



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2170050 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.
A01N 37/34 (2006.01)
A61K 31/275 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2014.11.03
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2014.06.18
(86)	Europeisk søknadsnr	08768636.6
(86)	Europeisk innleveringsdag	2008.06.19
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2010.04.07
(30)	Prioritet	2007.06.20, US, 936440 P
(84)	Utpekte stater	AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MT NL NO PL PT RO SE SI SK TR
(73)	Innehaver	Milestone Pharmaceuticals Inc., 6100 Avenue Royalmount, Montreal, QC H4P 2R2, CA-Canada
(72)	Oppfinner	MAGUIRE, Martin, P., 42 Arlington Avenue, Westmount, QC H3Y 2W4, CA-Canada RIOUX, Elise, 3696 Boul. St-Joseph Est, Montreal, QC H1X 1W6, CA-Canada LEIGHTON, Harry, J., 48 Sea Street, Rockport, ME 04856, US-USA
(74)	Fullmektig	Tandbergs Patentkontor AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	Korttidsvirkende fenylalkylamin-kalsiumkanalblokkere og anvendelser av disse
(56)	Anførte publikasjoner	DE-A1- 2 263 527, GB-A- 1 090 609, GB-A- 1 367 677 , US-A- 3 261 859 US-A- 3 957 845, US-A- 4 115 432, US-A- 4 438 131, US-A- 4 833 162 US-A- 4 968 717, US-A- 5 451 604, US-A- 6 057 344, US-A1- 2001 016 602 US-A1- 2006 235 050, BUTORA G ET AL: "SOME NEW ANALOGUES OF VERAPAMIL AND MEPAMIL SYNTHESIS AND BASIC PHARMACOLOGICAL PROPERTIES" COLLECTION OF CZECHOSLOVAK CHEMICAL COMMUNICATIONS, INSTITUTE OF ORGANIC CHEMISTRY & BIOCHEMISTRY, PRAGUE; CZ LNKD- DOI:10.1135/CCCC19921967, vol. 57, 1 January 1992 (1992-01-01), pages 1967-1981, XP002937452 ISSN: 0010-0765 MANNHOLD R ET AL: "The Influence of Aromatic Substitution on the Negative Inotropic Action of Verapamil in the Isolated Cat Papillary Muscle" ARZNEIMITTEL FORSCHUNG. DRUG RESEARCH, ECV EDITIO CANTOR VERLAG, AULENDORF, DE, vol. 31, 1 January 1981 (1981-01-01), pages 773-780, XP008127829 ISSN: 0004-4172 M.N. ROMANELLI, F. GUALTIERI, R. MANNHOLD, A. CHIARINI: "A search for Calcium-Channel Activators in the Verapamil Series" IL FARMACO, vol. 44, 1989, pages 449-464, XP002604818 JULIEN HITCE, PASCAL RETAILLEAU, OLIVIER BAUDOIN: "Palladium-Catalyzed Intramolecular C(sp ³)-H Functionalization: Catalyst Development and Synthetic Applications" CHEMISTRY - A EUROPEAN JOURNAL, vol. 13, 17 October 2006 (2006-10-17), - 2007 pages 792-799, XP002604819 DOI: 10.1002/chem.200600811 G.S. RETZINGER, L. COHEN, S.H. LAU, F.J. KEZDY: "Ionization and Surface Properties of Verapamil and Several Verapamil Analogues" JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, vol. 75, no. 10, 1986, pages 976-982, XP002604820 DOI: 10.1002/jps.2600751014 ROBERT I LECHLER, MEGAN SYKES, ANGUS W THOMSON & LAURENCE A TURKA: "Organ transplantation - how much of the promise has been realized?", NATURE MEDICINE, vol. 11, no. 6, 2005, pages 605-613, DOI: 10.1038/nm1251 Retrieved from the Internet: URL: http://www.nature.com/nm/journal/v11/n 6/full/nm1251.html

[Online] Retrieved from the Internet: <URL:[http://www.aakp.org/aakp-library/Trans plant-Drugs/](http://www.aakp.org/aakp-library/Trans%20plant-Drugs/)>
BISWAS C J ET AL: "Synthesis and biological activity of carboxy verapamil a new derivative of verapamil", EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY, ELSEVIER SCIENCE, NL, vol. 104, no. 3-4, 17 September 1984 (1984-09-17), pages 267-275, XP025547246, ISSN: 0014-2999, DOI: 10.1016/0014-2999(84)90402-3 [retrieved on 1984-09-17]

Beskrivelse

BAKGRUNN FOR OPPFINNELSEN

5 **[0001]** Oppfinnelsen vedrører anvendelsen av fenylalkylaminforbindelser som blokkerer L-typekalsiumkanaler for å behandle kardiovaskulære forstyrrelser.

Kalsiumkanalblokkere

10 **[0002]** Kalsiumkanalblokkere (CCB-er) er en kjemisk mangfoldig klasse av forbindelser som har viktig terapeutisk verdi ved regulering av en rekke sykdommer, inkludert flere kardiovaskulære forstyrrelser, slik som hypertensjon, angina og hjertearytmier, og inkluderer en heterogen gruppe av legemidler som forhindrer eller forsinker oppføring av kalsium inn i cellene ved å regulere cellulære kalsiumkanaler. Kalsiuminnstrømningen gjennom disse kanalene initierer en prosess for elektro-

15 inngangen av kalsium i hjerte- og vaskulære glattmuskelceller er en kraftig terapeutisk tilnærming til henholdsvis behandling av angina og hypertensjon. Likeledes gir blokkering av kalsiuminnstrømningen til hjertevev og ledningssystemer (eng.: conduction systems) en nyttig tilnærming for å kontrollere visse typer arytmier.

20 *Serumesteraser*

[0003] Serumesteraser spiller en viktig rolle i hydrolytisk biotransformasjon av et stort antall strukturelt ulike legemidler. Disse enzymene er viktige faktorer for den farmakokinetiske oppførselen til de fleste terapeutiske midler som inneholder esterbindinger. Serumesteraser klassifiseres i tre grupper, A-, B- og C-esteraser, basert

25 på deres interaksjon med organofosfater (De Vriese et al., Endocrinology (2004) 145, nr. 11, 4997-5005). A-esteraser, inkludert arylesterase/paraoksonase hydrolyserer organofosfater hurtig. B-esteraser, inkludert acetylkolinesterase, butyrylkolinesterase, og uspesifikk karboksylesterase, hemmes av organofosfater. C-esteraser, som f.eks. acetylerase, samhandler ikke med organofosfater.

30

Angina

[0004] Angina er et symptom på utilstrekkelig blodoksygentilførsel til et område i hjertet som følge av en ubalanse av oksygentilførselsbehovsforholdet. Angina utfelles vanligvis etter anstrengelse eller emosjonell belastning hos følsomme pasienter på

35 grunn av en manglende evne i den koronare vaskulaturen til å gi tilstrekkelig hjerteoksygenperfusjon. En innsnevring av koronararteriene er ofte en underliggende årsak som et resultat av arteriosklerose eller vasospastisk innsnevring av blodårene. Angina varer vanligvis i mindre enn 15 minutter, og behandles vanligvis ved sublingual administrering av nitroglyserin for å lindre symptomer. Nitroglyserin og

andre nitrater induserer vasodilatasjon gjennom frigjøring av nitrogenoksid (NO) og forårsaker dermed en senking av blodtrykket.

[0005] Angina kan klassifiseres som stabil angina hvis viktigste underliggende årsak er arteriosklerose, vasospastisk angina (også kalt variant angina eller Prinzmetal angina) som underliggende årsak skyldes forbigående vasospasme av koronararteriene, eller ustabil angina forårsaket av blodplatekoagulering på områder av ødelagt arteriosklerotisk plakk. Stabil angina oppstår vanligvis som følge av anstrengelse eller belastning mens vasospastisk angina også kan føles i hvileperioder eller i de tidlige morgentimene. Ustabil angina er følt selv i hvileperioder og kan signalisere nært forestående hjerteinfarkt. Vedvarende redusert blodtilførsel (iskemi) til hjertet kan forårsake permanent skade på hjertet som følge av døden til hjertemuskelen. Når koronararteriene induseres sterkt med mer enn 50-70 %, kan ikke blodårene lenger levere oksygenbehovene til hjertet og angina føles symptomatisk som brystmerter.

Hjertearytmi og atrieflimmer

[0006] Arytmi, eller unormal hjerterytme, forårsakes av unormal eksitasjon og ledning (eng.: conduction) til hjertet. Startmekanismen for arytmi inndeles i tre grupper: (1) unormal eksitasjon, (2) unormal ledning av eksitasjon, og (3) en kombinasjon av unormal eksitasjon og unormal ledning av eksitasjon.

[0007] Atrieflimmer er arytmi som oppstår fra avvik i det iboende pacemakerledende potensialet i hjertet. I atrieflimmer er de elektriske utslippene (eng.: discharges) raske og uregelmessige, noe som resulterer i en uregelmessig rytme i hjertesammentrekningen. I et normalt hjerte genereres elektriske utslipp i den sino-atrielle knuten. I atrieflimmer genereres ikke de elektriske utslippene utelukkende i den sino-atrielle knuten og kommer fra andre deler av atriene. Disse raske og uregelmessige utladningene resulterer i hurtige og ineffektive atrielle sammentrekninger som reduserer atriens muligheter til å levere blod til ventriklene.

[0008] En gjennomgående arytmi med en brå start og avslutning utpekes som paroksysmal. Paroksysmal supraventrikulær takykardi (PSVT) presenteres som episoder av regelmessige og paroksysmale palpitasjoner med plutselig start og terminering (Blomstrom-Lundqvist et al., 2003, J Am Coll Cardiol, 42:1493-531).

[0009] Atrieflutter er preget av akutte symptomer på palpitasjoner, dyspné, tretthet eller brystsmerte. I de fleste tilfellene har pasienter med atrieflutter et to-til-én-atrio-ventrikulærknode-(AV)-ledningsmønster. F.eks. kan flimmerhastigheten til arteriene være 300 per minutt med en ventrikulær hastighet på 150 slag per minutt (Blomstrom-Lundqvist et al., 2003, J Am Coll Cardiol, 42:1493-531).

Blodstrømning og trykkregulering

[0010] Hypertensjon er definert som høyt blodtrykk, vanligvis over 140 (systolisk)/90 (diastolisk). Hypertensive tilstander kan forekomme i forhold til ledningen av kirurgiske prosedyrer. F.eks. er blodtrykkskontroll avgjørende før, under og etter operasjon. Hypertensiv krise som oppstår fra høyt blodtrykk deles inn i to kategorier: hastende og nød. Symptomene på en nødartet hypertensiv krise er mer alvorlig og kan inkludere hjernehevelse, slag, lungeødem, hjerteinfarkt eller andre symptomer. Både hastende og nødkategoriartet hypertensiv krise innebærer en alvorlig økning i blodtrykket og krever umiddelbar behandling for å forhindre potensielle komplikasjoner (dvs. slag eller skade på organer og vev).

[0011] Raynauds fenomen er en forstyrrelse forbundet med begrenset blodtilførsel til kroppens ekstremiteter, som f.eks. fingre, tær, ører og nese, og gjenspeiler en aberrasjon av den normale reaksjonen på kulde som involverer perifer vasokonstriksjon og restriksjon av blodstrømmen til ekstremitetene for å beskytte kjerne-kroppstemperaturen. Angrep kan være forårsaket av eksponering for kulde eller emosjonell belastning. Opptil 5 til 10 % av befolkningen i USA er rammet, til en viss grad, av Raynauds fenomen.

[0012] Intermitterende haltende gange (eng.: claudication) er en tilstand som involverer ubehag i beina og noen ganger armene. Det skyldes en innsnevring av arteriene og en resulterende reduksjon i blodstrømmen, særlig muskulaturen under fysisk anstrengelse. Tilstanden oppstår som oftest i leggmuskelen, men kan også påvirke foten, hoftene eller baken (eng.: buttocks).

[0013] Ingen-restrømningsfenomenet er en tilstand etter reperfusjon der det oppstår overdreven eller unormal vasokonstriksjon. Ikke-restrømningsfenomenet som forekommer hos omtrent 2-5 % av pasientene som gjennomgår perkutan transluminal koronar angioplasti (PTCA) er antatt å skyldes aggregering av blodplater og nøytrofiler, noe som fører til en blokkering av blodstrømmen i karene og vasokonstriksjon fra stoffer frigjort fra blodplatene. Tilstanden karakteriseres av unormal vevsperfusjon. Vedvarende ingen-restrømning er forbundet med høyere kliniske komplikasjoner (Eeckhout, E. and Kern, M. J., European Heart Journal (2001) 22, 729-739).

[0014] Gitt forekomsten av kardiovaskulære forstyrrelser hos pasienter, er det et behov for ny og forbedret forbindelse og fremgangsmåter for behandling av kardiovaskulære forstyrrelser, inkludert iskemiske hjertetilstander og hjertearytmier.

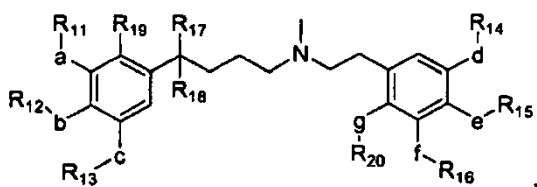
[0015] US 2001/0016602 A1 offentliggjør en klasse av substituerte fenylacetonnitril-alkylaminoalkyl-orto-substituerte arylforbindelser, f.eks. forbindelsen metyl-2-[2-[[4-cyano-4-(3,4-dimetoksyfenyl)-5-metylheksyl]metylamino]etyl]-4,5-dimetoksybenzoat. US 2001/0016602 A1 beskriver at denne klassen av forbindelser har immunsuppressive egenskaper, f.eks. kalsiumkanalblokkeringseffekter.

OPPSUMMERING AV OPPFINNELSEN

[0016] Den foreliggende oppfinnelsen vedrører en farmasøytisk effektiv mengde av kortvirkende kalsiumkanalblokkerende forbindelser for anvendelse i behandling av iskemiske hjertetilstander som f.eks. angina pectoris og hjertearytmi, som f.eks.

5 paroksysmal supraventrikulær takykardi, atrieflutter og atrieflimmer hos mennesker. Forbindelsene kan også anvendes for å behandle andre kardiovaskulære forstyrrelser og tilstander som involverer høyt blodtrykk og blodstrømning.

[0017] Følgelig fremmer det første aspektet ifølge oppfinnelsen en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse som har formelen



eller et farmasøytisk akseptabelt addisjonssalt av dette, eller en hvilken som helst enantiomer eller diastereomer av denne, for anvendelse i en fremgangsmåte for
15 behandling av iskemisk hjertetilstand eller hjertearytmi, der fremgangsmåten inkluderer administrering av forbindelsen til en pasient med behov for dette, der

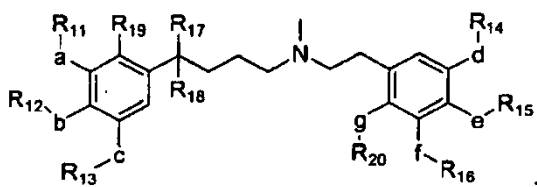
- hver a, b, c, d, e, og f er, uavhengig, -CH₂-, -O-, -S- eller en enkeltbinding;
- hver R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆ og R₁₇ er uavhengig: H, lavere alkyl, lavere alkyl substituert med -CO₂(lavere alkyl), lavere alkyl substituert med
20 -CO₂(lavere alkoksyalkyl), lavere alkyl substituert med fluor eller klor, lavere alkoksyalkyl, lavere alkoksyalkyl substituert med -CO₂ (lavere alkyl), lavere alkoksyalkyl substituert med -CO₂(lavere alkoksyalkyl), lavere alkoksyalkyl substituert med fluor eller klor, eller CO₂R₁₀; og
- hver R₁₀ er uavhengig lavere alkyl eller lavere alkoksyalkyl;
- R₁₈ er H, CN eller CO₂R₁₀; og
- R₁₉ er H, g er en enkeltbinding og R₂₀ er H, der

minst én av R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇ og R₁₈ er CO₂R₁₀, lavere alkyl substituert med -CO₂(lavere alkyl), lavere alkyl substituert med -CO₂(lavere alkoksyalkyl), lavere alkoksyalkyl substituert med -CO₂(lavere alkyl) eller lavere alkoksyalkyl substituert
30 med -CO₂(lavere alkoksyalkyl); der det lavere alkylet er C₁₋₇-alkyl og det lavere alkoksyalkylet er C₁₋₇-alkyl substituert med en C₁₋₇-alkoksygruppe.

[0018] I noen utførelsesformer av oppfinnelsen, er den iskemiske hjertetilstanden stabil eller ustabil angina, eller vasospastisk angina. I andre utførelsesformer av
35 oppfinnelsen er hjertearytmien atrieflimmer, atrieflutter, paroksysmal supraventrikulær takykardi (PSVT), for tidlig atrielle, nodale eller ventrikulære depolariseringer, atriell takykardi, ventrikulær takykardi, ventrikkelflimmer eller hjertearytmi.

[0019] I visse utførelsesformer inkluderer administrering sublingual, bukkal, transdermal, intranasal eller inhalerende administrering og pasienten er fortrinnsvis et menneske.

