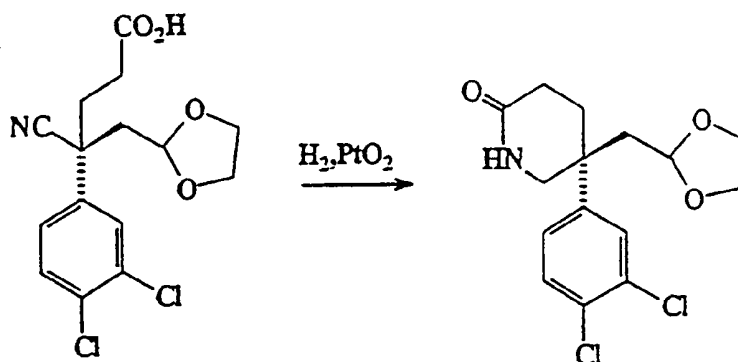
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2,05-2,35$  (m, 4 H),  $2,4-2,65$  (m, 2 H),  
 5  $3,7-4,0$  (m, 4 H),  $4,75-4,85$  (m, 1 H),  $7,25-7,55$  (m, 3 H),  
 $9,9$  (s, br., 1 H, syre).

### Fremstilling 39

5(S)-5-(3,4-diklorfenyl)-5-(1,3-dioksolan-2-ylmetyl)-2(1H)-  
piperidon

10

15



20

25

30

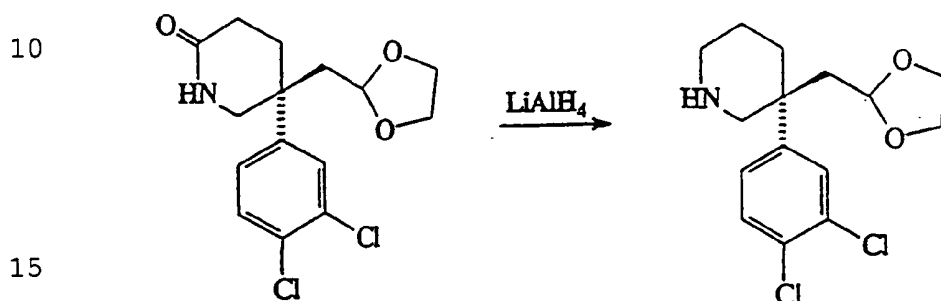
35

Til en løsning av forbindelsen fra fremstilling 38 (13,5 g, 39,22 mmol) i iseddik (130 ml) ble det tilsatt platinaoksid (1,21 g), og blandingen ble omrørt under en atmosfære av hydrogen ved 414 kPa (60 psi) og ved værelsestemperatur i 17 timer. Katalysatoren ble fjernet ved filtrering, og en ytterligere porsjon av platinaoksid (1,21 g) ble tilsatt. Reaksjonsblandingen ble deretter omrørt under en atmosfære av hydrogen ved 414 kPa (60 psi) og ved værelsestemperatur i 48 timer. Katalysatoren ble fjernet ved filtrering, og løsningen ble konsentrert under redusert trykk. Residuet ble oppløst i etylacetat (80 ml) og vasket med mettet, vandig natriumbikarbonatløsning (2 x 75 ml). Den organiske fase ble deretter separert, og løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Det resulterende faste stoff ble omrørt i en løsning av heksan (20 ml) og etylacetat (20 ml) i 2 timer ved 0 °C og deretter avfiltrert for å gi tittelforbindelsen (8,15 g).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1,85-1,95$  (m, 1 H),  $2,0-2,25$  (m, 4 H),  $2,35-2,4$  (m, 1 H),  $3,45-3,55$  (m, 1 H),  $3,65-3,75$  (m, 2 H),  $3,8-3,9$  (m, 3 H),  $4,35-4,4$  (m, 1 H),  $6,15$  (s, br., 1 H),  $7,2-7,45$  (m, 3 H) ppm.

5 Fremstilling 40

3(S)-3-(3,4-diklorfenyl)-3-(1,3-dioksolan-2-ylmetyl)-  
piperidin



Til en omrørt løsning av litiumaluminiumhydrid (12,7 ml, 1 M løsning i tetrahydrofuran, 2,1 molekv.) i tetrahydrofuran (60 ml) under nitrogen ble det tilsatt 5(S)-5-(3,4-diklorfenyl)-5-(1,3-dioksolan-2-ylmetyl)-2(1H)-piperidon (2 g, 6,06 mmol) (fremstilling 39) i tre porsjoner, og blandingen ble oppvarmet under tilbakeløp i 16 timer.

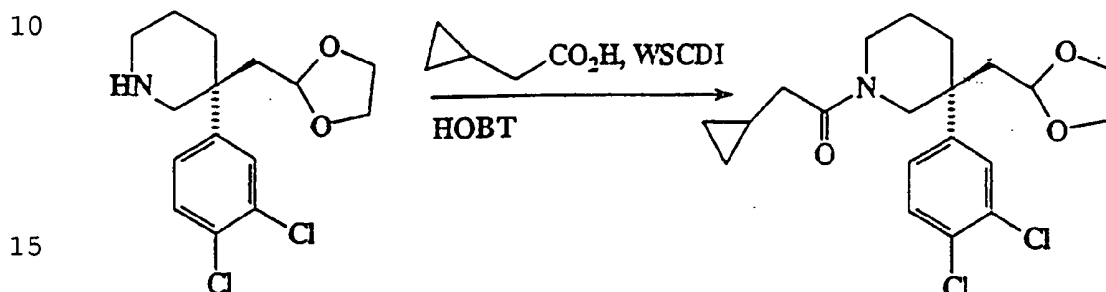
Vann (0,48 ml) ble tilsatt dråpevis i løpet av 20 minutter etterfulgt av vandig natriumhydroksidløsning (0,48 ml, 15 % løsning, w/w). Etter 5 minutter ble vann (2 x 0,48 ml) tilsatt, og blandingen ble omrørt i 30 minutter.

Blandingens ble filtrert, og løsningsmidlet ble fjernet fra filtratet under redusert trykk og fordelt mellom etylacetat (100 ml) og mettet, vandig natriumbikarbonatløsning (100 ml). Det organiske sjikt ble tørket over vannfritt magnesiumsulfat for å gi en olje, som deretter ble utsatt for flashkolonnekromatografi med kiselgel, idet man eluerte med diklormetan:metanol (9:1) for å gi tittelforbindelsen (1,3 g).

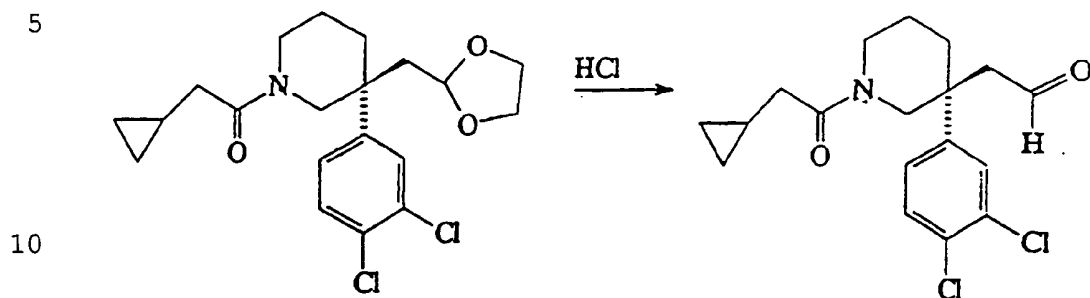
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,4-1,5 (m, 1 H), 1,55-1,7 (m, 1 H),  
 1,8-1,9 (m, 1 H), 1,95-2,0 (m, 2 H), 2,05-2,1 (m, 1 H), 2,3  
 (s, br., 1 H), 2,8-2,9 (m, 2 H), 3,0-3,1 (m, 1 H), 3,3-3,35  
 (m, 1 H), 3,6-3,7 (m, 2 H), 3,8-3,9 (m, 2 H), 4,3-4,4 (m,  
 5 1 H), 7,2-7,3 (m, 1 H), 7,4-7,5 (m, 2 H).