[0020] I et andre aspekt fremmer oppfinnelsen en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse som har formelen

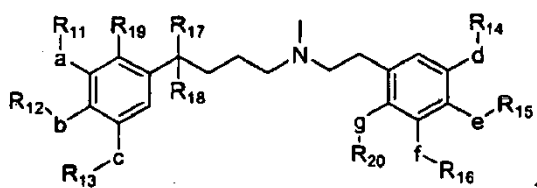


eller et farmasøytisk akseptabelt addisjonssalt av denne, eller en hvilken som helst enantiomer eller diastereomer av denne, for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av hypertensiv krise i en nødromssetting (eng.: emergency room setting), der fremgangsmåten inkluderer administrering av forbindelsen til en pasient med behov for denne, der

- hver a, b, c, d, e, og f er uavhengig, -CH₂-, -O-, -S- eller en enkeltbinding;
- hver R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, og R₁₇ er uavhengig: H, lavere alkyl, lavere alkyl substituert med -CO₂(lavere alkyl), lavere alkyl substituert med -CO₂(lavere alkoksyalkyl), lavere alkyl substituert med fluor eller klor, lavere alkoksyalkyl, lavere alkoksyalkyl substituert med -CO₂(lavere alkyl), lavere alkoksyalkyl substituert med -CO₂(lavere alkoksyalkyl), lavere alkoksyalkyl substituert med fluor eller klor, eller CO₂R₁₀; og
- hver R₁₀ er uavhengig lavere alkyl eller lavere alkoksyalkyl;
- R₁₈ er H, CN eller CO₂R₁₀; og
- R₁₉ er H, g er en enkeltbinding og R₂₀ er H, der minst én av R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇ og R₁₈ er CO₂R₁₀, lavere alkyl substituert med -CO₂(lavere alkyl), lavere alkyl substituert med -CO₂(lavere alkoksyalkyl), lavere alkoksyalkyl substituert med -CO₂(lavere alkyl) eller lavere alkoksyalkyl substituert med -CO₂(lavere alkoksyalkyl); der det lavere alkylet er C₁₋₇-alkyl og det lavere alkoksyalkylet er C₁₋₇-alkyl substituert med en C₁₋₇-alkoksygruppe.

[0021] I noen utførelsesformer ifølge oppfinnelsen inkluderer administreringen sublingual, intranasal, inhalerende eller parenteral administrering. I visse utførelsesformer ifølge oppfinnelsen er den parenterale administreringen intravenøs administrering. I enda andre utførelsesformer er individet et menneske.

[0022] I et andre aspekt fremmer oppfinnelsen en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse som har formelen



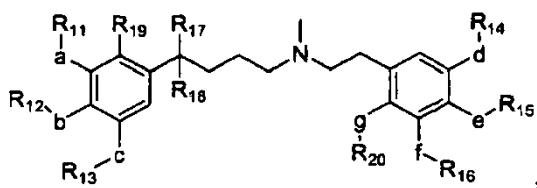
eller et farmasøytisk akseptabelt addisjonssalt av denne, eller en hvilken som helst enantiomer eller diastereomer av denne, for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av hypertensjon før, under eller etter kirurgi, eller ingen-restrømningsfenomenet etter reperfusjon, der fremgangsmåten inkluderer administrering av forbindelsen til en pasient med behov for denne, der

- hver a, b, c, d, e, og f er uavhengig, -CH₂-, -O-, -S- eller en enkeltbinding;
- hver R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, og R₁₇ er uavhengig: H, lavere alkyl, lavere alkyl substituert med -CO₂(lavere alkyl), lavere alkyl substituert med -CO₂(lavere alkoksyalkyl), lavere alkyl substituert med fluor eller klor, lavere alkoksyalkyl, lavere alkoksyalkyl substituert med -CO₂(lavere alkyl), lavere alkoksyalkyl substituert med -CO₂(lavere alkoksyalkyl), lavere alkoksyalkyl substituert med fluor eller klor, eller CO₂R₁₀; og
- hver R₁₀ er uavhengig lavere alkyl eller lavere alkoksyalkyl;
- R₁₈ er H, CN eller CO₂R₁₀; og
- R₁₉ er H, g er en enkeltbinding og R₂₀ er H, der

minst én av R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇ og R₁₈ er CO₂R₁₀, lavere alkyl substituert med -CO₂(lavere alkyl), lavere alkyl substituert med -CO₂(lavere alkoksyalkyl), lavere alkoksyalkyl substituert med -CO₂(lavere alkyl) eller lavere alkoksyalkyl substituert med -CO₂(lavere alkoksyalkyl); der det lavere alkylet er C₁₋₇-alkyl og det lavere alkoksyalkylet er C₁₋₇-alkyl substituert med en C₁₋₇-alkoksygruppe.

[0023] I noen utførelsesformer ifølge oppfinnelsen involverer administreringen parenteral administrering. I valgte utførelsesformer er den parenterale administreringen intravenøs administrering. I andre utførelsesformer ifølge oppfinnelsen er pasienten et menneske.

[0024] Det fjerde aspektet ifølge oppfinnelsen fremmer en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse som har formelen



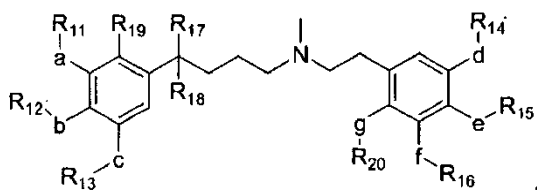
eller et farmasøytisk akseptabelt addisjonssalt av denne, eller en hvilken som helst enantiomer eller diastereomer av denne, for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av en sykdom forbundet med senket skjelettmuskelblodstrømning, der fremgangsmåten inkluderer administrering av forbindelsen til en pasient som har behov for denne, der

- hver a, b, c, d, e og f er uavhengig, -CH₂-, -O-, -S- eller en enkeltbinding;
- hver R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆ og R₁₇ er uavhengig: H, lavere alkyl, lavere alkyl substituert med -CO₂(lavere alkyl), lavere alkyl substituert med -CO₂(lavere alkoksyalkyl), lavere alkyl substituert med fluor eller klor, lavere alkoksyalkyl, lavere alkoksyalkyl substituert med -CO₂(lavere alkyl), lavere alkoksyalkyl substituert med -CO₂(lavere alkoksyalkyl), lavere alkoksyalkyl substituert med fluor eller klor, eller CO₂R₁₀; og
- hver R₁₀ er uavhengig lavere alkyl eller lavere alkoksyalkyl.
- R₁₈ er H, CN eller CO₂R₁₀; og
- R₁₉ er H, g er en enkeltbinding og R₂₀ er H, der

minst én av R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇ og R₁₈ er CO₂R₁₀, lavere alkyl substituert med -CO₂(lavere alkyl), lavere alkyl substituert med -CO₂(lavere alkoksyalkyl), lavere alkoksyalkyl substituert med -CO₂(lavere alkyl) eller lavere alkoksyalkyl substituert med -CO₂(lavere alkoksyalkyl); der det lavere alkylet er C₁₋₇-alkyl og det lavere alkoksyalkylet er C₁₋₇-alkyl substituert med en C₁₋₇-alkoksygruppe.

[0025] I noen utførelsesformer er sykdommen forbundet med redusert skjelettmuskelblodstrømning Raynauds fenomen eller intermitterende haltende gange. I andre utførelsesformer inkluderer administreringen sublingual, bukkal, transdermal, intranasal, inhalerende eller topisk administrering.

[0026] I et femte aspekt fremmer oppfinnelsen en farmasøytisk sammensetning som inkluderer en forbindelse som har den følgende strukturen:



eller et farmasøytisk akseptabelt salt av denne, eller en hvilken som helst enantiomer eller diastereomer av denne, der

- hver a, b, c, d, e og f er uavhengig, -CH₂-, -O-, -S- eller en enkeltbinding;
- hver R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆ og R₁₇ er uavhengig: H, lavere alkyl, lavere alkyl substituert med -CO₂(lavere alkyl), lavere alkyl substituert med

-CO₂(lavere alkoksyalkyl), lavere alkyl substituert med fluor eller klor, lavere alkoksyalkyl, lavere alkoksyalkyl substituert med -CO₂(lavere alkyl), lavere alkoksyalkyl substituert med -CO₂(lavere alkoksyalkyl), lavere alkoksyalkyl substituert med fluor eller klor, eller CO₂R₁₀; og

- hver R₁₀ er uavhengig lavere alkyl eller lavere alkoksyalkyl;
- R₁₈ er H, CN eller CO₂R₁₀; og
- R₁₉ er H, g er en enkeltbinding og R₂₀ er H, der

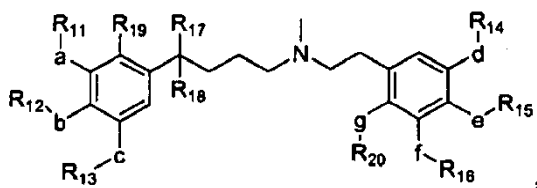
minst én av R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇ og R₁₈ er CO₂R₁₀, lavere alkyl substituert med -CO₂(lavere alkyl), lavere alkyl substituert med -CO₂(lavere alkoksyalkyl), lavere alkoksyalkyl substituert med -CO₂(lavere alkyl) eller lavere alkoksyalkyl substituert med -CO₂(lavere alkoksyalkyl); der det lavere alkylet er C₁₋₇-alkyl og det lavere alkoksyalkylet er C₁₋₇-alkyl substituert med en C₁₋₇-alkoksygruppe.

[0027] I noen utførelsesformer formuleres den farmasøytiske sammensetningen for behandling av en tilstand valgt fra gruppen som består av:

- iskemiske hjertetilstander;
- hjertearytmi;
- hypertensiv krise i en nødromssetting;
- hypertensjon før, under eller etter kirurgi;
- ingen-reststrømningsfenomen etter reperfusjon; og
- en sykdom forbundet med redusert skjelettmuskelstrømning.

[0028] I et sjette aspekt fremmer oppfinnelsen et sett som inkluderer:

(a) en farmasøytisk sammensetning som inkluderer en forbindelse som har den følgende strukturen:



eller et farmasøytisk akseptabelt salt av denne, eller en hvilken som helst enantiomer eller diastereomer av denne, der

- hver a, b, c, d, e og f er uavhengig -CH₂-, -O-, -S- eller en enkeltbinding;
- hver R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆ og R₁₇ er uavhengig: H, lavere alkyl, lavere alkyl substituert med -CO₂(lavere alkyl), lavere alkyl substituert med -CO₂(lavere alkoksyalkyl), lavere alkyl substituert med fluor eller klor, lavere alkoksyalkyl, lavere alkoksyalkyl substituert med -CO₂(lavere alkyl), lavere alkoksyalkyl substituert med -CO₂(lavere alkoksyalkyl), lavere alkoksyalkyl substituert med fluor eller klor, eller CO₂R₁₀; og

- hver R_{10} er uavhengig lavere alkyl eller lavere alkoksyalkyl;
- R_{18} er H, CN eller CO_2R_{10} ; og
- R_{19} er H, g er en enkeltbinding og R_{20} er H, der

minst én av R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} , R_{16} , R_{17} og R_{18} er CO_2R_{10} , lavere alkyl substituert med $-\text{CO}_2$ (lavere alkyl), lavere alkyl substituert med $-\text{CO}_2$ (lavere alkoksyalkyl), lavere alkoksyalkyl substituert med $-\text{CO}_2$ (lavere alkyl) eller lavere alkoksyalkyl substituert med $-\text{CO}_2$ (lavere alkoksyalkyl); der det lavere alkylet er C_{1-7} -alkyl og det lavere alkoksyalkylet er C_{1-7} -alkyl substituert med en C_{1-7} -alkoksygruppe; og

(b) instruksjoner for anvendelse av den farmasøytiske sammensetningen ifølge (a) for behandling av en tilstand valgt fra gruppen som består av:

- iskemiske hjertetilstander;
- hjertearytmi;
- hypertensiv krise i en nødromssetting;
- hypertensjon før, under eller etter kirurgi;
- ingen-reststrømningsfenomen etter reperfusjon; og
- en sykdom forbundet med redusert skjelettmuskelstrømning.

[0029] I en hvilken som helst av fremgangsmåtene, sammensetningene eller settene ifølge oppfinnelsen, kan forbindelsen som anvendes ifølge oppfinnelsen være stereokjemisk ren eller kan anvendes som en blanding av stereokjemiske isomerer. I noen utførelsesformer er forbindelsen racemisk. I andre utførelsesformer er forbindelsen en enkelt enantiomer eller en enkelt diastereomer. I enda andre utførelsesformer er blandingen en blanding av diastereomerer eller en blanding av enantiomerer.

[0030] I en hvilken som helst av fremgangsmåtene, sammensetningene eller settene ifølge oppfinnelsen, inkluderer noen utførelsesformer en forbindelse, der

- (a) R_{17} er lavere alkyl;
- (b) R_{18} er CN eller CO_2R_{10} ;
- (c) minst én av -a- R_{11} , -b- R_{12} eller -c- R_{13} er uavhengig

- (i) -O-(lavere alkyl);
- (ii) -O-(lavere alkyl substituert med $-\text{CO}_2$ (lavere alkyl));
- (iii) -O-(lavere alkyl substituert med $-\text{CO}_2$ (lavere alkoksyalkyl));
- (iv) -O-(lavere alkyl substituert med fluor eller klor);
- (v) -O-(lavere alkoksyalkyl);
- (vi) -O-(lavere alkoksyalkyl substituert med $-\text{CO}_2$ (lavere alkyl));
- (vii) -O-(lavere alkoksyalkyl substituert med $-\text{CO}_2$ (lavere alkoksyalkyl));
- (viii) -O-(lavere alkyl substituert med fluor eller klor); eller
- (ix) -(enkelbinding)- CO_2R_{10} ; og

(d) minst én av -d-R₁₄, -e-R₁₅ eller -f-R₁₆ er uavhengig

(i) -O-(lavere alkyl);

(ii) -O-(lavere alkyl substituert med -CO₂(lavere alkyl));

(iii) -O-(lavere alkyl substituert med -CO₂(lavere alkoksyalkyl));

5

(iv) -O-(lavere alkyl substituert med fluor eller klor);

(v) -O-(lavere alkoksyalkyl);

(vi) -O-(lavere alkoksyalkyl substituert med -CO₂(lavere alkyl));

(vii) -O-(lavere alkoksyalkyl substituert med -CO₂(lavere alkoksyalkyl));

10

(viii) -O-(lavere alkyl substituert med fluor eller klor); eller

(ix) -(enkeltbinding)-CO₂R₁₀:

der det lavere alkylet er C₁₋₇-alkyl og det lavere alkoksyalkylet er C₁₋₇-alkyl substituert med en C₁₋₇-alkoksygruppe.

I ytterligere utførelsesformer er minst én av R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇ og R₁₈

15

CO₂R₁₀, lavere alkyl substituert med -CO₂(lavere alkyl), lavere alkyl substituert med -CO₂(lavere alkoksyalkyl), lavere alkoksyalkyl substituert med -CO₂(lavere alkyl) eller lavere alkoksyalkyl substituert med -CO₂(lavere alkoksyalkyl).

[0031] I en hvilken som helst av de fremgangsmåtene, sammensetningene eller settene ifølge oppfinnelsen kan et lavere alkyl være: metyl, etyl, propyl, isopropyl, *n*-butyl, *s*-butyl, *i*-butyl, *t*-butyl, pentyl, isoamyl, heksyl, heptyl, syklopropyl, syklobutyl, syklopentyl, sykloheksyl, syklobutylmetyl eller sykloheptyl. I noen utførelsesformer er en lavere alkyl metyl, etyl, propyl, isopropyl, *n*-butyl, *t*-butyl eller syklopropyl.

20

[0032] I en hvilken som helst av fremgangsmåtene, sammensetningene eller settene ifølge oppfinnelsen kan et lavere alkyl substituert med -CO₂(lavere alkyl) være:

25

-CH₂CO₂R₂₁, -CH₂CH₂CO₂R₂₁, -CH(CO₂R₂₁)CH₃, -CH₂CH₂CH₂CO₂R₂₁, -CH(CO₂R₂₁)CH₂CH₃, -CH₂CH(CO₂R₂₁)CH₃, -CH(CH₃)CH₂CO₂R₂₁, -C(CH₃)₂CO₂R₂₁, -CH₂CH₂CHO₂CH₂CO₂R₂₁, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CO₂R₂₁, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CO₂R₂₁ eller -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CO₂R₂₁, der R₂₁ er et lavere alkyl. I noen utførelsesformer er R₂₁ metyl, etyl, propyl, isopropyl, *t*-butyl eller syklopropyl. I andre utførelsesformer er et lavere alkyl substituert med -CO₂(lavere alkyl): -CH₂CO₂CH₃, -CH₂CO₂CH₂CH₃, -CH₂CH₂CO₂CH₃ eller -CH₂CH₂CO₂CH₂CH₃.

30

[0033] I en hvilken som helst av fremgangsmåtene, sammensetningene eller settene ifølge oppfinnelsen kan et lavere alkoksyalkyl være: -CH₂OR₂₂, -CH₂CH₂OR₂₂,

35

-CH(OR₂₂)CH₃, -CH₂CH₂CH₂OR₂₂, -CH(OR₂₂)CH₂CH₃, -CH₂CH(OR₂₂)CH₃, -CH(CH₃)CH₂OR₂₂, -C(CH₃)₂OR₂₂, -CH₂CH₂CH₂CH₂COR₂₂, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂OR₂₂, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂OR₂₂ eller -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH(OR₂₂), der R₂₂ er et lavere alkyl. I noen utførelsesformer er R₂₂ metyl, etyl, propyl, isopropyl, *n*-butyl, *t*-butyl eller syklopropyl. I andre

utførelsesformer er et lavere alkoksyalkyl $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ eller $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$.

[0034] I en hvilken som helst av fremgangsmåtene, sammensetningene eller settene ifølge oppfinnelsen kan et lavere alkyl substituert med $-\text{CO}_2$ (lavere alkoksyalkyl) være:

5 $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}_{23}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}_{23}$, $-\text{CH}(\text{CO}_2\text{R}_{23})\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}_{23}$,
 $-\text{CH}(\text{CO}_2\text{R}_{23})\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CO}_2\text{R}_{23})\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}_{23}$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CO}_2\text{R}_{23}$,
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}_{23}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}_{23}$,
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}_{23}$ eller $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CO}_2\text{R}_{23})$, der
 R_{23} er et lavere alkoksyalkyl. I noen utførelsesformer er R_{23} $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ for
10 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$. I andre utførelsesformer er et lavere alkyl substituert med
 $-\text{CO}_2$ (lavere alkoksyalkyl): $-\text{CH}_2\text{CO}_2(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{CO}_2(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3)$,
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)$ eller $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3)$.

[0035] I en hvilken som helst av fremgangsmåtene, sammensetningene eller settene ifølge oppfinnelsen kan et lavere alkyl substituert med fluor eller klor være: $-\text{CH}_2\text{X}$,

15 $-\text{CHX}_2$, $-\text{CX}_3$, $-\text{CH}_2\text{CX}_3$, $-\text{CX}_2\text{CX}_3$ eller $-\text{CH}(\text{CX}_3)_2$, der X er -F eller -Cl. I noen utførelsesformer er et lavere alkyl substituert med fluor eller klor $-\text{CF}_3$, $-\text{CCl}_3$, $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ eller $-\text{CH}(\text{CF}_3)_2$.

[0036] I en hvilken som helst av fremgangsmåtene, sammensetningene eller settene ifølge oppfinnelsen kan et lavere alkoksyalkyl substituert med $-\text{CO}_2$ (lavere alkyl) være:

20 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CO}_2\text{R}_{24})\text{OR}_{25}$, $-\text{CH}(\text{CO}_2\text{R}_{24})\text{CH}_2\text{OR}_{25}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{CO}_2\text{R}_{24})$ eller
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}(\text{CO}_2\text{R}_{24})\text{CH}_3$, der R_{24} og R_{25} hver uavhengig er alkyl. I noen utførelsesformer er R_{24} metyl, etyl, propyl, isopropyl, *t*-butyl eller syklopropyl. I noen utførelsesformer er R_{25} metyl, etyl, propyl, isopropyl, *n*-butyl, *t*-butyl eller syklopropyl.

[0037] I en hvilken som helst av fremgangsmåtene, sammensetningene eller settene

25 ifølge oppfinnelsen kan et lavere alkoksyalkyl substituert med $-\text{CO}_2$ (lavere alkoksyalkyl) være: $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CO}_2\text{R}_{26})\text{OR}_{27}$, $-\text{CH}(\text{CO}_2\text{R}_{26})\text{CH}_2\text{OR}_{27}$,
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{CO}_2\text{R}_{26})$ eller $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}(\text{CO}_2\text{R}_{26})\text{CH}_3$, der R_{26} uavhengig er et lavere alkoksyalkyl og R_{27} er et lavere alkyl. I noen utførelsesformer er R_{26}
 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ eller $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$. I noen utførelsesformer er R_{27} metyl, etyl,
30 propyl, isopropyl, *n*-butyl, *t*-butyl eller syklopropyl.

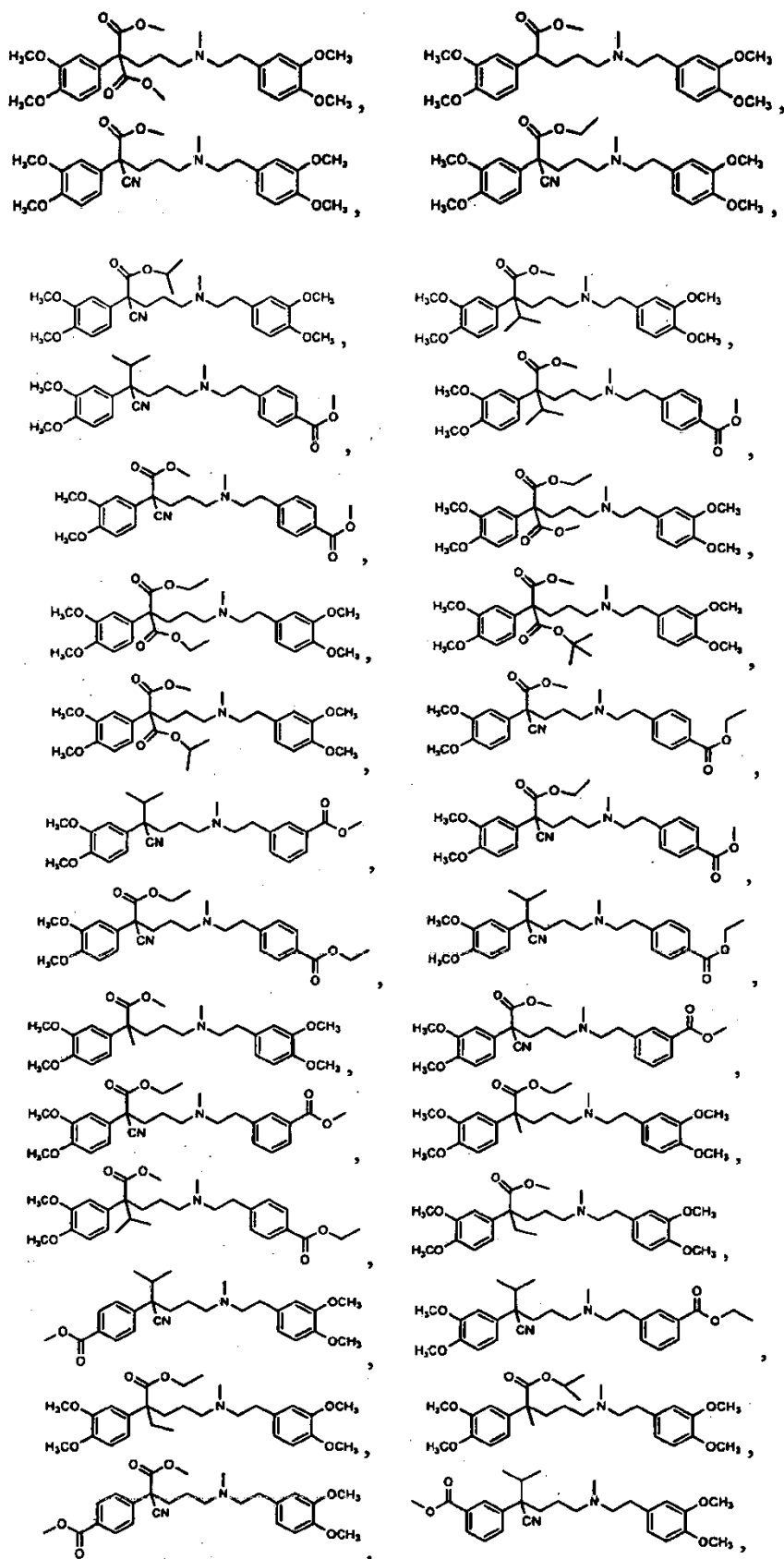
[0038] I en hvilken som helst av fremgangsmåtene, sammensetningene eller settene ifølge oppfinnelsen kan et lavere alkoksyalkyl substituert med fluor eller klor være:

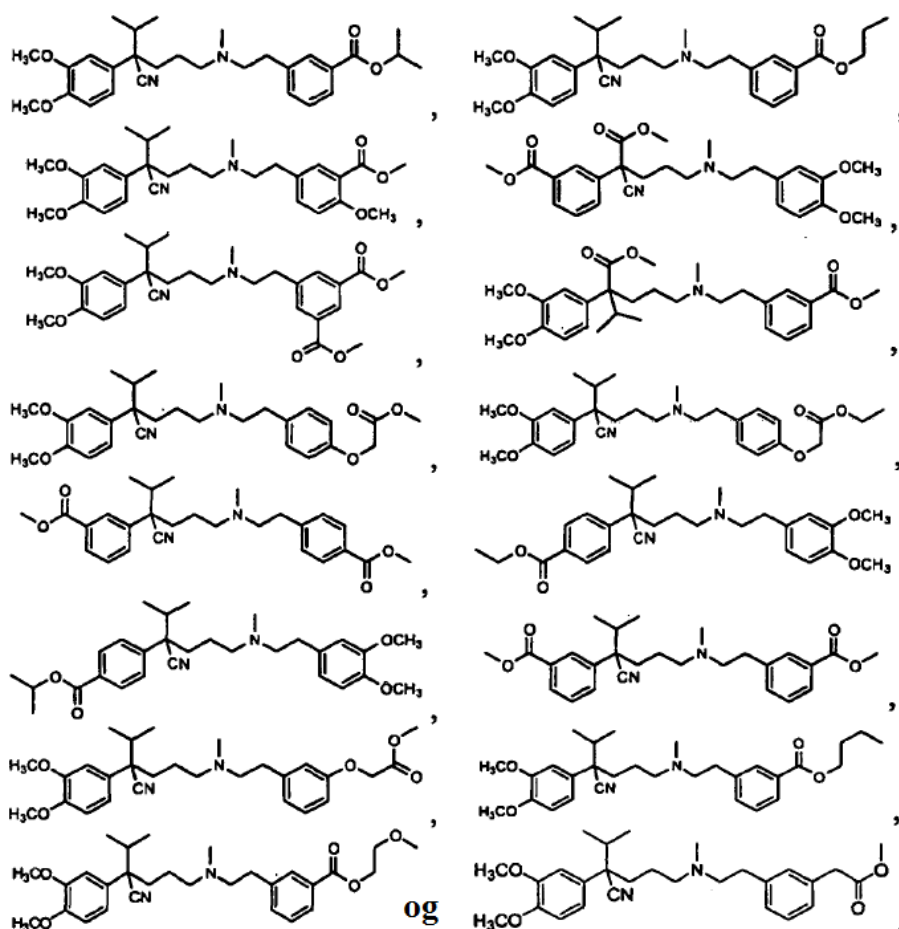
$-\text{CX}_2\text{CX}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CX}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCX}_2\text{CX}_3$ eller
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}(\text{CX}_3)_2$, der X er -F eller -Cl.

35 **[0039]** I en hvilken som helst av fremgangsmåtene, sammensetningene eller settene ifølge oppfinnelsen, kan CO_2R_{10} være: CO_2CH_3 , $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{CO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$,
 $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ eller $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$.

[0040] I en hvilken som helst av fremgangsmåtene, sammensetningene eller settene

ifølge oppfinnelsen, er forbindelsen som anvendes i oppfinnelsen ønskelig én hvilken som helst av de følgende forbindelsene:





DEFINISJONER

[0041] Begrepet "angina" som anvendt i dette dokumentet refererer til brystubehaget man føler som følge av iskemisk hjertesykdom. Angina kan klassifiseres som stabil angina hvis viktigste underliggende årsak er arteriosklerose, vasospastisk angina (også kalt variant angina eller Prinzmetals angina) hvis underliggende årsak skyldes forbigående vasospasme av koronararteriene, eller ustabil angina forårsaket av blodplatekoagulering på områder av sprukket arteriosklerotisk plakk.

[0042] Som anvendt i dette dokumentet refererer begrepet "bukkal administrering" til absorpsjon av en forbindelse eller en farmasøytisk akseptabel formulering av en forbindelse ved administrering mellom kinnet og tannkjøttet. Forbindelsen er ønskelig en forbindelse med formel I.

[0043] "Hjertearytmi" som anvendt i dette dokumentet, refererer til en tilstand karakterisert ved unormal hjerterytme som er uregelmessig, for hurtig, for langsom, eller ledes via en unormal elektrisk reaksjonsvei gjennom hjertet. Arytmier kan deles inn i ventrikulære arytmier som forekommer i de nedre hjertekamrene (ventriklene) og inn i de supraventrikulære arytmiene som forekommer i de øvre hjertekamrene (aorta). Hjertearytmier inkluderer atrieflimmer og atrieflutter som karakteriseres av unormalt raske elektriske utslippsmønstre som forårsaker atriene til å trekke seg sammen veldig

raskt og dermed svekke effektiv pumping av blod inn i ventriklene. Hjerterytmier inkluderer også paroksysmal supraventrikulær takykardi (PSVT) som karakteriseres av en vanlig og rask hertepuls som oppstår i hjeretevev ovenfor ventriklene. Andre eksempler på hjerterytmier er for tidlig atrielle, nodale eller ventrikulære depolariseringer, atriell takykardi, ventrikulær takykardi, ventrikkelflimmer og Torsades de Pointes.

[0044] En "sykdom forbundet med redusert skjelettmuskelblodstrøm" som anvendt i dette dokumentet refererer til en tilstand der en innsnevring av arteriene som perfuserer skjelettmuskelen resulterer i redusert perfusjon og oksygentilførsel. Slike tilstander inkluderer, men er ikke begrenset til, Raynauds fenomen og intermitterende haltende gange.

[0045] Begrepet "eksipient" anvendes i dette dokumentet til å beskrive en hvilken som helst annen bestanddel enn en aktiv forbindelse (f.eks. de som har formel I) beskrevet i dette dokumentet. Eksipienter kan inkludere f.eks.: antiadherenter, antioksidanter, bindemidler, belegg, kompresjonshjelpemidler, desintegreringsmidler, fargestoffer (farger), bløtgjøringsmidler, emulgatorer, fyllstoffer (fortynningsmidler), filmdannere eller belegg, smaksstoffer, parfymer, glidemidler (strømningsforsterkere), smøremidler, konserveringsmidler, trykkfarger, sorpsjonsmidler, suspenderings- eller dispergeringsmidler, søtningsmidler eller hydreringsvann (eng.: waters of hydration). Eksempler på eksipenter inkluderer, men er ikke begrenset til: butylert hydroksytoluen (BHT), kalsiumkarbonat, kalsiumfosfat (dibasisk), kalsiumstearat, kroscarmellose, kryssfornettete polyvinylpyrrolidon, sitronsyre, krysspovidon, cystein, etylcellulose, gelatin, hydroksypropylcellulose, hydroksypropylmetylcellulose; laktose, magnesiumstearat, maltitol, mannitol, metionin, metylcellulose, metylparaben, mikrokrySTALLinsk cellulose, polyetylglykol, polyvinylpyrrolidon, povidon, pregelatinisert stivelse, propylparaben, retinylpalmitat, skjellakk, silisiumdioksid, natriumkarboksymetylcellulose, natriumcitrat, natriumstivelseglykolat, sorbitol, stivelse (mais), stearinsyre, sukrose, talkum, titandioksid, vitamin A, vitamin E, vitamin C og xylitol.

[0046] "Hypertensjon før, under eller etter kirurgi" som anvendt i dette dokumentet refererer til perioperativ hypertensjon, dvs. et vedvarende forhøyet blodtrykk (systolisk/diastolisk $\geq 140/90$ mm Hg i USA, eller $\geq 160/95$ mm Hg i mange andre land) som oppstår umiddelbart før, under eller etter en kirurgisk prosedyre.

[0047] Begrepet "hypertensiv krise i en nødromssetting" som anvendt i dette dokumentet refererer til en plutselig økning i systolisk og diastolisk blodtrykk som krever umiddelbar håndtering på et sykehus eller et nødromsmiljø på et sykehus. Den plutselige akutte og alvorlige økningen i blodtrykket kan eller kan ikke bli forbundet med akutt skade på endeorganer (eng.: acute end-organ damage) (f.eks. det kardiovaskulære systemet, nyresystemet, sentralnervesystemet).

[0048] "Inhaleringsadministrering" eller "administrering ved inhalering" som anvendt i dette dokumentet refererer til å levere et legemiddel for absorpsjon i kroppen i form av en flytende aerosoltåke, faste aerosolpartikler, eller et gassaktig stoff ved inhalering i lungene. Forbindelsen er ønskelig en forbindelse med formel I.

5 **[0049]** Som anvendt i dette dokumentet betyr begrepet "intranasal administrering" eller "nasal administrering" absorpsjon av en forbindelse eller en farmasøytisk akseptabel formulering av en forbindelse ved administrering til nesen eller nasalkaviteten. Forbindelsen er ønskelig en forbindelse med formel I.

10 **[0050]** Som anvendt i dette dokumentet betyr begrepet "intravenøs administrering" injeksjon av en farmasøytisk akseptabel formulering av en forbindelse direkte inn i en vene. Forbindelsen er ønskelig en forbindelse med formel I.

[0051] Begrepet "iskemisk hjertesykdom" eller "iskemisk hjertetilstand" som anvendt i dette dokumentet refererer til en tilstand karakterisert ved innsnevrede hjertearterier som fører til nedsatt blodstrømning og redusert oksygentilførsel til hjertemuskelen.