### Fremstilling 41

3(S)-1-syklopropylacetyl-3-(3,4-diklorfenyl)-3-((1,3-  
 dioksolan-2-yl)metyl)piperidin



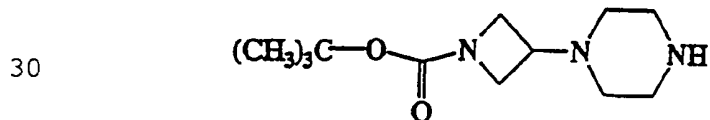
Til en løsning av forbindelsen fra fremstilling 40 (0,65 g,  
 2,06 mmol) i diklormetan (20 ml) ved værelsestemperatur  
 20 under nitrogen ble det tilsatt syklopropyleddiksyre  
 (206 mg, 1 molekv.), N-metylmorfolin (0,23 ml, 1 molekv.),  
 1-hydroksybenzotriazolhydrat (0,316 g, 1 molekv.) og 1-(3-  
 dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimidhydroklorid (0,546 g,  
 1,4 molekv.). Blandingen ble omrørt i 16 timer. Blandingen  
 25 ble deretter helt i etylacetat (50 ml) og mettet, vandig  
 natriumbikarbonatløsning, og den organiske fase ble sepa-  
 rert og tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Løsningen  
 ble filtrert, løsningsmidlet ble fjernet under redusert  
 trykk, og residuet ble kromatografert under anvendelse av  
 30 kiselgel, idet man eluerte med etylacetat:heksan (1:1,  
 volumdeler) for å gi tittelforbindelsen (0,7 g).  
 TLC, R<sub>f</sub> 0,25 (kisel, etylacetat:heksan, 1:1, volumdeler).  
 LRMS, m/z = 398 (m+1)<sup>+</sup>.  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,05-0,2 (m, 2 H), 0,4-0,5 (m, 2 H),  
 35 0,85-0,95 (m, 1 H), 1,35-2,4 (m, 2 H), 3,1-4,2 (m, 9 H),  
 4,7-4,75 (m, 1 H), 7,2-7,5 (m, 3 H).

Fremstilling 423(S)-1-syklopropylacetyl-3-(3,4-diklorfenyl)-3-formylmetyl-  
piperidin

Til en løsning av forbindelsen fra fremstilling 41 (0,7 g, 1,76 mmol) i tetrahydrofuran (10 ml) ble det tilsatt salt-  
15 syre (10 ml, 5 N løsning), og blandingen ble omrørt ved værelsestemperatur i 5 timer. Blandingen ble deretter fordelt mellom etylacetat (30 ml) og mettet, vandig natriumbikarbonatløsning (30 ml), og den organiske fase ble tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk for å gi tittelforbindelsen (0,62 g), som ble anvendt uten ytterligere rensing.

20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0,1-0,2$  (m, 2 H),  $0,5-0,6$  (m, 2 H),  $0,9-1,0$  (m, 1 H),  $1,6-2,3$  (m, 6 H),  $2,65-2,7$  (m, 2 H),  $3,4-3,5$  (m, 2 H),  $3,8$  (d, 1 H),  $4,05$  (d, 1 H),  $7,3-7,5$  (m, 3 H),  $9,5$  (s, 1 H).

25

Fremstilling 431-(t-butoksykarbonyl)-3-(1-piperazinyl)azetidin

Piperazin (23,69 g, 8 molekv.) ble smeltet, og 1-(t-butoksykarbonyl)-3-metansulfonyloksyazetidin (se inter-  
35 nasjonal patentsøknad nr. WO93/19059) (8,64 g, 34,4 mmol) ble tilsatt. Blandingen ble oppvarmet ved  $120\text{ }^\circ\text{C}$  i 15 timer under nitrogen. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til

værelsestemperatur, og overskuddet av piperazin ble fjernet under redusert trykk. Residuet ble deretter kromatografert på kiselgel under anvendelse av gradient-eluering (metanol:diklormetan, 1:19, varierende til 1:4, volumdeler)

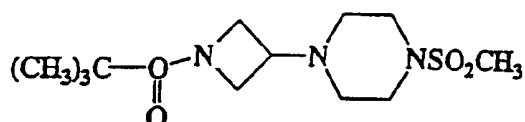
5 for å gi tittelforbindelsen (6,32 g).

LRMS,  $m/z = 242 (m+1)^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  ( $d_6$ -DMSO):  $\delta = 1,35$  (s, 9 H), 2,4-2,5 (m, 4 H), 3,0-3,1 (m, 5 H), 3,2-4,2 (m, br., 5 H).

#### Fremstilling 44

10 1-(t-butoksykarbonyl)-3-(4-metylsulfonylpiperazin-1-yl)-  
azetidin



15

Til en løsning av forbindelsen fra fremstilling 43 (8,06 g, 21,3 mmol) i diklormetan (160 ml) ble det tilsatt trietylamin (13,4 ml). Løsningen ble holdt under en nitrogenatmosfære og avkjølt til 0 °C. Metansulfonylchlorid (5,25 ml, 7,77 g, 3 molekv.) ble tilsatt dråpevis i løpet av 30 minutter. Reaksjonsblandingen fikk anta værelsestemperatur i løpet av 2,5 timer og deretter omrørt i ytterligere 18 timer. Reaksjonsblandingen ble vasket med vann (3 x 20 50 ml) og deretter saltvann (2 x 30 ml). Det organiske sjikt ble tørket under anvendelse av vannfritt magnesiumsulfat. Blandingen ble deretter filtrert, og løsningsmidlet ble fjernet fra filtratet under redusert trykk. Residuet ble kromatografert på kiselgel, idet man eluerte med 30 konsentrert vandig ammoniakk:metanol:diklormetan (1:10:89, volumdeler). Produktet fra dette kromatografitrinn ble deretter kolonnekromatografert igjen på kiselgel, idet man eluerte med metanol:etylacetat (1:10, volumdeler) for å gi tittelforbindelsen (0,9 g).

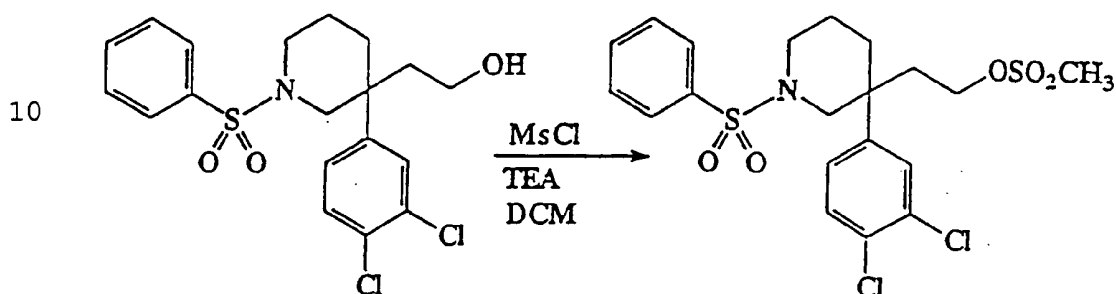
35 TLC,  $R_f = 0,6$  (kisel, konsentrert vandig ammoniakk-løsning:metanol:diklormetan, 1:10:89, volumdeler).

LRMS,  $m/z = 320 (m+1)^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1,4$  (s, 9 H), 2,45 (t, 4 H), 3,8 (s, 3 H), 3,1-3,2 (m, 1 H), 3,2-3,3 (m, 4 H), 3,75-3,8 (m, 2 H), 3,9-4,0 (m, 2 H).