15 **[0052]** Begrepet "lavere alkoksyalkyl" slik det anvendes i dette dokumentet betyr en lavere alkylgruppe som har en eterholdig substituent, som f.eks. etoksyetyl, metoksyetyl og inetoksypropyl, blant andre, der den eterholdige substituenten kan være i hvilken som helst stilling av det lavere alkylet. Et lavere alkoksyalkyl kan f.eks. være:
 20 $-CH_2OR_{22}$, $-CH_2CH_2OR_{22}$, $-CH(OR_{22})CH_3$, $-CH_2CH_2CH_2OR_{22}$, $-CH(OR_{22})CH_2CH_3$,
 $-CH_2CH(OR_{22})CH_3$, $-CH(CH_3)CH_2OR_{22}$, $-C(CH_3)_2OR_{22}$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2COR_{22}$,
 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2OR_{22}$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2OR_{22}$ eller
 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH(OR_{22})$ der R_{22} er et lavere alkyl. R_{22} er ønskelig metyl, etyl, propyl, isopropyl, *n*-butyl, *t*-butyl eller syklopropyl. Som eksempel inkluderer ikke-begrensede lavere alkoksyalkyler $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OCH_2CH_3$, $-CH_2CH_2OCH_3$
 25 og $-CH_2CH_2OCH_2CH_3$. Et lavere alkoksyalkyl kan eventuelt være substituert. Et substituert lavere alkoksyalkyl kan eventuelt være substituert, f.eks. med CO_2R_{10} på enhver karbonposisjon enten på den lavere alkylgruppen eller på en hvilken som helst karbonposisjon på den eterholdige substituenten.

30 **[0053]** Begrepet "lavere alkyl" som anvendt i dette dokumentet, betyr alkylgrupper med fra 1 til 7 karbonatomer som består av en rett, forgrenet eller syklisk konfigurasjon. Lavere alkyl kan inkludere 1, 2, 3, 4, 5, 6 eller 7 karbonatomer. Eksempler på lavere alkylgrupper inkluderer, men er ikke begrenset til: metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, *s*-, *i*- og *t*-butyl, pentyl, isoamyl, heksyl, heptyl, syklopropyl, syklobutyl, syklopentyl, sykloheksyl, syklobutylmetyl og sykloheptyl, blant andre. Et
 35 lavere alkyl er ønskelig metyl, etyl, propyl, isopropyl, *n*-butyl, *t*-butyl eller syklopropyl. Et lavere alkyl kan eventuelt være substituert. Et substituert lavere alkyl kan eventuelt bli substituert med f.eks. CO_2R_{10} på enhver karbonposisjon.

[0054] "Ingen-restrømningsfenomen etter reperfusjon" som anvendt i dette dokumentet refererer til myokardialt vevs manglende evne til å reperfusere etter

forlenget iskemi til tross for gjenåpning av det okkluderte arteriet relatert til den iskemiske tilstanden.

[0055] Som anvendt i dette dokumentet betyr "parenteral administrering" administrering av en forbindelse eller en farmasøytisk akseptabel formulering av en forbindelse ved en vei som omgår mage-tarmkanalen. Parenteral administrering er ønskelig intravenøs administrering, injeksjon av en farmasøytisk akseptabel formulering av en forbindelse under hudens kutane lag (subkutant), i dermis (intradermalt), eller i muskelen (intramuskulært). Forbindelsen er ønskelig en forbindelse med formel I.

[0056] Som anvendt i dette dokumentet avledes et "farmasøytisk akseptabelt syreaddisjonssalt" fra en basisk aktiv forbindelse og en organisk syre eller en uorganisk syre. Eksempler på farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter avledet fra organiske syrer inkluderer, men er ikke begrenset til, acetat-, adipat-, alginat-, askorbat-, aspartat-, benzensulfonat-, benzoat-, butyrat-, kamforat-, kamfersulfonat-, citrat-, syklopentanpropionat-, diglukonat-, dodecylsulfat-, etansulfonat-, fumarat-, glukohexonate-, glycerofosfat-, heptonat-, heksanoat-, 2-hydrokseyetansulfonat, isetionat-, laktobionat-, laktat-, laurat-, laurylsulfat-, malat-, maleat-, malonat-, metansulfonat- (mesylat), 2-naftalensulfonat-, nikotinat-, oleat-, oksalat-, palmitat-, pamoat-, pektinat-, persulfat-, 3-fenylpropionat-, pikrat-, pivalat-, propionat-, stearat-, suksinat-, tartrat-, tiocyanat-, toluensulfonat-, undekanoat- og valeratsalter og lignende. Eksempler på farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter avledet fra uorganiske syrer inkluderer bisulfat-, sulfat-, borat-, hydrobromid-, hydroklorid-, hydrojodid-, hemisulfat-, nitrat-, fosfatsalter og lignende. Et "farmasøytisk akseptabelt syreaddisjonssalt" er ønskelig oksalat, hydroklorid, hydrobromid, metansulfonat, sulfat, hemisulfat eller bisulfat.

[0057] En "farmasøytisk akseptabel bærer" som anvendt i dette dokumentet refererer til en vehikkel i stand til å suspendere eller løse opp den aktive forbindelsen, og som har egenskapene av å være ikke-toksisk og ikke-inflammatorisk hos en pasient. Videre kan en farmasøytisk akseptabel bærer inkludere et farmasøytisk akseptabelt additiv, som f.eks. et konserveringsmiddel, antioksidant, duft, emulgator, fargestoff, eller eksipient kjent eller anvendt på området legemiddelformulering, og som ikke i betydelig grad forstyrrer den terapeutiske effektiviteten til den biologiske aktiviteten til det aktive midlet, og som er ikke-toksisk for pasienten.

[0058] Begrepet "farmasøytisk akseptabel formulering" som anvendt i dette dokumentet refererer til en sammensetning inkludert en farmasøytisk akseptabel bærer og en aktiv forbindelse. Den aktive forbindelsen er ønskelig en forbindelse med formel I.

[0059] Som anvendt i dette dokumentet refererer begrepet "farmasøytisk plaster" til en pute som inneholder en innebygget aktiv forbindelse som skal plasseres på den ytre

overflaten til en pasient for absorpsjon av den aktive forbindelsen inn i blodstrømmen, huden eller det underliggende vevet. Plasteret plasseres ønskelig på huden, og forbindelsen frigjøres gradvis fra plasteret over tid. Videre er plasteret fortrinnsvis et klebeplaster.

5 **[0060]** Som anvendt i dette dokumentet betyr begrepet "sublingual administrering" absorpsjon av en forbindelse eller en farmasøytisk akseptabel formulering av en forbindelse ved administrering under tungen. Forbindelsen er ønskelig en forbindelse med formel I.

10 **[0061]** Som anvendt i dette dokumentet refererer begrepet "terapeutisk effektiv mengde" til en mengde av en aktiv forbindelse som, når den administreres til en pasient, reduserer, forebygger eller eliminerer en iskemisk hjertetilstand, hjertearytmi, hypertensiv krise i en nødromssetting, hypertensjon før, under eller etter kirurgi, ikke-restrømningsfenomen etter reperfusjon, eller en sykdom forbundet med redusert skjelettmuskelblodstrømning. Fortrinnsvis inneholder en terapeutisk effektiv mengde
15 av en farmasøytisk formulering en forbindelse ifølge oppfinnelsen (f.eks. en forbindelse som har formel I) i et konsentrasjonsområde på omtrent 0,000001 til 10 prosent vekt/volum ("% vekt/volum").

[0062] "Topisk administrering" som anvendt i dette dokumentet refererer til
20 anvendelsen av en farmasøytisk akseptabel formulering av en forbindelse til den ytre overflaten til en pasient, slik at den aktive forbindelsen går inn i det underliggende vevet. Den ytre overflaten er fortrinnsvis huden og topisk administrering involverer fortrinnsvis anvendelse av en farmasøytisk akseptabel formulering på intakt hud, på skadet hud, på rå hud eller på et åpent hudsår. Forbindelsen er ønskelig en forbindelse med formel I.

25 **[0063]** "Transdermal administrering" som anvendt i dette dokumentet refererer til diffusjon av et middel over barrieren av huden som følge av topisk administrering eller en annen anvendelse av en forbindelse eller en farmasøytisk akseptabel formulering av en forbindelse. Forbindelsen er ønskelig en forbindelse av formel I.

[0064] Når en gruppe eventuelt kan være substituert, inkluderer eventuelle
30 substituenten, men er ikke begrenset til: halogen (dvs. -F, -Cl, -Br eller -I), -CO₂H, -CO₂(lavere alkyl), -OO₂(lavere alkoksyalkyl), -(lavere alkyl), -(lavere alkoksyalkyl), -O(lavere alkyl), -O(lavere alkoksyalkyl), -NH(lavere alkyl), -NH(lavere alkoksyalkyl), -N(lavere alkyl)₂ og -N(lavere alkoksyalkyl)₂,

[0065] Disse definisjonene og andre er angitt i The Merck Manual 16. utgave 1992
35 (kapittel 25, s. 461-498; kapittel 25, s. 498-507; og kapittel 24, s. 413-429) og Goodman and Gilman's "The Pharmacological Basis of Therapeutics" 11. utgave 2006 (kapittel 34, s. 899-908; kapittel 31, s. 823-824 og s. 830-832; og kapittel 32, s. 845-846).

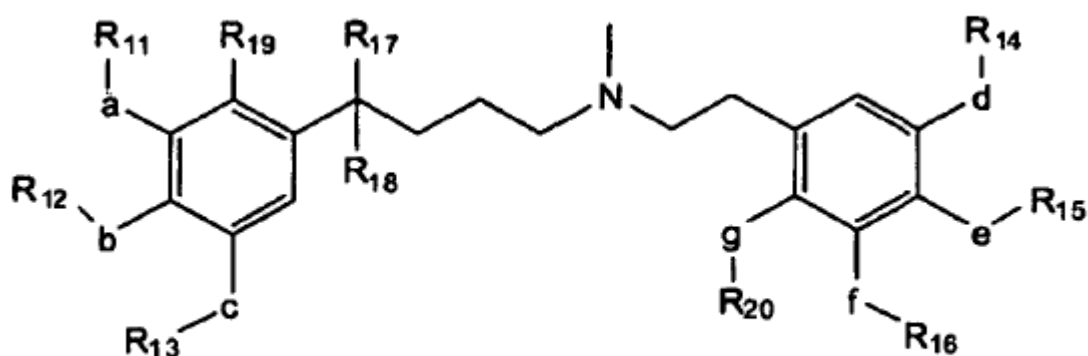
[0066] Andre trekk og fordeler med oppfinnelsen vil fremkomme av den følgende detaljerte beskrivelsen og patentkravene.

DETALJERT BESKRIVELSE

[0067] Den foreliggende oppfinnelsen vedrører anvendelse av en farmasøytisk effektiv mengde av en kortvirkende kalsiumkanalblokkerende forbindelse for å behandle iskemiske hjertetilstander, hjertearytmier, hypertensiv krise i en nødromssetting, hypertensjon før, under eller etter kirurgi, ingen-restrømningsfenomenet etter reperfusjon, og sykdommer forbundet med redusert skjelettmuskel-blodstrømning. Forbindelsene som anvendes i sammensetningene, settene og fremgangsmåtene ifølge den foreliggende oppfinnelsen er gjengitt som korttidsvirkende ved kovalent binding av esterase-sensitive grupper til molekyler avledet fra fenylalkylamin (f.eks. verapamil) klassen av kalsiumkanalblokkere, og kan formuleres for sublingual, bukkal, transdermal, intranasal, inhalerende, topiske og parenterale (f.eks. intravenøse) administreringsveier. Farmasøytiske sammensetninger som inneholder forbindelsene offentliggjort i dette dokumentet kan inkluderes i et sett med instruksjoner for administrering ifølge fremgangsmåtene ifølge oppfinnelsen.

[0068] I sammenheng med denne oppfinnelsen, er en korttidsvirkende kalsiumkanalblokkerende forbindelse ment å antyde en forbindelse som gir den ønskede effekten, og inaktiveres deretter hurtig metabolsk. En korttidsvirkende CCB er ment å ha en virkningsvarighet på mindre enn 1 minutt til mindre enn 60 minutter. Fortrinnsvis vil forbindelsesvirkningsvarigheten være fra 1 minutt til 30 minutter.

[0069] I ønskelige utførelsesformer defineres forbindelsene anvendt i fremgangsmåtene ifølge den foreliggende oppfinnelsen strukturelt i formel I



Formel I

eller et farmasøytisk akseptabelt salt av denne, eller en hvilken som helst enantiomer eller diastereomer av denne, der forbindelsene representert av formel I er ytterligere definert som følger:

- hver a, b, c, d, e og f er uavhengig -CH₂-, -O-, -S- eller en enkeltbinding;
- hver R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆ og R₁₇ er uavhengig: H, lavere alkyl, lavere alkyl substituert med -CO₂(lavere alkyl), lavere alkyl substituert med -CO₂(lavere alkoksyalkyl), lavere alkyl substituert med fluor eller klor, lavere alkoksyalkyl, lavere alkoksyalkyl substituert med -CO₂(lavere alkyl), lavere alkoksyalkyl substituert med -CO₂(lavere alkoksyalkyl), lavere alkoksyalkyl substituert med fluor eller klor, eller CO₂R₁₀;
- hver R₁₀ er uavhengig lavere alkyl eller lavere alkoksyalkyl;
- R₁₈ er H, CN eller CO₂R₁₀; og
- R₁₉ er H, g er en enkeltbinding og R₂₀ er H, der

minst én av R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇ og R₁₈ er CO₂R₁₀, lavere alkyl substituert med -CO₂(lavere alkyl), lavere alkyl substituert med -CO₂(lavere alkoksyalkyl), lavere alkoksyalkyl substituert med -CO₂(lavere alkyl) eller lavere alkoksyalkyl substituert med -CO₂(lavere alkoksyalkyl); der det lavere alkylet er C₁₋₇-alkyl og det lavere alkoksyalkylet er C₁₋₇-alkyl substituert med en C₁₋₇-alkoksygruppe.

[0070] Forbindelsene som er definert ved formel I kan foreligge som frie baser eller som farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter.

[0071] Som beskrevet ovenfor kan de korttidsvirkende kalsiumkanalblokkerne ifølge oppfinnelsen (f.eks. forbindelsene definert ved formel I) anvendes for å behandle forstyrrelser der reguleringen av kalsium spiller en rolle i normal hemostase. Slike forstyrrelser inkluderer f.eks. pulmonal hypertensjon, perifer vaskulær sykdom, mild kongestiv hjertesvikt, hypertrofisk subaortastenose, beskyttelse mot iskemisk skade, slag, migrene, tumorresistens overfor antineoplastiske legemidler, akalasi, øsofageale spasmer, bronkial astma, for tidlig fødsel, dysmenoré, og forbedring av suksess i nyretransplantasjon.

[0072] Farmasøytiske midler, som f.eks. en kalsiumkanalblokkerende forbindelse, kan utføres med forholdsvis korte varigheter av terapeutisk virkning, som strekker seg fra den ultrakorte til middels rekkevidden, gjennom ikke-hepatiske midler for inaktivering. Slike midler kan være gjenstand for utstrakt metabolisme i blod ved serumesteraser, så vel som potensiell metabolisme i leveren. Rask eliminering eller biotransformasjon til inaktive eller mindre aktive produkter reduserer opphopning med langvarig eller gjentatt administrering. En kalsiumkanalblokkerende forbindelse som er gjengitt følsom for serumesteraser forventes å gjennomgå rask nedbrytning til inaktive eller mindre aktive metabolitter i blodet. Dette kan betraktes analogt til den raske nedbrytningen opplevd av suksinylkolin (Stanski, D. R. and Hug, C. C., Jr. Anesthesiology 57: 435-438 (1982)), og muliggjør en mer forutsigbar korrelasjon av dosen med varigheten av farmakologisk virkning.

[0073] Anti-anginale legemidler lindrer eller forebygger koronar iskemi ved å øke

oksygentilførselen til hjertet eller ved å redusere det myokardiale oksygenkravet. Det er tre hovedklasser av farmasøytiske midler som anvendes til å behandle angina (organiske nitrater, kalsiumkanalblokkere og beta-adrenerge antagonister også kjent som betablokkere). Organiske nitrater (f.eks. glyseryltrinitrat, nitroglyserin) er generelt effektive midler for behandling av angina og forårsaker vasodilatasjon gjennom frigjøring av nitrogenoksid (NO) til koronare arterier og koronar glatt muskulatur. Imidlertid er en stor begrensning av anvendelsen av organiske nitrater utviklingen av nitrattoleranse. Kalsiumkanalblokkere (f.eks. verapamil, nikardipin, nifedipin, klevlidipin, diltiazem, bepredil) antagoniserer kalsiumkanaler i arteriolglattmuskel og hjertemusculatur som fører til vasodilatasjon og/eller redusert hjertesammentrekning. Kalsiumkanalblokkere er generelt godt tolerert med mindre bivirkninger, inkludert hypotensjon, svimmelhet, ødem, kvalme og oppkast, og kontraindiseres for pasienter med hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati.

[0074] Medisiner som anvendes til å behandle atrieflimmer og å senke den unormale og raske pulsen inkluderer kalsiumkanalblokkere (f.eks. verapamil, diltiazem), digoksin (f.eks. digitalis), og betablokkere (f.eks. propranolol, atenolol, esmolol). Disse farmasøytiske midlene bremser hjertefrekvensen ved å bremse ledning av de elektriske utslippene gjennom den atrio-ventrikulære knuten, men omdanner vanligvis ikke atrieflimmer tilbake til en normal rytme. Andre legemidler eller behandlinger er nødvendige for å oppnå en normal hjerterytme, men disse er vanligvis forbundet med større toksisitet.

[0075] Kalsiumkanalblokkere og betablokkere er ofte foreskrevet for akutt farmakologisk behandling av atrieflutter samt tradisjonelle antiarytmiske medisiner som f.eks. amiodaron.

[0076] Nitratholdige legemidler, som f.eks. nitroglyserin eller natriumnitroprussid, kan anvendes til å løse disse forstyrrelsene som involverer blodstrømning og trykkregulering, men disse legemidlene kan gi tilbakeslag av takykardi og andre bivirkninger. Andre tradisjonelle hypotensive midler, som f.eks. kalsiumkanalblokkeren nikardipin, er generelt for langtidsvirkende for effektivt å håndtere blodtrykksregulering som omgir kirurgi. I motsetning til dette er forbindelsene ifølge oppfinnelsen korttidsvirkende og overvinner dermed de uønskede egenskapene og effektene nevnt ovenfor i forbindelse med eksisterende terapier for kardiovaskulære forstyrrelser.

Farmasøytiske formuleringer

[0077] Ønskelige administreringsveier av forbindelsene (f.eks. forbindelsene som har formel I) anvendt i den foreliggende oppfinnelsen inkluderer sublingual, bukkal, transdermal, intranasal, inhalerende, topisk og parenteral (f.eks. intravenøs) administrering. Forbindelsene administreres ønskelig med en farmasøytisk akseptabel

bærer. Farmasøytiske formuleringer av forbindelsene beskrevet i dette dokumentet formulert for behandling av forstyrrelsene som er beskrevet i dette dokumentet er også en del av foreliggende oppfinnelsen.

[0078] For et transdermalt avleveringssystem vil administreringen av en dose selvsagt være kontinuerlig snarere enn intermitterende gjennom doseregimet.

[0079] Doseringer for bukkal eller sublingual administrering er vanligvis 0,1 til 500 mg per enkeltdose etter behov. I praksis bestemmer legen det aktuelle doseringsregimet som er mest egnet for en individuell pasient, og doseringen varierer med alderen, vekten og responsen til den aktuelle pasienten. De ovennevnte dosene er eksempler på det gjennomsnittlige tilfellet, men det finnes enkelttilfeller der høyere eller lavere doser er fortjente, og slike er innenfor omfanget til denne oppfinnelsen.

[0080] For bukkal administrering kan sammensetningene ta form av tabletter, pastiller osv. formulert på en konvensjonell måte. Flytende legemiddelformuleringer som er egnet for anvendelse med forstøvere og væskesprayinnretninger og elektrohydrodynamiske (EHD) aerosolinnretninger vil vanligvis inkludere en forbindelse ifølge oppfinnelsen med en farmasøytisk akseptabel bærer. Fortrinnsvis er den farmasøytisk akseptable bæreren en væske, som f.eks. alkohol, vann, polyetylenglykol eller et perfluorkarbon. Det kan eventuelt tilsettes et annet materiale for å endre aerosolegenskapene til løsningen eller suspensjonen av forbindelsene ifølge oppfinnelsen. Dette materialet er ønskelig en væske, som f.eks. en alkohol, glykol, polyglykol eller en fettsyre. Andre metoder for å formulere flytende legemiddelløsninger eller suspensjon som er egnet for anvendelse i aerosolinnretninger er kjent for fagfolk på området (se f.eks. Biesalski, U.S. pat. nr. 5 112 598 og Biesalski, U.S. pat. nr. 5 556 611).

[0081] Forbindelsene kan også formuleres for nasal administrering. For nasal administrering, påføres løsningene eller suspensjonene direkte til det nasale hulrommet ved konvensjonelle midler, f.eks. med en drypper, pipette eller spray. Formuleringene kan tilveiebringes i enkelt- eller flerdoseform. I tilfellet av en dråpeteller eller pipette, kan doseringen oppnås ved at pasienten administrerer et passende, forutbestemt volum av løsningen eller suspensjonen. I tilfellet av en spray kan dette oppnås f.eks. ved hjelp av en tilmålt forstøvende spraypumpe.

[0082] Forbindelsene kan videre formuleres for aerosol administrering, særlig til luftveiskanalen ved inhalering, og inkluderer intranasal administrering. Forbindelsen vil generelt ha en liten partikkelstørrelse, f.eks. i størrelsesorden av fem (5) mikroner eller mindre. En slik partikkelstørrelse oppnås ved midler kjent i teknikken, f.eks. ved mikronisering. Den aktive bestanddelen tilveiebringes i en trykksatt pakning med et egnet drivmiddel, som f.eks. et klorfluorkarbon (CFC), f.eks. diklordifluormetan, triklorfluormetan eller diklortetrafluoretan eller karbondioksid eller en annen egnet gass. Aerosolen kan hensiktsmessig også inneholde en surfaktant, som f.eks. lecitin.

Dosen av legemidlet kan kontrolleres av en måleventil. Alternativt kan de aktive bestanddelene tilveiebringes i en form av et tørt pulver, f.eks. en pulverblanding av forbindelsen i en egnet pulverbase, som f.eks. laktose, stivelse og stivelsesderivater, som f.eks. hydroksypropylmetylcellulose og polyvinylpyrrolidin (PVP). Pulverbæreren vil danne en gel i nesehulen. Pulversammensetningen kan presenteres i enhetsdose-
5 form, f.eks. i kapsler eller patroner av f.eks. gelatin eller blisterpakker som pulveret kan administreres fra ved hjelp av en inhalator.

[0083] For human anvendelse kan en forbindelse ifølge oppfinnelsen administreres alene, men administreres generelt i blanding med én farmasøytisk bærer valgt med
10 hensyn til den tiltenkte administreringsveien og standard farmasøytisk praksis.

Farmasøytiske sammensetninger for anvendelse i henhold til den foreliggende oppfinnelsen kan dermed formuleres på konvensjonell måte ved hjelp av én eller flere fysiologisk akseptable bærere som omfatter eksipienter og hjelpestoffer som letter prosessering av forbindelsene med formel I inn i preparater som kan anvendes
15 farmasøytisk.

[0084] Disse farmasøytiske sammensetningene kan fremstilles på en konvensjonell måte, f.eks. ved konvensjonelle blandings-, oppløsnings-, granulerings-, drasjefremstillings-, homogeniserings-, emulgerings-, innkapslings-, innfangings- eller lyofiliseringsprosesser. Ordentlig formulering avhenger av den valgte administrerings-
20 veien. Formuleringen og fremstillingen av slike sammensetninger er godt kjent for fagfolk på området innen farmasøytisk formulering.

[0085] For administrering ved inhalering leveres forbindelser i oppfinnelsen hensiktsmessig i form av en aerosolspraypresentasjon fra trykksatte pakker eller en forstøver, med anvendelsen av et egnet drivmiddel. I tilfellet med en trykksatt aerosol
25 kan doseringsenheten bestemmes ved at den tilveiebringes en ventil for å levere en tilmålt mengde.

[0086] Den farmasøytiske formuleringen kan også administreres parenteralt (intravenøst, intramuskulært, subkutant eller lignende) i doseringsformer eller formuleringer som inneholder konvensjonelle, ikke-toksiske farmasøytisk akseptable
30 bærere og adjuvanter. Nærmere bestemt inkluderer formuleringer som er egnet til parenteral administrering vandige og ikke-vandige sterile injeksjonsløsninger som kan inneholde antioksidanter, buffere, bakteriostater og oppløste stoffer som gjør formuleringen isotonisk med blodet til den tiltenkte mottageren; og vandige og ikke-
vandige sterile suspensjoner som kan inkludere suspensjonsmidler og fortyknings-
35 midler. F.eks., for å fremstille en slik sammensetning, kan forbindelsene ifølge oppfinnelsen oppløses eller suspenderes i en parenteralt akseptabel flytende vehikkel. Blant de akseptable vehiklene og løsningsmidlene som kan benyttes, er vann, vann justert til en egnet pH ved tilsetning av en egnet mengde av saltsyre, natriumhydroksid eller en egnet buffer, 1,3-butandiol, Ringers løsning og isotonisk natriumkloridløsning.

Den vandige formuleringen kan også inneholde ett eller flere konserveringsmidler, f.eks. metyl, etyl eller n-propyl-p-hydroksybenzoat.

[0087] Formuleringene for parenteral administrering kan presenteres i enhetsdose- eller fledosebeholdere, f.eks. forseglede ampuller og glass, og kan oppbevares i frysetørkede (lyofiliserte) tilstander som bare krever tilsetning av den sterile flytende bæreren, f.eks. injeksjonsvann, umiddelbart før anvendelse. Ekstemporane injeksjonsløsninger og suspensjoner kan fremstilles fra sterile pulvere, granuler og tabletter.

Topiske farmasøytiske formuleringer

[0088] Farmasøytisk akseptable topiske formuleringer for anvendelse i henhold til den foreliggende oppfinnelsen formuleres på konvensjonell måte ved hjelp av én eller flere fysiologisk akseptable bærere som omfatter eksipienter og hjelpestoffer som letter prosessering av forbindelsene ifølge oppfinnelsen (f.eks. en forbindelse med formel I) til preparater som kan anvendes farmasøytisk. Ordentlig formulering avhenger av det ønskede valgte produktet. Ikke-begrensende eksempelformuleringer tilveiebringes nedenfor.

[0089] De topiske formuleringene som er nyttige i den foreliggende oppfinnelsen kan gjøres til en rekke forskjellige produkttyper. Disse inkluderer, men er ikke begrenset til, lotioner, kremer, geler, klebemidler (eng.:sticks), sprayer, salver, pastaer, mousser og kosmetikk. Produkttypene kan inkludere flere typer bærersystemer, inkludert, men ikke begrenset til, løsninger, emulsjoner, geler, faststoffer og liposomer. Metoder for formulering og administrering er standard i teknikken og kan f.eks. finnes i "Remington: The Science and Practice of Pharmacy 20th edition" Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA. Utg. Gennaro A.R. et al, 2000. Formuleringen kan velges for å maksimere levering til et ønsket målområde i kroppen, som f.eks. huden.

[0090] Lotioner, som er preparater som skal påføres på hudoverflaten uten friksjon, er vanligvis flytende eller halvflytende preparater. Lotioner kan formuleres med en vandig eller oljeholdig base, og vil generelt også inneholde én eller flere emulgeringsmidler, stabiliseringsmidler, dispergeringsmidler, suspensjonsmidler, fortykningsmidler eller fargemidler.

[0091] Kremer som inneholder det aktive midlet for levering i henhold til den foreliggende oppfinnelsen er viskøse flytende eller halvfaste emulsjoner, enten olje-i-vann- eller vann-i-olje-emulsjoner. Krembaser er vann-vaskbare og inneholder en oljefase, en emulgator og en vandig fase. Oljefasen, også noen ganger kalt den "indre" fasen, inneholder generelt petrolatum, og en fettalkohol, som f.eks. cetyl- eller stearylalkohol; den vandige fasen overskrider vanligvis, men ikke nødvendigvis, oljefasen i volum, og inneholder generelt et fuktighetsbevarende middel. Emulgatoren i en kremformulering som beskrevet i "Remington: The Science and Practice of

Pharmacy 20th edition" Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA. Eds Gennaro A.R. et al, 2000, er generelt en ikke-ionisk, anionisk, kationisk eller amfotær surfaktant.

[0092] Gelformuleringer kan også anvendes i forbindelse med den foreliggende oppfinnelsen. Som det forstås av de som arbeider innen området topisk legemiddel-
formulering, er geler halvfaste, suspensjontypesystemer. Énfasegeler inneholder organiske makromolekyler fordelt i det vesentlige jevnt over hele bærer væsken, som vanligvis er vandige, men inneholder også fortrinnsvis en alkohol og eventuelt en olje.

[0093] Salver, som er halvfaste preparater, er vanligvis basert på petrolatum eller andre petroleumsderivater. Som velkjent av fagmannen med ordinær kunnskap på området, er den spesifikke salvebasen som skal anvendes én som legger til rette for en optimal levering av det aktive midlet for en gitt formulering, og legger fortrinnsvis til rette for andre ønskede egenskaper i tillegg, f.eks. bløtgjøring eller lignende. Som med andre bærere eller vehikler, skal en salvebase være inert, stabil, ikke-irriterende og ikke-sensibiliserende. Som f.eks. beskrevet i Remington: The Science and Practice of Pharmacy 20th edition" Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA. Eds Gennaro A.R. et al, 2000, på sidene 845-849, kan salvebaser grupperes inn i fire klasser: oljeaktige baser; absorpsjonsbaser; vannfjernbare baser; og vannløselige baser. Oljeaktige salvebaser inkluderer f.eks. vegetabiliske oljer, fett oppnådd fra dyr, og halvfaste hydrokarboner oppnådd fra petroleum. Absorpsjonsbaser, også kjent som emulgerbare salvebaser, inneholder lite eller ikke noe vann og inkluderer f.eks. hydroksystearinsulfat, vannfri lanolin og hydrofilt petrolatum. Absorpsjonsbasene er enten vann-i-olje-emulsjoner (V/O) eller olje-i-vann-emulsjoner (O/V), og inkluderer f.eks. cetylalkohol, glycerylmonostearat, lanolin og stearinsyre. Foretrukne vannløselige salvebaser fremstilles fra polyetylen glykoler av varierende molekylvekt.

[0094] Nyttige formuleringer ifølge oppfinnelsen omfatter også sprayer. Sprayer tilveiebringer generelt det aktive midlet i en vandig og/eller alkoholisk løsning som kan dugges på huden for levering. Slike sprayer inkluderer de som er formulert for å legge til rette for konsentrasjon av den aktive middelløsningen ved administreringsstedet etter levering, f.eks. kan sprayløsningen hovedsakelig bestå av alkohol eller annen lignende flyktig væske der legemidlet eller det aktive midlet kan være oppløst. Ved levering til huden fordamper bæreren, og etterlater konsentrert aktivt middel ved administreringsstedet.

[0095] En topisk farmasøytisk formulering for anvendelse i den foreliggende oppfinnelsen kan også inkludere egnet faststoff eller gelfasebærere. Eksempler på slike bærere inkluderer, men er ikke begrenset til, kalsiumkarbonat, kalsiumfosfat, ulike sukkere, stivelser, cellulosederivater, gelatin og polymerer, som f.eks. polyetylen glykoler.

[0096] Videre kan en topisk farmasøytisk formulering inkludere et egnet emulgerings-

middel, dvs. et middel som forbedrer eller letter blanding og suspendering av olje-i-vann eller vann-i-olje. Et emulgerende middel for anvendelse i oppfinnelsen kan bestå av et enkelt emulgeringsmiddel eller kan være en blanding av emulgeringsmidler, og kan være et ikke-ionisk, anionisk eller kationisk overflateaktivt middel eller en

5 blanding av to eller flere slike overflateaktive midler. Slike overflateaktive midler er beskrevet i f.eks. "McCutcheon's Detergent and Emulsifiers," North American Edition, 1980 Annual published by the McCutcheon Division, MC Publishing Company, 175 Rock Road, Glen Rock, N.J. 07452, USA.

[0097] Spesielt egnede ikke-ioniske emulgeringsmidler for inkludering i de

10 farmasøytisk akseptable formuleringene for anvendelse i den foreliggende oppfinnelsen er de som har en hydrofil lipofil balanse (HLB) som bestemt av fremgangsmåten beskrevet av f.eks. Paul L. Lindner i "Emulsions and Emulsion", utgitt av Kenneth Lissant, publisert av Dekker, New York, N.Y., 1974, s. 188-190. Eksempler på slike ikke-ioniske emulgatorer inkluderer, men er ikke begrenset til, "BRIJ 72," varenavnet

15 for en polyoksyetylen-(2)-stearyleter som har en HLB på 4,9; "BRIJ 721," varenavnet på en polyoksyetylen-(21)-stearyleter som har en HLB på 15,5.

[0098] En topisk farmasøytisk formulering kan også inneholde egnede bløtgjøringsmidler. Bløtgjøringsmidler er materialer som kan anvendes for forebygging eller lindring av tørrhet, samt for beskyttelse av huden. Nyttige bløtgjøringsmidler

20 inkluderer, men er ikke begrenset til, cetylalkohol, isopropylmyristat, stearylalkohol og lignende. Et bredt utvalg av egnede bløtgjøringsmidler er kjent innen teknikken og kan anvendes i formuleringene som omfattes av oppfinnelsen. Se f.eks. Sagarin, Cosmetics, Science and Technology, 2. utgave, bind 1, s. 32-43 (1972), og U.S. pat. nr. 4 919 934, til Deckner et al., utstedt 24. apr. 1990.

[0099] En topisk farmasøytisk formulering for anvendelse i fremgangsmåtene ifølge oppfinnelsen kan også inkludere egnede antioksidanter, dvs. stoffer som hemmer oksidering. Antioksidanter som er egnet for anvendelse i samsvar med den foreliggende oppfinnelsen inkluderer, men er ikke begrenset til, butylert hydroksytoluen, askorbinsyre, natriumaskorbat, kalsiumaskorbat, askorbinpalmitat, butylert

30 hydroksyanisol, 2,4,5-trihydroksybutyrofenon, 4-hydroksymetyl-2,6-di-tertbutylfenol, erytorbinsyre, guajakharpiks, propylgallat, tiopropionsyre, dilauryltiopropionat, tert-butylhydrokinon og tokoferoler som f.eks. vitamin E, og lignende, inkludert farmasøytisk akseptable salter og estere av disse forbindelsene. Fortrinnsvis er antioksidanten butylert hydroksytoluen, butylert hydroksyanisol, propylgallat,

35 askorbinsyre, farmasøytisk akseptable salter eller estere av disse eller blandinger av disse. Mest foretrukket er antioksidanten butylert hydroksytoluen.