#### Fremstilling 45

#### 5 3-(3,4-diklorfenyl)-3-(2-metansulfonyloxyetyl)-1-fenylsulfonypiperidin



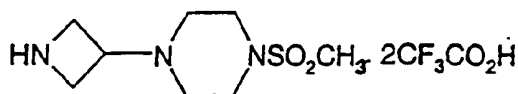
Til en løsning av forbindelsen fra fremstilling 28 (109 mg, 0,29 mmol) i diklormetan (4 ml) under nitrogen ved 0 °C ble det tilsatt metansulfonylchlorid (0,026 ml, 1,2 molekv.). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved værelsestemperatur i 1 time. Vann (30 ml) og mettet, vandig natriumbikarbonatløsning (30 ml) ble tilsatt, og blandingen ble ekstrahert med diklormetan (3 x 40 ml). De kombinerte organiske stoffer ble deretter tørket under anvendelse av vannfritt magnesiumsulfat og filtrert, og løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Dette gav tittelforbindelsen (106 mg) som en gummi, som ble anvendt uten ytterligere rensing. TLC,  $R_f = 0,89$  (kisel, metanol:diklormetan, 1:19, volumdeler).

20

25

#### Fremstilling 46

#### 30 3-(4-metylsulfonypiperazin-1-yl)azetidin-bistrifluoracetat



35 Til en løsning av forbindelsen i fremstilling 44 (1,4 g, 5,8 mmol) i diklormetan (10 ml) ved 0 °C ble det tilsatt

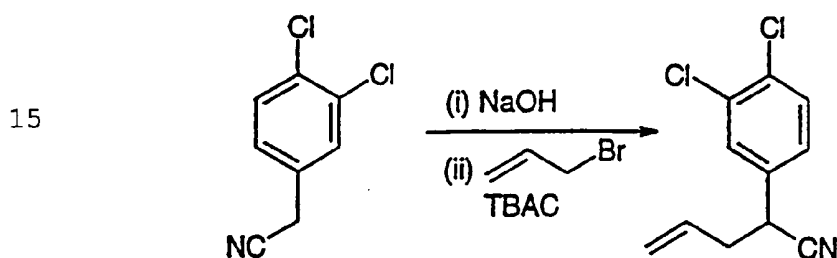
trifluoreddiksyre (5 ml dråpevis). Blandingen fikk deretter anta værelsestemperatur og ble omrørt i 1 time. Blandingen ble konsentrert under redusert trykk, den resulterende gummi ble vasket med dietyleter, deretter triturerert med dietyleter og filtrert for å gi tittelforbindelsen.

LRMS,  $m/z$  220  $(m+1)^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  ( $d_6$ -DMSO):  $\delta = 2,4-2,5$  (m, 2 H), 2,9 (s, 3 H), 3,1-3,2 (m, 4 H), 3,3-3,5 (m, 1 H), 3,8-4,0 (m, 4 H), 8,7-8,9 (m, 3 H).

#### 10 Fremstilling 47

#### 2-(3,4-diklorfenyl)pent-4-ennitril



20 Til en omrørt løsning av 3,4-diklorfenylacetonitril (800 g, 4,3 mol) i sykloheksan (16 l) ved værelsestemperatur ble det forsiktig tilsatt vandig natriumhydroksidløsning (1600 g natriumhydroksid i 8 l vann). Denne tilsetning fikk reaksjonstemperaturen til å stige til 50 °C. Allylbromid

25 (572 g, 1,1 molekv.) og tetra-n-butylammoniumkloridhydrat (40 g, 0,03 molekv.) ble deretter tilsatt, og reaksjonsblandingen ble omrørt i 1 time ved 50 °C. Den vandige fase ble fjernet, og det organiske sjikt ble vasket med vann (10 l). Den organiske fase ble filtrert gjennom kiselgel

30 (1 kg) under redusert trykk for å gi en gul filtratløsning. Løsningsmidlet ble fjernet fra filtratet under redusert trykk for å gi tittelforbindelsen som en olje (960 g) med 70 % renhet, og denne ble anvendt uten noen ytterligere rensing.

35 TLC,  $R_f = 0,71$  (kisel, dietyleter:heksan, 1:1, volumdeler). LRMS,  $m/z = 226$   $(m+1)^+$ .

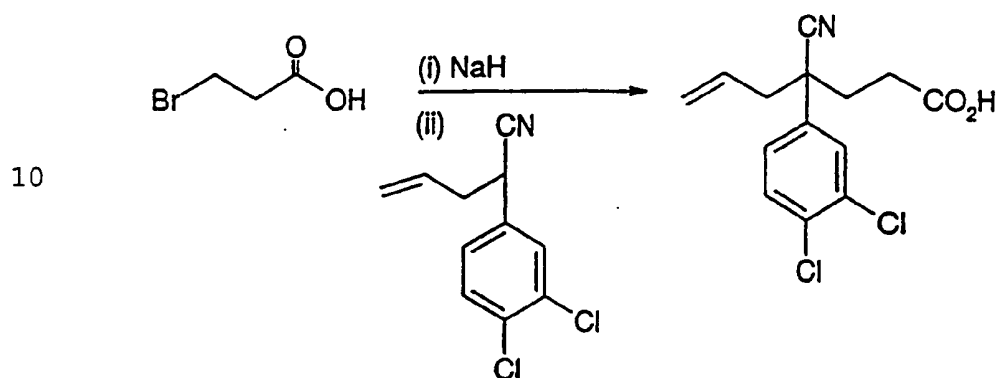
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2,6-2,75$  (m, 2 H), 3,85 (t, 1 H), 5,1-

5,25 (m, 2 H), 5,7-5,9 (m, 1 H), 7,2-7,25 (m, 1 H), 7,5-7,55 (m, 2 H).

Fremstilling 48

4-cyano-4-(3,4-diklorfenyl)hept-6-ensyre

5



Til en omrørt suspensjon av 60 % w/w natriumhydridolje-  
dispersjon (231 g) i tetrahydrofuran (17 l) under nitrogen  
ved -10 °C ble det tilsatt en løsning av 3-brompropansyre  
(806,5 g) i tetrahydrofuran (6 l) dråpevis i løpet av  
20 3 timer. Reaksjonsløsningen fikk anta værelsestemperatur i  
løpet av 22 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter avkjølt  
til -10 °C. Samtidig ble en løsning av forbindelsen fra  
fremstilling 47 (1633,5 g) i tetrahydrofuran (2,5 l) til-  
satt dråpevis i løpet av 2 timer til en omrørt tetrahydro-  
25 furansuspensjon (2,5 l) av 60 % w/w natriumhydridolje-  
dispersjon (221 g) i tetrahydrofuran (2,5 l) under nitrogen  
ved -10 °C. Da tilsetningen var slutført, fikk den andre  
reaksjonsløsningen anta værelsestemperatur i løpet av  
18 timer. Reaksjonsløsningen ble deretter avkjølt til  
30 -10 °C, og den ble tilsatt med en kanyle til ovennevnte 3-  
brompropansyrenatriumsaltløsning i løpet av 3 timer.  
Reaksjonsblandingen ble oppvarmet ved 50 °C i 5 timer.  
Reaksjonsblandingen ble deretter avkjølt, helt i vann (8 l)  
og gjort basisk til pH 9,3 med vandig natriumbikarbonat-  
35 løsning. Denne blandingen ble vasket med diklormetan (5 x  
2,5 l), og den vandige porsjon ble surgjort til pH 1,0 med  
konsentrert saltsyre. Den vandige løsning ble ekstrahert



med diklormetan (4 x 2,5 l), og de organiske sjikt ble slått sammen, tørket med vannfritt magnesiumsulfat og filtrert, og filtratet ble konsentrert under redusert trykk for å gi en gul olje. Denne olje ble deretter trituret med  
 5 heksan (1,5 l) for å gi tittelforbindelsen som et kremfarget, fast stoff (1153,3 g), som ble anvendt uten noen ytterligere rensing.