[0100] Videre kan topiske farmasøytiske formuleringer for anvendelse i den foreliggende oppfinnelsen også inkludere egnede konserveringsmidler. Konserveringsmidler er forbindelser tilsatt til en farmasøytisk formulering for å virke som et anti-

mikrobielt middel. Blant konserveringsmidlene som er kjent i teknikken for å være effektive og akseptable i parenterale formuleringer er benzalkoniumklorid, benzetonium, klorheksidin, fenol, m-kresol, benzylalkohol, metylparaben, propylparaben, klorbutanol, o-kresol, p-kresol, klorkresol, fenylkvikksølvnitrat, timerosal, benzosyre og forskjellige blandinger av disse. Se f.eks. Wallhausser, K.-H., Develop. Biol. Standard, 24:9-28 (1974) (S. Krager, Basel).

[0101] En topisk farmasøytisk formulering for anvendelse i den foreliggende oppfinnelsen kan videre inneholde egnede chelaterende midler for å danne komplekser med metallkationer som ikke krysser et lipidbisjikt. Eksempler på egnede chelaterende midler inkluderer etylendiamintetraeddiksyre (EDTA), etylenglykol-bis(beta-aminoetyler)-N,N,N',N'-tetraeddiksyre (EGTA) og 8-amino-2-[(2 amino-5-metylfenoksy)metyl]-6-metoksykinolin-N,N,N', N'-tetraeddiksyre, tetrakaliumsalt (QUIN-2).

[0102] Topiske farmasøytiske formuleringer som er nyttige for fremgangsmåtene ifølge oppfinnelsen kan også inkludere egnede nøytraliserende midler som anvendes til å justere pH-en i formuleringen til innenfor et farmasøytisk akseptabelt område. For topiske formuleringer er pH-området fortrinnsvis 4,5-7,1. Mest ønskelig er pH-området 4,5-6,5.

[0103] Videre kan en topisk farmasøytisk formulering inkludere egnede hydrofile geleringsmidler. Disse komponentene er f.eks. diffuserbare forbindelser i stand til å øke viskositeten til en polymerholdig løsning gjennom interaksjon av midlet med polymeren. Også nyttig i dette dokumentet er hydrofile geleringsmidler, som f.eks. akrylsyre-/etylakrylatkopolymerene og karboksyvinylpolymerene solgt av B. F. Goodrich Company under varemerket Carbopol®-harpikser. Disse harpiksene består i det vesentlige av en kolloidal vannløselig polyalkenylpolyeterkryssbundet polymer av akrylsyre kryssfornett med fra 0,75 % til 2,00 % av et kryssfornetningsmiddel, som f.eks. polyalkylsukrose eller polyalkylpentaerytritol. Et ønskelig viskositetsøkende middel er f.eks. Carbopol® Ultrez 10.

[0104] En topisk farmasøytisk formulering kan også inneholde ett eller flere egnede løsningsmidler. Egnede løsningsmidler inkluderer etanol, propylenglykol, glyserin, dipropylenglykol og polyetylenglykol. Ikke-lipofile legemidler viser vanligvis svært lav løselighet i farmasøytisk akseptable løsningsmidler og/eller bærere.

[0105] I tillegg kan en topisk farmasøytisk formulering for anvendelse i den foreliggende oppfinnelsen inkludere én eller flere egnede hudpenetreringsforsterkere. Egnede hjelpestoffer er kjent innen faget for å være hudpenetrerende forsterkere (som beskrevet i f.eks. Osbome D.W. and Henke J.J., "Skin penetration enhancers cited in the technical literature" Pharm. Tech. 21:58-66, 1997). Eksempler på hudpenetrerende forsterkere inkluderer vann, etanol, propylenglykol, oljesyre, oleylalkohol, natriumlaurylsulfat, dimetylsulfoksid, 1-dodecylazasykloheptan-2-on (varemerke

Azone®), N-metyl-2-pyrrolidinon, 2-pyrrolidinon, D-limonen, 1,8-cineol, urea, og mentol er bare noen få av de kjente penetreringsforsterkerne. Dietylglykolmonoetyler NF (CAS-nummer 111-90-0, INCI-navn etoksydiglykol, varenavn TRANSCUTOL®) (se f.eks. Watkinson A.C. et al., "Aspects of the transdermal delivery of prostaglandins," Int. J. Pharm. 74:229-236, 1991; Rojas J. et al., "Optimization of binary and ternary solvent systems in the percutaneous absorption of morphine base," STP Pharma Sciences, 1:70-75, 1991; Watkinson A.C., Ph.D. Thesis, University of Wales, 1991; Ritschel W.A. et al., "Development of an intracutaneous depot for drugs. Binding, drug accumulation and retention studies," Skin Pharmacol. 4:235-245, 1991).

[0106] Dietylglykolmonoetyler NF (DGME) er et nyttig løsningsmiddel for mange legemidler, spesielt ikke-lipofile legemidler som har svært lav vannløselighet. *In vitro*-hudabsorpsjonsstudier har vist økte fluksverdier for forbindelser løst i DGME; DGME fluidiserer imidlertid ikke stratum corneum-lipider (Harrison J.E. et al., "The relative effect of Azone and Transcutol on permeant diffusivity and solubility in human stratum corneum," Pharm. Res., 13:542-546, 1996), ei heller reduserer DGME etterhengstiden forbundet med permeanten (Rojas J. et al., "Optimization of binary and ternary solvent systems in the percutaneous absorption of morphine base," STP Pharma Sciences, 1:70-75, 1991). Disse ekstra penetreringsforsterkende forbindelsene kan anvendes når det er ønskelig i de farmasøytiske sammensetningene beskrevet i dette dokumentet i det konvensjonelle området fra rundt 0,1 til rundt 10 vekt-%, og fortrinnsvis rundt 1,0 til rundt 5,0 vekt-% av den topiske sammensetningen.

[0107] Flytende former, som f.eks. lotioner egnet for topisk administrering eller egnet for kosmetisk anvendelse, kan inkludere en egnet vandig eller ikke-vandig vehikkel med buffere, suspenderings- og dispenseringsmidler, fortykningsmidler, penetrasjonsforsterkningsmidler og lignende. Faste former, som f.eks. kremer eller pastaer eller lignende kan inkludere f.eks. en hvilken som helst av de følgende bestanddelene, vann, olje, alkohol eller fett som et substrat med surfaktant, polymerer, som f.eks. polyetylglykol, fortykningsmidler, faststoffer og lignende. Flytende eller faste formuleringer kan inkludere forbedrede leveringsteknologier, som f.eks. liposomer, mikrosomer, mikrosvamper, plaster og lignende.

Topisk administrering

[0108] Forbindelsene for anvendelse i oppfinnelsen (f.eks. forbindelser av formel I) kan administreres i en farmasøytisk akseptabel topisk (f.eks. transdermal) formulering. Topiske behandlingsregimer i henhold til utøvelsen av oppfinnelsen kan inkludere å påføre sammensetningen direkte på huden på påføringsstedet, fra én til flere ganger daglig. Også inkludert er leveringsfremgangsmåter i form av farmasøytiske plastre.

[0109] Disse formuleringene kan inkludere en farmasøytisk akseptabel bærer, som

f.eks. vann, oljer (inkludert vegetabiliske oljer og mineraloljer), krembaser, lotionbaser, salvebaser og lignende. Disse basene inkluderer suspensjonsmidler, fortykningsmidler, penetrasjonsforsterkere og lignende. Topiske og transdermale formuleringer er godt kjent for fagfolk på området av kosmetiske og topiske legemidler, og er beskrevet i

5 f.eks. kapittel 44 i "Remington: The Science and Practice of Pharmacy 20th edition" Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA. Eds Gennaro A.R. et al, 2000.

[0110] Topiske (f.eks. transdermale) formuleringer kan også inkludere farmasøytisk akseptable vehikler. Additiver for topiske formuleringer er godt kjent innen teknikken, og kan tilsettes til den topiske sammensetningen, så lenge de er farmasøytisk

10 akseptable og ikke skadelige for de epiteliale cellene eller deres funksjon. Videre skal additivene ikke forårsake forringelse i stabiliteten til formuleringen, særlig av den aktive forbindelsen. F.eks. inerte fyllstoffer, anti-irriterende stoffer, klebemidler, eksipienter, parfymer, opasitetsmidler, antioksidanter, geldannende midler, stabilisatorer, overflateaktive midler, bløtgjøringsmidler, fargestoffer, konserverings-

15 midler, buffermidler, andre gjennomtrengningsforsterkere og andre konvensjonelle komponenter av transdermale leveringsinnretninger som er kjent innen faget. Eksipienter er generelt bærere, fortynningsmidler og/eller vehikler anvendt i formuleringslegemiddelsammensetningene. Eksipienter er standard i faget og eksempler på eksipienter og anvendelsen av disse kan f.eks. finnes i Katz, M. (Drug

20 Design 4:93-148, 1973).

[0111] Penetrering eller gjennomtrengning gjennom huden av en aktiv forbindelse kan forsterkes ved et middel (f.eks. p20-løsningsmidler) eller en blanding av midler som, alene eller i kombinasjon, virker ved å øke permeabiliteten av huden til et legemiddel. Den økte gjennomtrengningen bevirket ved anvendelse av slike forøkere kan

25 observeres, f.eks. ved måling av hastigheten av diffusjon av legemidlet gjennom dyre- eller menneskehud ved hjelp av et diffusjonscelleapparat. En diffusjonscelle er beskrevet av Merritt et al. "Diffusion Apparatus for Skin Penetration," J. of Controlled Release, 1:161-162, 1984. Topisk administrering av et farmasøytisk middel kan resultere i en begrenset fordeling av midlet til huden og omkringliggende vev, eller, når

30 midlet fjernes fra behandlingsområdet med blodstrømningen, kan det resultere i systemisk fordeling av midlet. Transdermal administrering fører imidlertid ønskelig til diffusjon av et middel over barrieren av huden som følge av topisk administrering eller en annen anvendelse av en farmasøytisk akseptabel formulering. Stratum corneum fungerer som en barriere og få farmasøytiske midler er i stand til å penetrere intakt hud.

35 I motsetning til dette er epidermis og dermis gjennomtrengelige for mange oppløste stoffer og absorpsjon av legemidler forekommer derfor lettere gjennom huden som er slipt eller på annen måte strippet av stratum corneum for å eksponere epidermis. Transdermal levering inkluderer injeksjon eller annen levering gjennom en hvilken som helst del av huden eller den mukøse membranen og absorpsjon eller gjennom-

trengning gjennom den gjenværende delen. Absorpsjon gjennom intakt hud kan forsterkes ved å plassere det aktive midlet på en hensiktsmessig farmasøytisk akseptabel vehikkel før påføring på huden. Passiv topisk administrering kan bestå av å påføre det aktive midlet direkte til behandlingsstedet i kombinasjon med bløt-
5 gjøringsmidler eller penetreringsforsterkere.

[0112] En topisk (f.eks. transdermal) administrerbar farmasøytisk formulering kan også inkludere en mengde av en form av hyaluronsyre tilstrekkelig til å transportere sammensetningen gjennom huden til en pasient inn i epidermis eller dermis eller der sammensetningen forblir helt til den blir sluppet ut via lymfesystemet. Den aktive
10 forbindelsen er ønskelig 1-5 vekt-% av formuleringen og hyaluronsyren er 1-3 vekt-% av formuleringen. Ønskelige former av hyaluronsyre har en molekylvekt større enn rundt 150 000 dalton, og mindre enn 750 000 dalton. Salter av hyaluronsyre er også ønskelige for anvendelse i fremgangsmåtene omfattet av den foreliggende oppfinnelsen.

[0113] Mange av forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelsen kan tilveiebringes som farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter. Slike farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter er de saltene som bibeholder den biologiske effektiviteten og egenskapene av de frie basene.

[0114] Følsomheten av CCB-analogene til hydrolyse av esteraseenzymer kan antydes
20 (eng.: inferred) ved å måle stabiliteten deres i humant plasma. Dette tiltaket tilveiebringer en kvalitativ *in-vitro*-fremgangsmåte for rangordning av forbindelsene i rekkefølge av relativ stabilitet og tilveiebringer en nyttig sammenligning til CCB-ene med lengre halveringstider (dvs. diltiazem, verapamil og nifedipin). Slike analyser er tilgjengelige fra kommersielle tjenesteleverandører, som f.eks. MDS Pharma Services.
25 Analysen utføres på følgende måte:

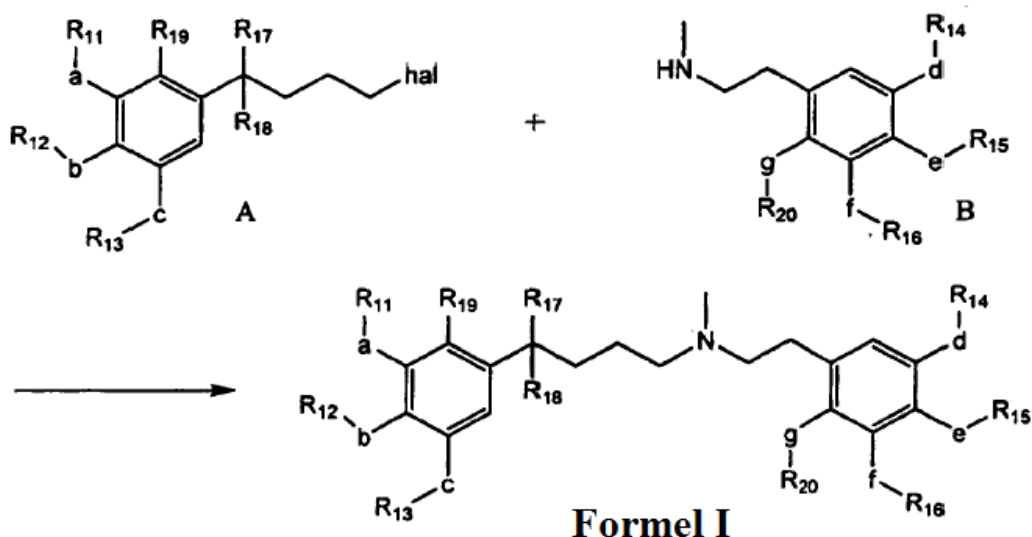
- Testmatriksen er samlet humant plasma;
- Konsentrasjonen av analogen som testes er 10 µM;
- Blandingen inkuberes i duplikat ved 37 °C;
- Inkubasjonen stoppes ved 0, 0,5, 1, 2 og 30 min ved tilsetning av et likt volum
30 acetonitril; og
- De ekstraherte prøvene ble analysert ved enten (+)- eller (-)-ESI LC/MS ved hjelp av en på forhånd etablert generisk fremgangsmåte.
- Data uttrykkes som % av nulltidsprøvene.

35 **Generell syntetisk metodologi**

[0115] Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan fremstilles som beskrevet i dette dokumentet. Særlig kan fremgangsmåten avbildet i skjema 1 anvendes for syntesen av forbindelser som har formel I. Forbindelsene kan fremstilles ved oppvarming av en halogensubstituert forbindelse av generell struktur A med et amin med generell struktur

B. Reaksjonen kan utføres ved oppvarming av reaktantene sammen rene eller i nærvær av et løsningsmiddel, som f.eks. diklormetan eller tetrahydrofuran. En katalysator, som f.eks. natriumjodid, kan eller kan ikke tilsettes.