TLC,  $R_f = 0,42$  (kisel, metanol:diklormetan, 1:9, volumdeler).

10 LRMS,  $m/z = 316$   $m+NH_4^+$ .

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta = 2,15-2,8$  (m, 6 H), 5,1-5,25 (m, 2 H), 5,55-5,7 (m, 1 H), 7,2-7,25 (m, 1 H), 7,5-7,55 (m, 2 H) ppm.

#### Fremstilling 49

15 4(S)-4-cyano-4-(3,4-diklorfenyl)hept-6-ensyre-(R)-(+)-1-(1-naftyl)etylaminsalt

Til en løsning av forbindelsen fra fremstilling 48 (16 g) i etylacetat (50 ml) ble det tilsatt (R)-(+)-1-(1-naftyl)-etylamin (4,8 g). Løsningen ble omrørt i 30 minutter ved  
 20 værelsestemperatur, og deretter ble løsningsmidlet fjernet under redusert trykk for å gi en gummi. Denne gummien ble delvis oppløst i heksan:dietyleter (4:1, volumdeler, 150 ml), og sidene på kolben ble skrapet for å indusere  
 25 avfiltrert og krystallisert tre ganger fra etylacetat for å gi tittelforbindelsen (4,9 g).

Smp. 153-154 °C.

$[\alpha]_{589}^{25} -7,1^\circ$  ( $c = 0,0012$ ).

30  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta = 1,6$  (d, 3 H), 2,0-2,2 (m, 2 H), 2,25-2,5 (m, 2 H), 2,5-2,7 (m, 2 H), 3,8-4,1 (s, br, 3 H), 5,0-5,2 (m, 3 H), 5,5-5,7 (m, 1 H), 7,15-7,25 (m, 1 H), 7,4-7,6 (m, 6 H), 7,75 (d, 1 H), 8,1 (d, 1 H).

#### Fremstilling 50

4(S)-4-cyano-4-(3,4-diklorfenyl)hept-6-ensyre

35 Til en omrørt løsning av forbindelsen fra fremstilling 49 (5,5 g) i diklormetan (100 ml) ble det tilsatt 1 N vandig

saltsyreløsning (100 ml). Det vandige sjikt ble deretter fjernet, og den organiske del ble vasket med 1 N vandig saltsyreløsning (70 ml). Det organiske sjikt ble tørket under anvendelse av vandig magnesiumsulfat og filtrert, og

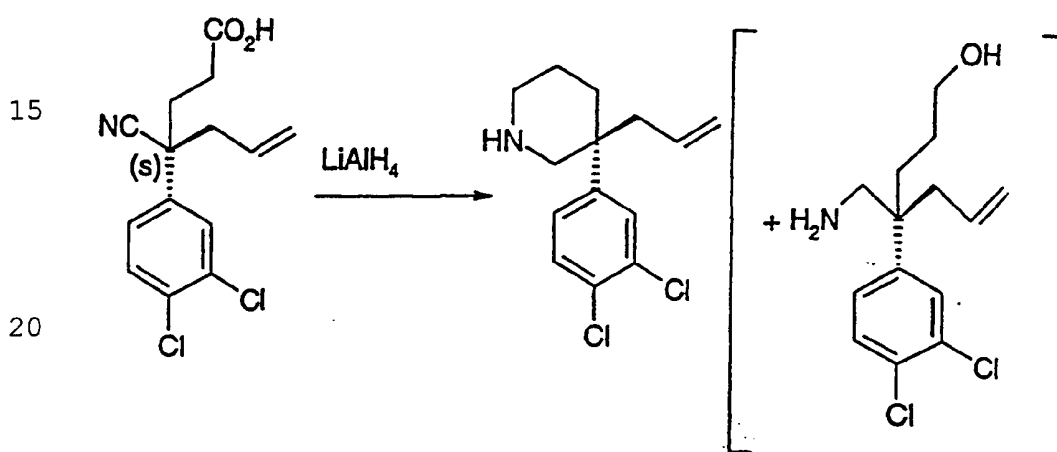
5 filtratet ble inndampet til tørrhet under redusert trykk for å gi tittelforbindelsen.

LRMS,  $m/z = 316 (m+NH_4)^+$ .

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta = 2,15-2,8$  (m, 6 H), 5,1-5,25 (m, 2 H), 5,55-5,7 (m, 1 H), 7,2-7,25 (m, 1 H), 7,5-7,55 (m, 2 H).

10 Fremstilling 51

(3(S)-3-(3,4-diklorfenyl)-3-allylpiperidin



Til en blanding av litiumaluminiumhydrid (867 mg, 2 molekv.) i tetrahydrofuran (30 ml) ved 0 °C under nitrogen ble det tilsatt dråpevis en løsning av 4(S)-4-cyano-4-(3,4-diklorfenyl)hept-6-ensyre (3,4 g, 11,41 mol) (fremstilling 50) i tetrahydrofuran (30 ml). Blandingen ble

30 omrørt i 2 timer. Vann (20 ml) ble tilsatt forsiktig etterfulgt av vandig natriumhydroksidløsning (2 x 20 ml). Det faste stoff ble avfiltrert, og filterkaken ble vasket med t-butylmetyleter (100 ml). Den organiske fase ble deretter tørket over vannfritt magnesiumsulfat og filtrert.

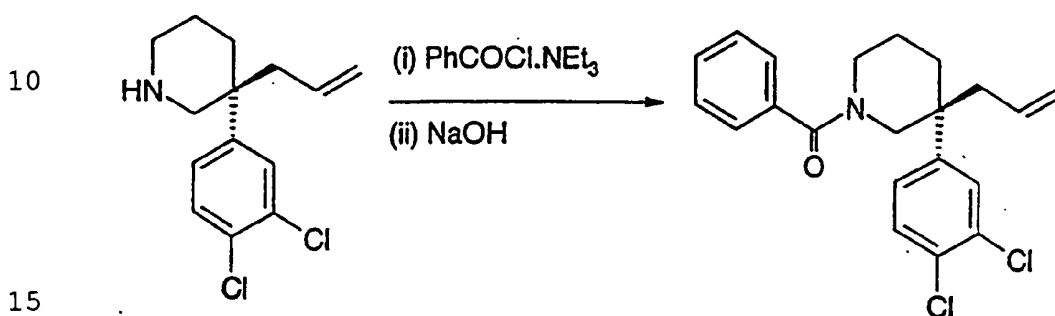
35 Løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Residuet ble rensed ved flashkolonnekromatografi under anvendelse av kiselgel, idet man anvendte gradienteluering (98:2, 19:1,

9:1 etylacetat, volumdeler) for å gi (a) tittelforbindelsen som var forurenset med (b) 4(S)-4-(aminometyl)-4-(3,4-diklorfenyl)hept-6-en-1-ol (2,55 g), og som ble anvendt uten ytterligere rensing.

5 LRMS, m/z 270 (m+1)<sup>+</sup>.

### Fremstilling 52

#### 3(S)-1-benzoyl-3-(3,4-diklorfenyl)-3-allylpiperidin



Til en løsning av produktet fra fremstilling 51 (2,55 g) i diklormetan (70 ml) ved 0 °C ble det tilsatt trietylamin (3,9 ml) og benzoylchlorid (1,43 ml). Blandingen ble omrørt i 15 minutter.

20

Diklormetan (50 ml) ble tilsatt, løsningen ble vasket med saltsyre (2 N, 2 x 200 ml), og den organiske fase ble tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Løsningen ble filtrert, og løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk for å gi et residuum som ble kromatografert på kiselgel, idet man eluerte med en løsningsmiddelgradient av heksan:etylacetat (9:1 til 1:4, volumdeler).