Skjema 1



Forbindelsene med formel (I) er ytterligere beskrevet som følger:

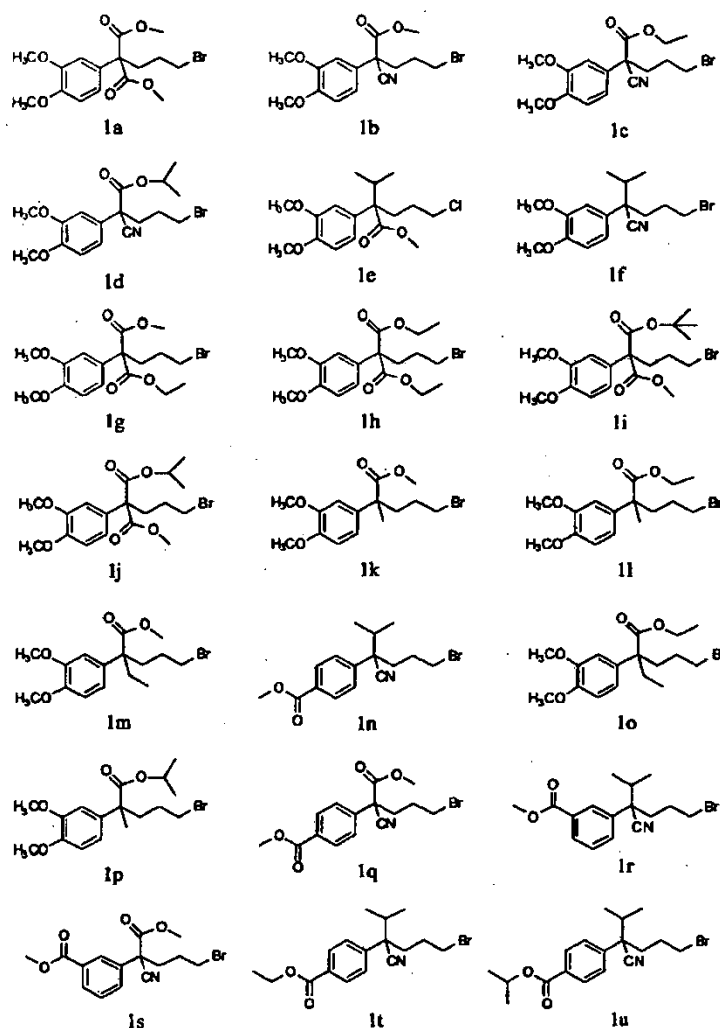
- hver a, b, c, d, e og f er uavhengig -CH₂-, -O-, -S- eller en enkeltbinding;
- hver R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆ og R₁₇ er uavhengig: H, lavere alkyl, lavere alkyl substituert med -CO₂(lavere alkyl), lavere alkyl substituert med -CO₂(lavere alkoksyalkyl), lavere alkyl substituert med fluor eller klor, lavere alkoksyalkyl, lavere alkoksyalkyl substituert med -CO₂(lavere alkyl), lavere alkoksyalkyl substituert med -CO₂(lavere alkoksyalkyl), lavere alkoksyalkyl substituert med fluor eller klor, eller CO₂R₁₀;
- hver R₁₀ er uavhengig lavere alkyl eller lavere alkoksyalkyl;
- R₁₈ er H, CN eller CO₂R₁₀; og
- R₁₉ er H, g er en enkeltbinding og R₂₀ er H, der

minst én av R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇ og R₁₈ er CO₂R₁₀, lavere alkyl substituert med -CO₂(lavere alkyl), lavere alkyl substituert med -CO₂(lavere alkoksyalkyl), lavere alkoksyalkyl substituert med -CO₂(lavere alkyl) eller lavere alkoksyalkyl substituert med -CO₂(lavere alkoksyalkyl); der det lavere alkylet er C₁₋₇-alkyl og det lavere alkoksyalkylet er C₁₋₇-alkyl substituert med en C₁₋₇-alkoksygruppe.

Utgangsmaterialer og mellomproduktforbindelser

[0116] De halogen-substituerte forbindelsene med generell struktur A anvendt til å fremstille forbindelsene med formel 1 eksemplifisert i denne oppfinnelsen er avbildet i tabell 1.

Tabell 1



5

[0117] Forbindelsene i tabell I kan alternativt beskrives ved hjelp av den følgende nomenklaturen:

1a: Dimetyl-2-(3-brompropyl)-2-(3,4-dimetoksyfenyl)malonat;

1b: Metyl-5-brom-2-cyano-2-(3,4-dimetoksyfenyl)pentanoat;

10 1c: Etyl-5-brom-2-cyano-2-(3,4-dimetoksyfenyl)pentanoat;

1d: Isopropyl-5-brom-2-cyano-2-(3,4-dimetoksyfenyl)pentanoat;

1e: Metyl-5-klor-2-(3,4-dimetoksyfenyl)-2-isopropylpentanoat;

1f: 5-brom-2-(3,4-dimetoksyfenyl)-2-isopropylpentannitril;

1g: 1-etyl-3-metyl-2-(3-brompropyl)-2-(3,4-dimetoksyfenyl)malonat;

15 1h: Dietyl-2-(3-brompropyl)-2-(3,4-dimetoksyfenyl)malonat;

1i: 1-tert-butyl-3-metyl-2-(3-brompropyl)-2-(3,4-dimetoksyfenyl)malonat;

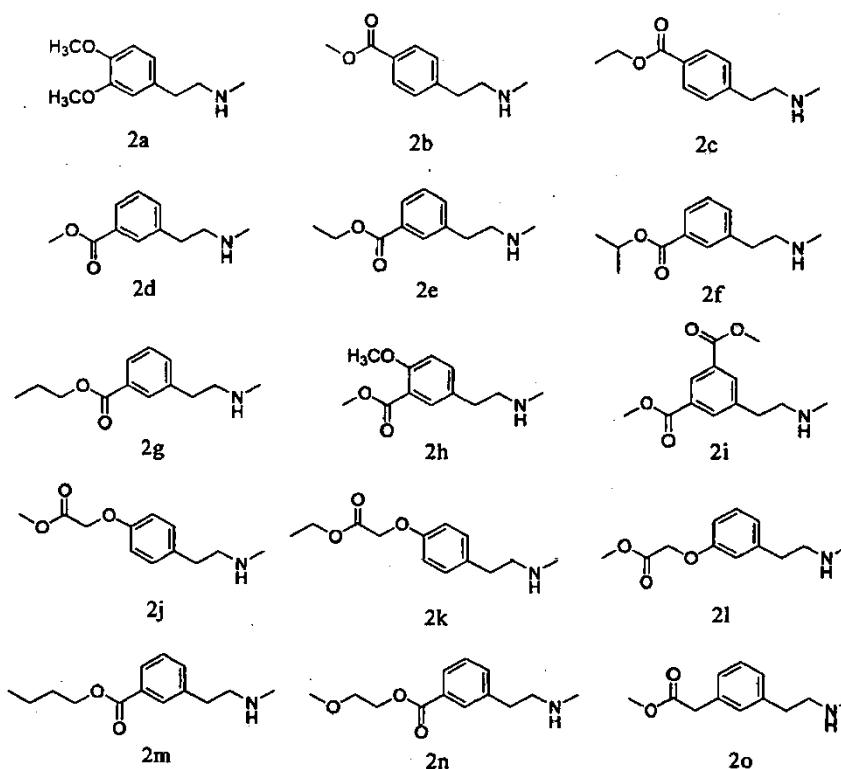
1j: 1-isopropyl 3-metyl-2-(3-brompropyl)-2-(3,4-dimetoksyfenyl)malonat;

1k: Metyl-5-brom-2-(3,4-dimetoksyfenyl)-2-metylpentanoat;

- 1l: Etyl-5-brom-2-(3,4-dimetoksyfenyl)-2-metylpentanoat;
 1m: Metyl-5-brom-2-(3,4-dimetoksyfenyl)-2-etylpentanoat;
 1n: Metyl-4-(6-brom-3-cyano-2-metylheksan-3-yl)benzoat;
 1o: Etyl-5-brom-2-(3,4-dimetoksyfenyl)-2-etylpentanoat;
 5 1p: Isopropyl-5-brom-2-(3,4-dimetoksyfenyl)-2-metylpentanoat;
 1q: Metyl-4-(5-brom-2-cyano-1-metoksy-1-oksopentan-2-yl)benzoat;
 1r: Metyl-3-(6-brom-3-cyano-2-metylheksan-3-yl)benzoat;
 1s: Metyl-3-(5-brom-2-cyano-1-metoksy-1-oksopentan-2-yl)benzoat;
 1t: Etyl-4-(6-brom-3-cyano-2-metylheksan-3-yl)benzoat; og
 10 1u: Isopropyl-4-(6-brom-3-cyano-2-metylheksan-3-yl)benzoat.

[0118] Aminforbindelsene med generell struktur B anvendt til å fremstille forbindelsene med formel 1 eksemplifisert i denne oppfinnelsen er avbildet i tabell 2.

Tabell 2



[0119] Forbindelsene i tabell 2 kan alternativt beskrives ved hjelp av den følgende nomenklaturen:

- 20 2a: 2-(3,4-dimetoksyfenyl)-N-metyletanamin;
 2b: Metyl-4-(2-(metylamino)etyl)benzoat;
 2c: Etyl-4-(2-(metylamino)etyl)benzoat;
 2d: Metyl-3-(2-(metylamino)etyl)benzoat;
 2e: Etyl-3-(2-(metylamino)etyl)benzoat;

- 2f: Isopropyl-3-(2-(metylamino)etyl)benzoat;
 2g: Propyl-3-(2-(metylamino)etyl)benzoat;
 2h: Metyl-2-metoksy-5-(2-(metylamino)etyl)benzoat;
 2i: Dimetyl-5-(2-(metylamino)etyl)isofthalat;
 2j: Metyl-2-(4-(2-(metylamino)etyl)fenoksy)acetat;
 2k: Etyl-2-(4-(2-(metylamino)etyl)fenoksy)acetat;
 2l: Metyl-2-(3-(2-(metylamino)etyl)fenoksy)acetat;
 2m: Butyl-3-(2-(metylamino)etyl)benzoat;
 2n: 2-metoksyetyl -3-(2-(metylamino)etyl)benzoat; og
 2o: Metyl-2-(3-(2-(metylamino)etyl)fenyl)acetat;

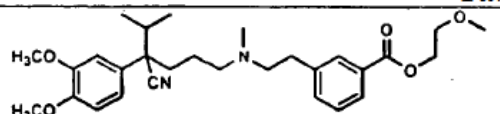
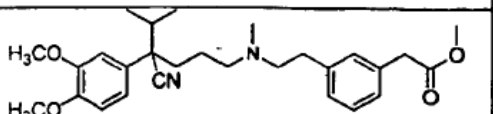
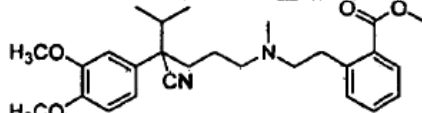
Forbindelser med formel 1 eksemplifisert i denne oppfinnelsen

[0120] Forbindelsene med formel 1 eksemplifisert i denne oppfinnelsen er avbildet i tabell 3.

Tabell 3	
3a	3b
3c	3d
3e	3f
3g	3h
3i	3j
3k	3l
3m	3n
3o	3p

Tabell 3

3q		3r	
3s		3t	
3u		3v	
3w		3x	
3y		3z	
3aa		3ab	
3ac		3ad	
3ae		3af	
3ag		3ah	
3ai		3aj	
3ak		3al	
3am		3an	
3ao		3ap	
3aq		3ar	

Tabell 3	
3as 	3at 
3au 	

[0121] Forbindelsene i tabell 3 kan alternativt beskrives ved hjelp av den følgende nomenklaturen:

- 5 3a: Dimetyl-2-(3-((3,4-dimetoksyfenetyl)(metyl)amino)propyl)-2-(3,4-dimetoksyfenyl)malonat;
- 3b: Metyl-5-((3,4-dimetoksyfenetyl)(metyl)amino)-2-(3,4-dimetoksyfenyl)pentanoat;
- 3c: Metyl-2-cyano-5-((3,4-dimetoksyfenetyl)(metyl)amino)-2-(3,4-dimetoksyfenyl)pentanoat;
- 10 3d: Etyl-2-cyano-5-((3,4-dimetoksyfenetyl)(metyl)amino)-2-(3,4-dimetoksyfenyl)pentanoat;
- 3e: Isopropyl-2-cyano-5-((3,4-dimetoksyfenetyl)(metyl)amino)-2-(3,4-dimetoksyfenyl)pentanoat;
- 3f: Metyl-5-((3,4-dimetoksyfenetyl)(metyl)amino)-2-(3,4-dimetoksyfenyl)-2-isopropylpentanoat;
- 15 3g: Metyl-4-(2-((4-cyano-4-(3,4-dimetoksyfenyl)-5-metylheksyl)(metyl)amino)etyl)benzoat;
- 3h: Metyl-4-(2-((4-(3,4-dimetoksyfenyl)-4-(metoksykarbonyl)-5-metylheksyl)(metyl)amino)etyl)benzoat;
- 20 3i: Metyl-4-(2-((4-cyano-4-(3,4-dimetoksyfenyl)-5-metoksy-5-oksopentyl)(metyl)amino)etyl)benzoat;
- 3j: 1-etyl-3-metyl 2-(3-((3,4-dimetoksyfenetyl)(metyl)amino)propyl)-2-(3,4-dimetoksyfenyl)malonat;
- 3k: Dietyl-2-(3-((3,4-dimetoksyfenetyl)(metyl)amino)propyl)-2-(3,4-dimetoksyfenyl)malonat;
- 25 3l: 1-tert-butyl 3-metyl-2-(3-((3,4-dimetoksyfenetyl)(metyl)amino)propyl)-2-(3,4-dimetoksyfenyl)malonat;
- 3m: 1-isopropyl-3-metyl-2-(3-((3,4-dimetoksyfenetyl)(metyl)amino)propyl)-2-(3,4-dimetoksyfenyl)malonat;
- 30 3n: Etyl-4-(2-((4-cyano-4-(3,4-dimetoksyfenyl)-5-metoksy-5-oksopentyl)(metyl)amino)etyl)benzoat;
- 3o: Metyl-3-(2-((4-cyano-4-(3,4-dimetoksyfenyl)-5-metylheksyl)(metyl)amino)etyl)benzoat;

3p: Metyl-4-(2-((4-cyano-4-(3,4-dimetoksyfenyl)-5-etoksy-5-okso-pentyl)(metyl)amino)etyl)benzoat;

3q: Etyl-4-(2-((4-cyano-4-(3,4-dimetoksyfenyl)-5-etoksy-5-okso-pentyl)(metyl)amino)etyl)benzoat;

5 3r: Etyl-4-(2-((4-cyano-4-(3,4-dimetoksyfenyl)-5-metylheksyl)(metyl)amino)etyl)benzoat;

3s: Metyl-5-((3,4-dimetoksyfenetyl)(metyl)amino)-2-(3,4-dimetoksyfenyl)-2-metylpentanoat;

10 3t: Metyl-3-(2-((4-cyano-4-(3,4-dimetoksyfenyl)-5-metoksy-5-okso-pentyl)(metyl)amino)etyl)benzoat;

3u: Metyl-3-(2-((4-cyano-4-(3,4-dimetoksyfenyl)-5-etoksy-5-okso-pentyl)(metyl)amino)etyl)benzoat;

3v: Etyl-5-((3,4-dimetoksyfenetyl)(metyl)amino)-2-(3,4-dimetoksyfenyl)-2-metylpentanoat;

15 3w: Etyl-4-(2-((4-(3,4-dimetoksyfenyl)-4-(metoksykarbonyl)-5-metylheksyl)(metyl)amino)etyl)benzoat;

3x: Metyl-5-((3,4-dimetoksyfenetyl)(metyl)amino)-2-(3,4-dimetoksyfenyl)-2-etylpentanoat;

20 3y: Metyl-4-(3-cyano-6-((3,4-dimetoksyfenetyl)(metyl)amino)-2-metylheksan-3-yl)benzoat;

3z: Etyl-3-(2-((4-cyano-4-(3,4-dimetoksyfenyl)-5-metylheksyl)(metyl)amino)etyl)benzoat;

3aa: Etyl-5-((3,4-dimetoksyfenetyl)(metyl)amino)-2-(3,4-dimetoksyfenyl)-2-etylpentanoat;

25 3ab: Isopropyl-5-((3,4-dimetoksyfenetyl)(metyl)amino)-2-(3,4-dimetoksyfenyl)-2-metylpentanoat;

3ac: Metyl-4-(2-cyano-5-((3,4-dimetoksyfenetyl)(metyl)amino)-1-metoksy-1-okso-pentan-2-yl)benzoat;

30 3ad: Metyl-3-(3-cyano-6-((3,4-dimetoksyfenetyl)(metyl)amino)-2-metylheksan-3-yl)benzoat;

3ae: Isopropyl-3-(2-((4-cyano-4-(3,4-dimetoksyfenyl)-5-metylheksyl)(metyl)amino)etyl)benzoat;

3af: Propyl-3-(2-((4-cyano-4-(3,4-dimetoksyfenyl)-5-metylheksyl)(metyl)amino)etyl)benzoat;

35 3ag: Metyl-5-(2-((4-cyano-4-(3,4-dimetoksyfenyl)-5-metylheksyl)(metyl)amino)etyl)-2-metoksybenzoat;

3ah: Metyl-3-(2-cyano-5-((3,4-dimetoksyfenetyl)(metyl)amino)-1-metoksy-1-okso-pentan-2-yl)benzoat;

3ai: Dimetyl-5-(2-((4-cyano-4-(3,4-dimetoksyfenyl)-5-metylheksyl)
(metyl)amino)etyl)isofthalat;

3aj: Metyl-3-(2-((4-(3,4-dimetoksyfenyl)-4-(metoksykarbonyl)-5-metylheksyl)
(metyl)amino)etyl)benzoat;

5 3ak: Metyl-2-(4-(2-((4-cyano-4-(3,4-dimetoksyfenyl)-5-metylheksyl)(metyl)
amino)etyl)fenoksy)acetat;

3al: Etyl-2-(4-(2-((4-cyano-4-(3,4-dimetoksyfenyl)-5-metylheksyl)(metyl) amino)
etyl)fenoksy)acetat;

3am: Metyl-3-(3-cyano-6-((4-(metoksykarbonyl)fenetyl)(metyl)amino)-2-metylheksan-
10 3-yl)benzoat;

3an: Etyl-4-(3-cyano-6-((3,4-dimetoksyfenetyl)(metyl)amino)-2-metylheksan-3-
yl)benzoat;

3ao: Isopropyl-4-(3-cyano-6-((3,4-dimetoksyfenetyl)(metyl)amino)-2-metylheksan-3-
yl)benzoat;

15 3ap: Metyl-3-(2-((4-cyano-4-(3-(metoksykarbonyl)fenyl)-5-metylheksyl)
(metyl)amino)etyl)benzoat;

3aq: Metyl-2-(3-(2-((4-cyano-4-(3,4-dimetoksyfenyl)-5-metylheksyl)
(metyl)amino)etyl)fenoksy)acetat;

3ar: Butyl-3-(2-((4-cyano-4-(3,4-dimetoksyfenyl)-5-
20 metylheksyl)(metyl)amino)etyl)benzoat;

3as: 2-metoksyetyl 3-(2-((4-cyano-4-(3,4-dimetoksyfenyl)-5-metylheksyl)
(metyl)amino)etyl)benzoat;

3at: Metyl-2-(3-(2-((4-cyano-4-(3,4-dimetoksyfenyl)-5-metylheksyl)(metyl)
amino)etyl)fenyl)acetat; og

25 3au: Metyl-2-(2-((4-cyano-4-(3,4-dimetoksyfenyl)-5-metylheksyl)(metyl)
amino)etyl)benzoat.