25

Dette produkt (2,02 g) ble deretter omrørt sammen med 2 % natriumhydroksid i metanol (60 ml) i 1 time. Diklormetan (60 ml) ble tilsatt, blandingen ble vasket med vann (100 ml), og den organiske fase ble tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Løsningen ble filtrert, og løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk for å gi et residuum. Dette ble kromatografert på kiselgel, idet man eluerte med en løsningsmiddelgradient av heksan:etylacetat (4:1 til

30

35

2:3, volumdeler) for å gi tittelforbindelsen (1,24 g).

LRMS,  $m/z$  374 ( $m+1$ )<sup>+</sup>.

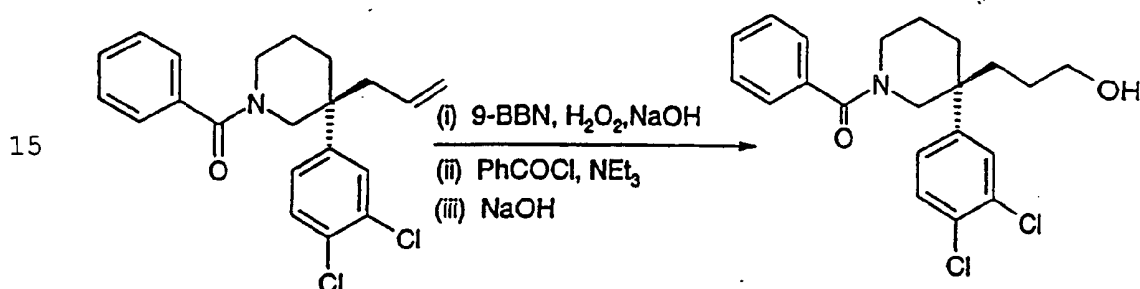
TLC,  $R_f$  = 0,59 (kisel, heksan:etylacetat, 1:1 volumdeler).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1,35-1,7 (m, 2 H), 1,8-1,9 (m, 2 H),

5 2,1-2,2 (m, 1 H), 2,3-2,5 (m, 2 H), 3,2-3,8 (m, 2 H), 4,5-  
4,6 (m, 1 H), 4,9-5,1 (m, 2 H), 5,4-5,5 (m, 1 H), 7,2-7,6  
(m, 8 H).

### Fremstilling 53

3(S)-1-benzoyl-3-(3,4-diklorfenyl)-3-(3-hydroksypropyl)-  
10 piperidin



20 Til 9-borasyklo[3.3.1]nonan (22,06 ml, 0,5 M løsning i  
tetrahydrofuran) ble det tilsatt en løsning av forbindelsen  
fra fremstilling 52 (825 mg, 2,21 mmol) i tetrahydrofuran  
(15 ml). Blandingen ble omrørt ved værelsestemperatur i  
90 minutter. Vandig natriumhydroksid (3,7 ml, 3 M løsning)  
25 og etanol (7 ml) ble deretter tilsatt, og blandingen ble  
avkjølt i et is-/vannbad. Hydrogenperoksid (3,7 ml, 30 %  
w/w vandig løsning) ble deretter tilsatt dråpevis, og  
løsningen ble omrørt i 1 time.

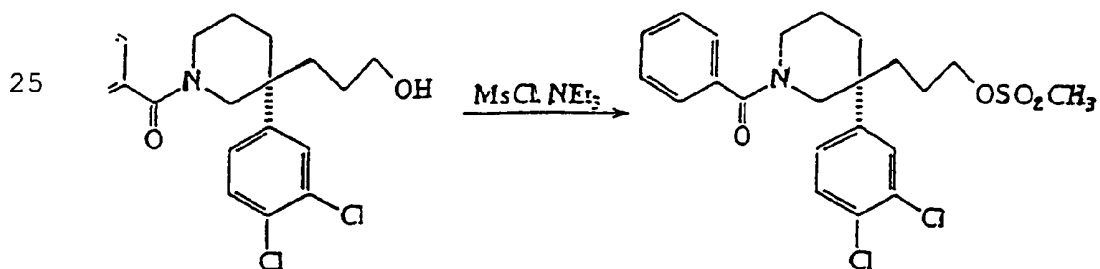
Etylacetat (50 ml) ble tilsatt, løsningen ble vasket med  
30 vann (2 x 50 ml), og den organiske fase ble tørket over  
vannfritt magnesiumsulfat. Løsningen ble filtrert, og  
løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Residuet  
ble oppløst i diklormetan (20 ml), og løsningen ble avkjølt  
i et isbad. Trietylamin (1,5 ml, 5 molekv.) og benzoyl-  
35 klorid (0,65 ml, 2,5 molekv.) ble tilsatt, og blandingen  
ble omrørt i 40 minutter.

Diklormetan (50 ml) ble tilsatt, og blandingen ble vasket med vandig saltsyre (2 x 50 ml, 2 M løsning). Den organiske fase ble tørket over vannfritt magnesiumsulfat og filtrert, og løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk.

- 5 Residuet ble omrørt sammen med 4 % natriumhydroksid i metanolløsning (50 ml) i 1 time. Diklormetan (60 ml) ble tilsatt, og blandingen ble vasket med vann (100 ml). Den organiske fase ble tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Løsningen ble filtrert, og løsningsmidlet ble fjernet under
- 10 redusert trykk for å gi et residuum som ble kromatografert på kiselgel, idet man eluerte med en løsningsmiddelgradient av heksan:etylacetat (4:1 til 1:3, volumdeler) for å gi tittelforbindelsen (320 mg).  
LRMS,  $m/z = 392 (m+1)^+$ .
- 15 TLC,  $R_f = 0,22$  (kisel, heksan:etylacetat, 2:3, volumdeler).  
 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1,1-1,3$  (m, 1 H),  $1,4-1,55$  (m, 2 H),  $1,6-1,95$  (m, 6 H),  $2,1-2,2$  (m, 1 H),  $3,3-3,85$  (m, 4 H),  $4,25-4,35$  (m, 1 H),  $7,25-7,5$  (m, 8 H).

#### Fremstilling 54

- 20 3(R)-1-benzoyl-3-(3,4-diklorfenyl)-3-(3-metansulfonyloksypropyl)piperidin



- Til en løsning av forbindelsen fra fremstilling 53 (320 mg, 0,82 mol) i diklormetan (10 ml) under nitrogen avkjølt i et isbad ble det tilsatt trietylamin (0,34 ml, 3 molekv.) og metansulfonylchlorid (0,096 ml, 1,5 molekv.). Blandingens
- 35 omrørt i 15 minutter.

Diklormetan (50 ml) ble deretter tilsatt, og løsningen ble vasket med vann (100 ml). Den organiske fase ble tørket over vannfritt magnesiumsulfat og filtrert, og løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk for å gi tittel-

5 forbindelsen (390 mg), som ble anvendt uten ytterligere rensing.

TLC,  $R_f = 0,28$  (kisel, heksan:etylacetat, 2:3, volumdeler).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1,25-4,4$  (m, 17 H),  $7,25-7,55$  (m, 8 H).

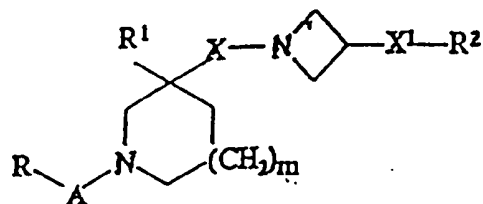
#### Farmakologiske data

- 10 Forbindelsen i eksempel 2 ble testet med hensyn til  $\text{NK}_3$ -aktivitet ved metoden beskrevet på side 40 og gav en  $\text{pIC}_{50}$ -verdi på 8,4.

P a t e n t k r a v

1. Forbindelse, karakteriseret ved formelen:

5



10

(I)

eller et farmasøytisk akseptable salt derav, hvor R er C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-sykloalkyl, fenyl eventuelt substituert med C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoksy eller C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl eventuelt substituert med C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cykloalkyl,

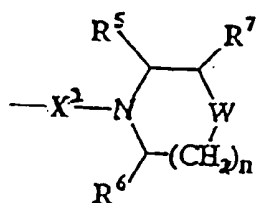
15

A er CO eller SO<sub>2</sub>;

R<sup>1</sup> er fenyl eventuelt substituert med én eller to substituentter som hver uavhengig er valgt fra halogen;

R<sup>2</sup> er en gruppe med formel:

20



25

R<sup>5</sup> og R<sup>6</sup> er hver uavhengig valgt fra H og C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, idet nevnte C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl er eventuelt substituert med fluor;

30

R<sup>7</sup> er H,

X er C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkylen;

X<sup>1</sup> er en direkte binding;

X<sup>2</sup> er en direkte binding;

35

W er O, NSO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl) eller NSO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>,

m er 0, 1 eller 2;  
n er 1 eller 2.

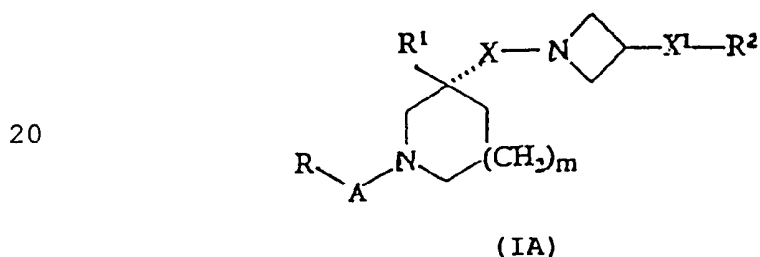
2. Forbindelse eller salt ifølge krav 1, k a r a k-  
t e r i s e r t v e d at R er C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-cykloalkyl eller C<sub>1</sub>-  
5 C<sub>6</sub>-alkyl substitueret med C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-cykloalkyl.

3. Forbindelse eller salt ifølge et av de foregående  
krav, k a r a k t e r i s e r t v e d at A er CO.

4. Forbindelse eller salt ifølge et av de foregående  
krav, k a r a k t e r i s e r t v e d at X er etylen  
10 eller propylen.

5. Forbindelse eller salt ifølge et av de foregående  
krav, k a r a k t e r i s e r t v e d at m er 0 eller  
1.

6. Forbindelse eller salt ifølge et av de foregående  
15 krav, k a r a k t e r i s e r t v e d stereokjemien i  
formel (IA):



7. Forbindelse eller salt ifølge et av de foregående  
25 krav, k a r a k t e r i s e r t v e d:

(i) R er fenyl, A er CO, R<sup>1</sup> er 3,4-diklorfenyl, R<sup>2</sup> er  
morfolino, X er propylen, X<sup>1</sup> er en direkte binding  
og m er 1;



- (ii) R er fenyl, A er CO,  $R^1$  er 3,4-diklorfenyl,  $R^2$  er 4-aminosulfonylpiperazin-1-yl, X er propylen,  $X^1$  er en direkte binding og m er 1;
- 5 (iii) R er sykloheksyl, A er CO,  $R^1$  er 3,4-diklorfenyl,  $R^2$  er morfolino, X er propylen,  $X^1$  er en direkte binding og m er 1;
- (iv) R er sykloheksyl, A er CO,  $R^1$  er 3,4-diklorfenyl,  $R^2$  er 4-aminosulfonylpiperazin-1-yl, X er propylen,  $X^1$  er en direkte binding og m er 1;
- 10 (v) R er syklopropyl, A er CO,  $R^1$  er 3,4-diklorfenyl,  $R^2$  er morfolino, X er propylen,  $X^1$  er en direkte binding og m er 1;
- (vi) R er syklopropyl, A er CO,  $R^1$  er 3,4-diklorfenyl,  $R^2$  er 4-aminosulfonylpiperazin-1-yl, X er propylen,  $X^1$  er en direkte binding og m er 1;
- 15 (vii) R er fenyl, A er CO,  $R^1$  er 3,4-diklorfenyl,  $R^2$  er morfolino, X er etylen,  $X^1$  er en direkte binding og m er 0;
- (viii) R er 2-metoksyfenyl, A er CO,  $R^1$  er 3,4-diklorfenyl,  $R^2$  er morfolino, X er etylen,  $X^1$  er en direkte binding og m er 0;
- 20 (ix) R er fenyl, A er CO,  $R^1$  er 3,4-diklorfenyl,  $R^2$  er morfolino, X er etylen,  $X^1$  er en direkte binding og m er 1;
- 25 (x) R er 2-metoksyfenyl, A er CO,  $R^1$  er 3,4-diklorfenyl,  $R^2$  er morfolino, X er etylen,  $X^1$  er en direkte binding og m er 1;

(xi) R er fenyl, A er SO<sub>2</sub>, R<sup>1</sup> er 3,4-diklorfenyl, R<sup>2</sup> er morfolino, X er etylen, X<sup>1</sup> er en direkte binding og m er 1;

5 (xii) R er syklopropylmetyl, A er CO, R<sup>1</sup> er 3,4-diklorfenyl, R<sup>2</sup> er morfolino, X er etylen, X<sup>1</sup> er en direkte binding og m er 1; eller

(xiii) R er syklopropylmetyl, A er CO, R<sup>1</sup> er 3,4-diklorfenyl, R<sup>2</sup> er 4-metansulfonylpiperazin-1-yl, X er etylen, X<sup>1</sup> er en direkte binding og m er 1.

10 8. Farmasøytisk sammensetning, k a r a k t e r i s e r t v e d at den omfatter en forbindelse eller et salt ifølge et av de foregående krav og et farmasøytisk akseptabelt fortynningsstoff eller bærerstoff.

15 9. Anvendelse av en forbindelse eller et salt ifølge et av kravene 1-11, eller sammensetning derav ifølge krav 12, for fremstilling av et medikament for behandling av en sykdom ved å frembringe en antagonistisk effekt på et takykinin som innvirker på den humane neurokinin-1(NK<sub>1</sub>)-, humane neurokinin-2(NK<sub>2</sub>)- eller humane neurokinin-3(NK<sub>3</sub>)-reseptor eller en kombinasjon av to eller flere derav.

20

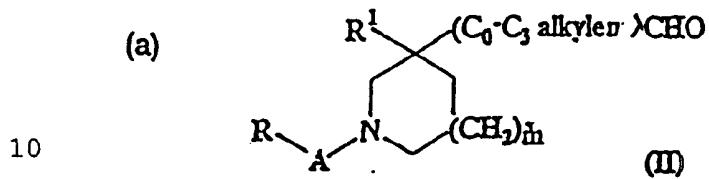
10. Anvendelse som i krav 14, hvor sykdommen er en inflammatorisk sykdom, så som artritt, psoriasis, astma eller inflammatorisk tarmsykdom, en forstyrrelse i det sentrale nervesystem (CNS), så som angst, depresjon, demens eller psykose, en gastrointestinal (GI) forstyrrelse, så som funksjonell tarmsykdom, irritabelt tarmsyndrom, gastroøsofageal refluks, fekal inkontinens, kolitt eller Crohns sykdom, en forstyrrelse i den urogenitale trakt, så som inkontinens, hyperrefleksi eller cystitt, en pulmonal forstyrrelse, så som kronisk obstruktiv luftveissykdom, en allergi, så som eksem, kontaktdermatitt eller rhinitt, en hypersensitivitetsforstyrrelse, så som giftsumak, en perifer nevropati, så som diabetisk nevropati, neuralgi,

25

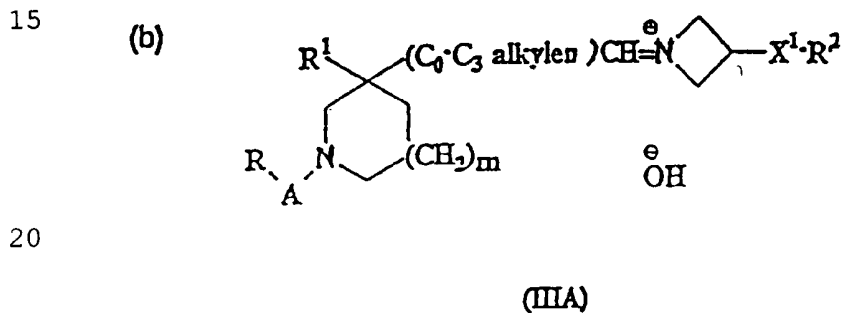
30

kausalgi, smertefull nevropati, en svie, herpetisk neuralgi eller postherpetisk neuralgi, hoste eller akutt eller kronisk smerte.

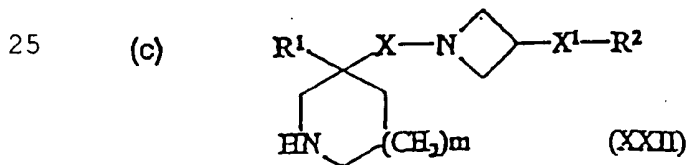
11. Forbindelse, karakterisert ved  
5 formel:



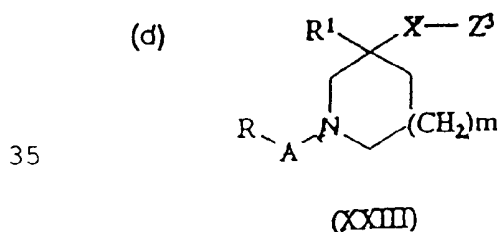
hvor R, A, R<sup>1</sup> og m er som definert i krav 1;



hvor R, A, R<sup>1</sup>, m, X<sup>1</sup> og R<sup>2</sup> er som definert i krav 1;

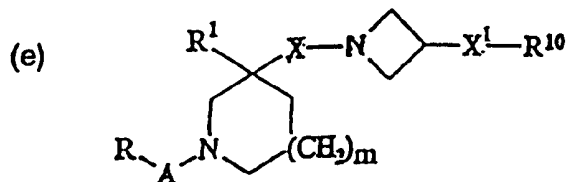


30 hvor R<sup>1</sup>, m, X, X<sup>1</sup> og R<sup>2</sup> er som definert i krav 1;



hvor X, R, A, R<sup>1</sup> og m er som definert i krav 1 og Z<sup>3</sup> er en avgående gruppe, for eksempel klor, brom, jod, metansulfonyloksy, trifluormetansulfonyloksy eller p-toluensulfonyloksy;

5

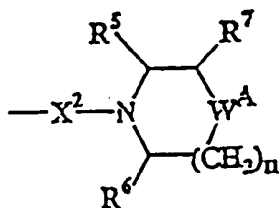


10

(XXIV)

hvor R<sup>10</sup> er en gruppe med formel:

15

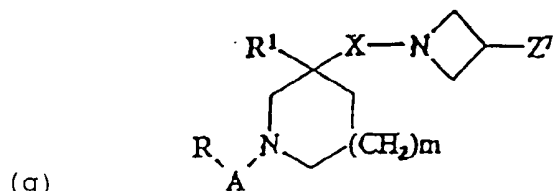


20

W<sup>A</sup> er CHNZ<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, X, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, R, A, R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, m og n er som tidligere definert for en forbindelse med formel (I), og Z<sup>4</sup> er en beskyttende gruppe, for eksempel t-butoksykarbonyl;

25

30

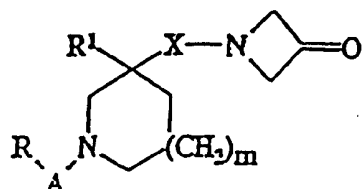


35

(XXVI)

hvor X, R, A, R<sup>1</sup> og m er som definert i krav 1, og Z<sup>7</sup> er en avgående gruppe, for eksempel metansulfonyloksy eller p-toluensulfonyloksy;

5

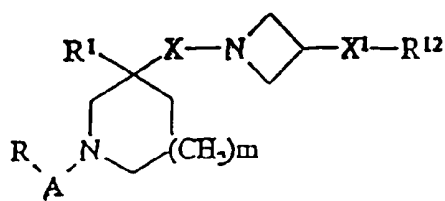


10

(XXVII)

hvor X, R, A, R<sup>1</sup> og m er som definert i krav 1;

15

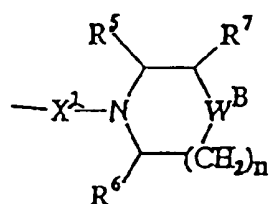


20

(XXVIII)

hvor R<sup>12</sup> er

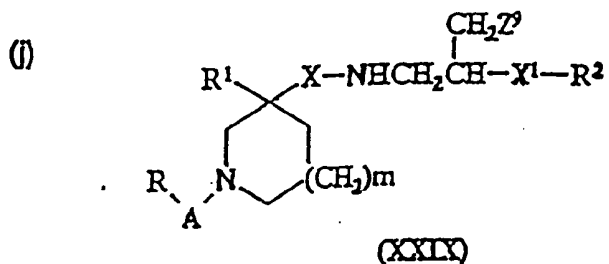
25



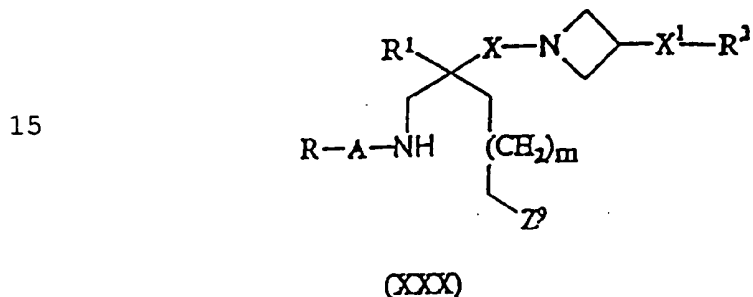
30

hvor W<sup>B</sup>, CHZ<sup>8</sup>, Z<sup>8</sup> er en passende avgående gruppe (for eksempel halogen, metansulfonyloksy, trifluormetansulfonyloksy eller p-toluensulfonyloksy), og X, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, R, A, R<sup>1</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, m og n er som definert i krav 1;

35



10 hvor X, X<sup>1</sup>, R, A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> og m er som defineret i krav 1, og Z<sup>9</sup> er en avgående gruppe (for eksempel halogen, metansulfonyloksy eller p-toluensulfonyloksy); eller



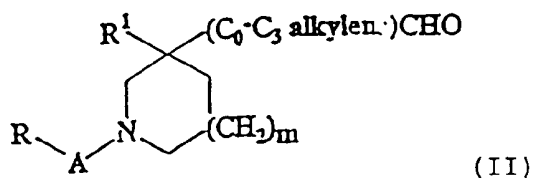
20 hvor X, X<sup>1</sup>, R, A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> og m er som defineret i krav 1, og Z<sup>9</sup> er som defineret ovenfor under (j).

12. Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse eller et salt ifølge et av kravene 1-11, k a r a k t e r i s e r t v e d at den omfatter:

25

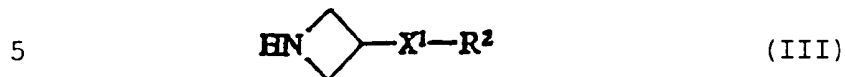
(a) hvor X er (C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>-alkylen)CH<sub>2</sub>-, hvis metylengruppe er knyttet til azetidinnitrogenatomet, og R, R<sup>1</sup>, A, R<sup>2</sup>, X<sup>1</sup> og m er som defineret i krav 1, reduktiv aminering idet man anvender som utgangsmaterialer en forbindelse med formel:

30



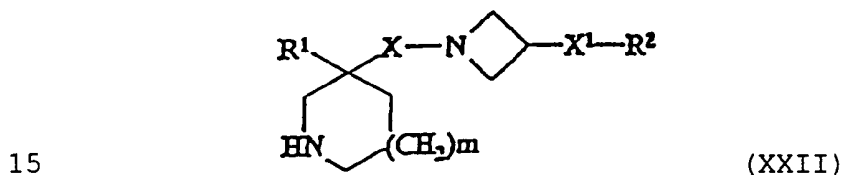
35

hvor R, A, R<sup>1</sup> og m er som tidligere definert for en forbindelse med formel (I), og en forbindelse med formel:



eller et syreaddisjonssalt derav, hvor R<sup>2</sup> og X<sup>1</sup> er som definert i krav 1;

10 (b) hvor X, A, X<sup>1</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> og m er som definert i krav 1, omsetning av en forbindelse med formel (XXII):

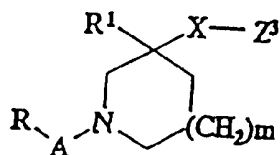


med en forbindelse med formel R-A-Z<sup>2</sup>, hvor R er som definert i krav 1, og R-A-Z<sup>2</sup> er RCO<sub>2</sub>H eller et derivat derav som egner seg for acylering av aminer, eller er RSO<sub>2</sub>Z<sup>2</sup> som egner seg for sulfonylering av aminer, hvor Z<sup>2</sup> er en egnet avgående gruppe, så som klor, brom eller jod;

20

(c) hvor X, X<sup>1</sup>, R, A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> og m er som definert i krav 1, omsetning av en forbindelse med formel:

25

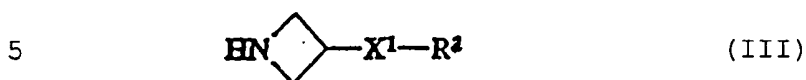


30

(XXIII)

hvor X, R, A, R<sup>1</sup> og m er som definert i krav 1, og Z<sup>3</sup> er en

egnet avgående gruppe, for eksempel klor, brom, jod, metansulfonyloksy, trifluormetansulfonyloksy eller p-toluen-sulfonyloksy, med en forbindelse med formel:

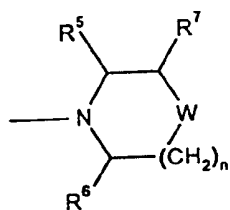


hvor R<sup>2</sup> og X<sup>1</sup> er som definert i krav 1;

(d) hvor R<sup>1</sup> er fenyl, og X, X<sup>1</sup>, R, A, R<sup>2</sup> og m er som definert i krav 1, hydrogenolyse av en forbindelse med formel  
10 (I), hvor R<sup>1</sup> er fenyl substituert med klor, brom eller jod, og X, X<sup>1</sup>, R, R<sup>2</sup> og m er som definert i krav 1;

(e) hvor X<sup>1</sup> er en direkte binding, og R<sup>2</sup> er en gruppe med formel:

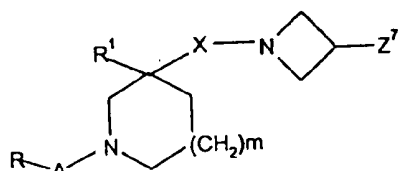
15



20

og X, W, R, A, R<sup>1</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, m og n er som definert i krav  
25 1, omsetning av en forbindelse med formel:

30



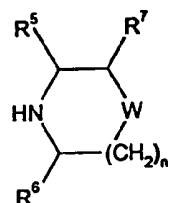
(XXVI)

hvor X, R, A, R<sup>1</sup> og m er som definert i krav 1, og Z<sup>7</sup> er en passende avgående gruppe (for eksempel metansulfonyloksy



eller p-toluensulfonyloksy), med en forbindelse med formel:

5

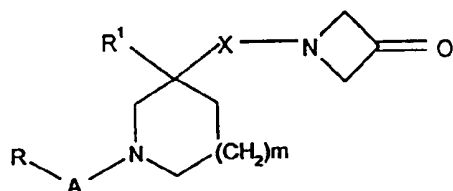


10

respektive, hvor  $W$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ , og  $n$  er som defineret i krav 1;

(f) hvor  $X$ ,  $X^1$ ,  $R$ ,  $A$ ,  $R^1$ ,  $R^2$  og  $m$  er som defineret i (e) ovenfor, reaktiv aminering idet man anvender som utgangsmaterialer en forbindelse med formel:

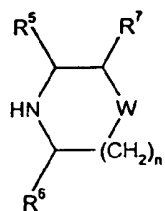
20



(XXVII)

25 hvor  $X$ ,  $R$ ,  $A$ ,  $R^1$  og  $m$  er som defineret i krav 1, og en forbindelse med formel:

30

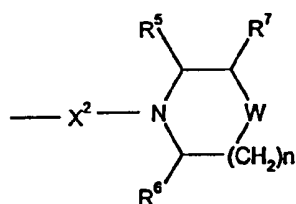


35

etter behov, eller et syreaddisjonssalt derav, hvor W, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> og n er som definert i krav 1;

(g) derivatisering av visse aminforbindelser med formel (I), hvor R<sup>2</sup> er

5



10

hvor W er NH eller CHNHR<sup>5</sup>, W<sup>1</sup> er CHNHR<sup>5</sup> og X, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, R, A, R<sup>1</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, m og n er som definert i krav 1, for å tilveiebringe

15

(i) en forbindelse med formel (I), hvor W er NSO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl), NSO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, hvor R<sup>5</sup> og R<sup>6</sup> er som definert i krav 1, ved omsetning med et C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkansulfonylchlorid eller -bromid, et C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkansulfonsyreanhydrid eller en forbindelse med formel: R<sup>5</sup>R<sup>6</sup>NSO<sub>2</sub>(Cl eller Br), eventuelt i nærvær av en egnet syreakseptor, for eksempel trietylamin;

20

eller

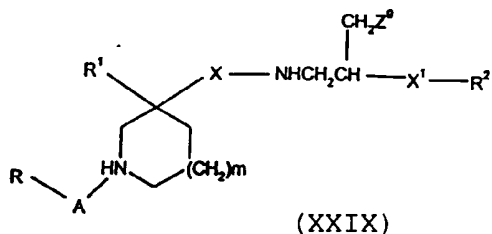
(ii) en forbindelse med formel (I), hvor W er NSO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> eller hvor R<sup>5</sup> og R<sup>6</sup> er som definert i krav 1, ved omsetning med en forbindelse med formel:

25



(h) intramolekylær syklisering av en forbindelse med formel:

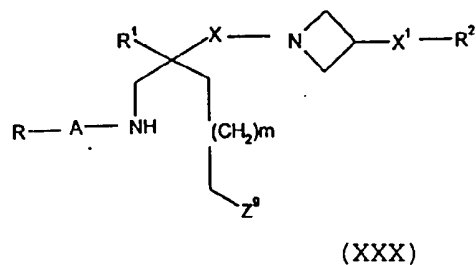
30



hvor X, X<sup>1</sup>, R, A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> og m er som definert i krav 1, og Z<sup>9</sup> er en egnet avgående gruppe (for eksempel halogen, metansulfonyloksy eller p-toluensulfonyloksy), eventuelt i nærvær av en egnet syreakseptor, for eksempel trietylamin; og eller

10

(i) hvor A er CO, intramolekylær syklisering av en forbindelse med formel (XXX):



hvor X, X<sup>1</sup>, R, A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> og m er som definert ovenfor i metode (o), og reaksjonen utføres ved behandling med en passende base, så som n-butyllitium, idet prosessen etterfølges eventuelt av omdannelse av forbindelsen med formel (I) til et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

25