30 **[0122]** For at denne oppfinnelsen skal forstås bedre er de følgende preparative
eksemplene fremsatt. Disse eksemplene er bare for illustrasjonsformål og skal ikke
tolkes som begrensende for omfanget av oppfinnelsen på noen måte.

EKSEMPLER

35 **[0123]** Forbindelser som trengs som syntetiske utgangsmaterialer som ikke var
tilgjengelige fra kommersielle kilder ble syntetisert. Hvis noe annet ikke er angitt, ble
alle fordampningene utført under redusert trykk, fortrinnsvis mellom rundt 15 mm Hg
og 100 mm Hg. Strukturen til sluttproduktene, mellomproduktene og
utgangsmaterialene ble bekreftet ved standard analytiske fremgangsmåter, som f.eks.
elementanalyse, NMR og MS.

[0124] Fremstilling av utgangsmateriale og mellomproduktforbindelsene anvendt til å

fremstille forbindelsene med formel 1 eksemplifisert i denne oppfinnelsen er beskrevet i de følgende eksemplene.

For forbindelsene oppført i tabell 1:

5

Eksempel 1. 5-brom-2-(3,4-dimetoksyfenyl)-2-isopropylpentannitril (1f)

[0125] *Fremgangsmåte A trinn 1:* Til en løsning av 9,99 g (56,4 mmol) av (3,4-dimetoksyfenyl)acetonitril i 141 ml tetrahydrofuran (THF) ved -30 °C, ble det langsomt tilsatt 56,4 ml (56,4 mmol) natriumbis(trimetylsilyl)amid (NaHMDS, 1,0 M i THF). Blandingen ble omrørt ved -30 °C i 10 minutter og 10,6 ml (113,0 mmol) 2-brompropan ble tilsatt. Blandingen ble oppvarmet til reflux i 2 timer og deretter ved 22 °C i rundt 16 timer. En mettet vandig løsning av NH₄Cl ble tilsatt og blandingen ble ekstrahert med etylacetat. Det organiske sjiktet ble vasket med saltløsning, tørket (Na₂SO₄), filtrert og fordampet. Resten ble rensset ved flashkromatografi på silikageleluering først med heksan og deretter gradvis økende til 15 % etylacetat/heksan for å gi 2-(3,4-dimetoksyfenyl)-3-metylbutannitril i form av en olje.

Fremgangsmåte A Trinn 2: Til en løsning av 11,21 g (51,1 mmol) 2-(3,4-dimetoksyfenyl)-3-metylbutannitril i 126 ml tetrahydrofuran (THF) ved -30 °C, ble det langsomt tilsatt 46,0 ml (46,0 mmol) natriumbis(trimetylsilyl)amid (NaHMDS, 1,0 M i THF). Blandingen ble omrørt ved -30 °C i 10 minutter og 9,40 ml (256 mmol) 1,3-brompropan ble tilsatt. Blandingen ble varmet opp til 22 °C og omrørt i rundt 16 timer. En mettet vandig løsning av NH₄Cl ble deretter tilsatt og blandingen ble ekstrahert med etylacetat. Det organiske sjiktet ble vasket med saltløsning, tørket (Na₂SO₄), filtrert og fordampet. Resten ble rensset ved flashkromatografi på silikageleluering først med heksan og deretter gradvis økende til 15 % etylacetat/heksan for å gi 5-bromo-2-(3,4-dimetoksyfenyl)-2-isopropylpentannitril i form av en olje. Med mindre annet er angitt, ble de følgende forbindelsene fremstilt ved prosedyrer analoge med de som er beskrevet i fremgangsmåte A:

30 **Eksempel 2.**

[0126] 1a: Dimetyl-2-(3-brompropyl)-2 (3,4-dimetoksyfenyl)malonat; I trinn 1 ble (3,4-dimetoksy-fenyl)eddiksvremetylerester substituert med (3,4-dimetoksyfenyl)acetonitril, dimetylkarbonat ble substituert med 2-brompropan og natriumhydrid ble substituert med NaHMDS. I trinn 2 ble natriumhydrid substituert med NaHMDS.

35

Eksempel 3.

[0127] 1b: Metyl-5-bromo-2-cyano-2-(3,4-dimetoksyfenyl)pentanoat; I trinn 1 ble dimetylkarbonat substituert med 2-brompropan og natriumhydrid ble substituert med NaHMDS.

5

Eksempel 4.

[0128] 1c: Etyl-5-brom-2-cyano-2-(3,4-dimetoksyfenyl)pentanoat; I trinn 1 ble dietylkarbonat substituert med 2-brompropan og natriumhydrid ble substituert med NaHMDS.

10

Eksempel 5.

[0129] 1d: Isopropyl-5-brom-2-cyano-2-(3,4-dimetoksyfenyl)pentanoat; I trinn 1 ble isopropylklorformat substituert med 2-brompropan.

15

Eksempel 6.

[0130] 1e: Metyl-5-klor-2-(3,4-dimetoksyfenyl)-2-isopropylpentanoat; I trinn 1 ble (3,4-dimetoksy-fenyl)eddiksvremetylester substituert med (3,4-dimetoksyfenyl)acetonitril, 2-jodpropan ble substituert med 2-brompropan og KHMDS ble substituert med NaHMDS. I trinn 2 ble 1-brom-3-klorpropan substituert med 1,3-dibrompropan.

20

Eksempel 7.

[0131] 1g: 1-etyl-3-metyl-2-(3-brompropyl)-2-(3,4-dimetoksyfenyl)malonat; I trinn 1 ble (3,4-dimetoksy-fenyl)eddiksvremetylester substituert med (3,4-dimetoksyfenyl)acetonitril, etylklorformat ble substituert med 2-brompropan og litiumdiisopropylamid (LDA) ble substituert med NaHMDS. I trinn 2 ble natriumhydrid substituert med NaHMDS.

25

Eksempel 8.

[0132] 1h: Dietyl-2-(3-brompropyl)-2-(3,4-dimetoksyfenyl)malonat; I trinn 1 ble (3,4-dimetoksy-fenyl)eddiksyreetyler substituert med (3,4-dimetoksyfenyl)acetonitril, etylklorformat ble substituert med 2-brompropan og litiumdiisopropylamid (LDA) ble substituert med NaHMDS. I trinn 2 ble natriumhydrid substituert med NaHMDS.

35

Eksempel 9.

[0133] 1i: 1-tert-butyl 3-metyl-2-(3-brompropyl)-2-(3,4-dimetoksyfenyl)malonat; I trinn 1 ble (3,4-dimetoksy-fenyl)-eddiksyremetylester substituert med (3,4-dimetoksyfenyl)acetonitril, di-tert-butylidikarbonat ble substituert med

2-brompropan og LDA ble substituert med NaHMDS. I trinn 2 ble natriumhydrid substituert med NaHMDS.

Eksempel 10.

[0134] 1j: 1-isopropyl 3-metyl-2-(3-brompropyl)-2-(3,4-dimetoksyfenyl)malonat; I trinn 1 ble (3,4-dimetoksy-fenyl)-eddiksyremetylester substituert med (3,4-dimetoksyfenyl)acetonitril, isopropylklorforat ble substituert med 2-brompropan og LDA ble substituert med NaHMDS. I trinn 2 ble natriumhydrid substituert med NaHMDS.

Eksempel 11.

[0135] 1k: Metyl-5-klor-2-(3,4-dimetoksyfenyl)-2-metylpentanoat; I trinn 1 ble (3,4-dimetoksy-fenyl)-eddiksvremetylester substituert med (3,4-dimetoksyfenyl)acetonitril og dimetylsulfat ble substituert med 2-brompropan.

Eksempel 12.

[0136] 1l: Etyl-5-brom-2-(3,4-dimetoksyfenyl)-2-metylpentanoat; I trinn 1 ble (3,4-dimetoksy-fenyl)-eddiksyreetyler substituert med (3,4-dimetoksyfenyl)acetonitril og dimetylsulfat ble substituert med 2-brompropan.

Eksempel 13.

[0137] 1m: Metyl-5-brom-2-(3,4-dimetoksyfenyl)-2-etylpentanoat; I trinn 1 ble (3,4-dimetoksy-fenyl)-eddiksyremetylester substituert med (3,4-dimetoksyfenyl)acetonitril og dimetylsulfat ble substituert med 2-brompropan.

Eksempel 14.

[0138] 1n: Metyl-4-(6-brom-3-cyano-2-metylhekan-3-yl)benzoat; I trinn 1 ble metyl-4-(cyanometyl)benzoat substituert med (3,4-dimetoksyfenyl)acetonitril. I trinn 2 ble natriumhydrid substituert med NaHMDS.

Eksempel 15.

[0139] 1o: Etyl-5-brom-2-(3,4-dimetoksyfenyl)-2-etylpentanoat; I trinn 1 ble (3,4-dimetoksy-fenyl)-eddiksyreetyler substituert med (3,4-dimetoksyfenyl)acetonitril og dietylsulfat ble substituert med 2-brompropan.

Eksempel 16.

[0140] 1p: Isopropyl-5-brom-2-(3,4-dimetoksyfenyl)-2-metylpentanoat; I trinn 1 ble (3,4-dimetoksy-fenyl)-eddiksyreisopropylester substituert med (3,4-dimetoksyfenyl)acetonitril og dimetylsulfat ble substituert med 2-brompropan.

Eksempel 17.

[0141] 1q: Metyl-4-(5-brom-2-cyano-1-metoksy-1-oksopentan-2-yl)benzoat; I trinn 1 ble metyl-4-(cyanometyl)benzoat substituert med (3,4-dimetoksyfenyl)acetonitril og dimetylkarbonat ble substituert med 2-brompropan.
 5 I trinn 2 ble natriumhydrid substituert med NaHMDS.

Eksempel 18.

[0142] 1r: Metyl-3-(6-brom-3-cyano-2-metylheksan-3-yl)benzoat; I trinn 1 ble metyl-3-(cyanometyl)benzoat substituert med (3,4-dimetoksyfenyl)acetonitril og
 10 natriumhydrid. I trinn 2 ble natriumhydrid substituert med NaHMDS.

Eksempel 19.

[0143] 1s: Metyl-3-(5-brom-2-cyano-1-metoksy-1-oksopentan-2-yl)benzoat; I trinn 1 ble metyl-3-(cyanometyl)benzoat substituert med (3,4-dimetoksyfenyl)acetonitril og
 15 dimetylkarbonat ble substituert med 2-brompropan.

Eksempel 20.

[0144] It: Etyl-4-(6-brom-3-cyano-2-metylheksan-3-yl)-benzoat; Etyl-4-(1-cyano-2-metylpropyl)benzoat ble oppnådd ved NaOH-hydrolyse av metyl-4-(1-cyano-2-metylpropyl)benzoat (oppnådd i form av et mellomprodukt i transformasjonene beskrevet i eksempel 14) og etterfølgende forestring ved oppvarming i etanol og katalytisk H₂SO₄. Etylesteren ble deretter utsatt for prosedyren ifølge fremgangsmåte A, trinn 2.

Eksempel 21.

[0145] 1u: Isopropyl-4-(6-brom-3-cyano-2-metylheksan-3-yl)benzoat; Isopropyl-4-(1-cyano-2-metylpropyl)benzoat ble oppnådd ved NaOH-hydrolyse av metyl-4-(1-cyano-2-metylpropyl)benzoat (oppnådd i form av et mellomprodukt i transformasjonene beskrevet i eksempel 14) og etterfølgende forestring ved
 30 oppvarming i 2-propanol og katalytisk H₂SO₄. Isopropylesteren ble deretter utsatt for prosedyren i fremgangsmåte A, trinn 2.

For forbindelsene oppført i tabell 2:**Eksempel 22. Metyl-4-(2-(metylamino)etyl)benzoat (2b)**

[0146] Til en løsning av 2,02 g (10,0 mmol) 4-(2-aminoetyl)benzosyrehydroklorid i 25 ml metanol ble det tilsatt 1,5 ml H₂SO₄. Blandingen ble oppvarmet til reflux og ble en homogen løsning etter 1 time. Løsningen ble refluxert i rundt 16 timer, avkjølt til 22 °C og konsentrert til rundt 10 ml ved fordampning. Løsningen ble fortynnet med

100 ml vann, gjort basisk med 1 N NaOH og ekstrahert med 100 ml diklormetan (DCM). Det vandige sjiktet ble tilbakeekstrahert med DCM (4 x 100 ml). De kombinerte ekstraktene ble tørket (Na_2SO_4) og fordampet for å gi metyl-4-(2-aminoetyl)benzoat i form av en fargeløs olje. Materialet ble anvendt direkte i den etterfølgende transformasjonen.

[0147] Til en løsning av metyl-4-(2-aminoetyl)benzoat i 30 ml DCM ved 0 °C ble det tilsatt 1,10 ml (6,31 mmol) diisopropyletylamin (DIEA) etterfulgt av 0,850 ml (6,11 mmol) trifluoreddiksyreanhydrid. Reaksjonen ble oppvarmet til 22 °C og omrørt i 2 t. Reaksjonen ble vasket med 30 ml mettet NaHCO_3 . Den vandige løsningen ble tilbakeekstrahert med 30 ml DCM og de kombinerte organiske ekstraktene ble tørket (Na_2SO_4) og fordampet for å gi metyl-4-(2-(2,2,2-trifluoracetamido)etyl)benzoat i form av et faststoff. Materialet ble rensset ytterligere ved flashkromatografi på silikagel, eluering først med heksan og deretter gradvis økende til 20 % etylacetat/heksan.

[0148] Til en løsning av 1,53 g (5,54 mmol) metyl-4-(2-(2,2,2-trifluoracetamido)etyl)benzoat i 30 ml dimetylformamid (DMF) ved 0 °C ble det tilsatt 1,91 g (13,9 mmol) kaliumkarbonat og 1,75 ml (27,7 mmol) jodmetan. Reaksjonen ble varmet opp til 22 °C og hensatt for omrøring i rundt 16 timer. Dette resulterte i et hvitt bunnfall som ble samlet opp. Faststoffet ble vasket godt med 100 ml vann for å løse opp kaliumsaltene, samlet og vasket på nytt med 50 ml heksan. Det resulterende urene metyl-4-(2-(2,2,2-trifluor-N-metylacetamido)etyl)benzoatet ble anvendt direkte i det neste trinnet.

[0149] En løsning av 0,80 g (5,5 mmol) natriumhydrid (60 % mineraloljedispersjon) løst opp i 20 ml metanol ble fremstilt og tilsatt til en separat løsning av 1,05 g (3,64 mmol) metyl-4-(2-(2,2,2-trifluor-N-metylacetamido)etyl)benzoat løst i 12 ml THF ved 0 °C. Løsningen ble oppvarmet til 22 °C og omrørt i rundt 36 timer. Vann ble tilsatt (100 ml) og løsningen ble surgjort til pH 1 med 1 N HCl. Blandingen ble vasket med DCM (2 x 100 ml) og deretter gjort basisk med 1 N NaOH til pH 8-9. Den vandige løsningen ble ekstrahert med DCM (3 x 100 ml) og de organiske ekstraktene tørket (Na_2SO_4) og fordampet for å gi 2b i form av et hvitt faststoff som ble anvendt uten ytterligere rensing i den etterfølgende transformasjonen.

Eksempel 23.

[0150] 2c: Etyl-4-(2-(metylamino)etyl)benzoat; Til en løsning av 2,72 g (13,5 mmol) 4-(2-aminoetyl)benzoesyrehydroklorid i 67,5 ml, av 1 N NaOH og 30 ml dioksan ble det tilsatt 3,24 g (14,9 mmol) di-tert-butyldikarbonat (BOC_2O) i 10 ml dioksan ved 22 °C. Løsningen ble omrørt i 2 t ved 22 °C og ytterligere 1,66 g (7,61 mmol) BOC_2O ble tilsatt. Etter omrøring i ytterligere 30 minutter ble reaksjonen helt over i 250 ml isvann og blandingen ble surgjort med 1 N HCl til rundt pH 2, ekstrahert med 250 ml etylacetat, tørket (Na_2SO_4) og fordampet for å gi et hvitt

faststoff. Faststoffet ble omkrystallisert fra 50 ml etylacetat for å fjerne overskytende BOC_2O og for å gi 4-(2-(tert-butoksykarbonylamino)etyl)benzoesyre i form av et hvitt faststoff.

5 **[0151]** Til en løsning av 1,96 g (7,39 mmol) 4-(2-(tert-butoksykarbonylamino)etyl)benzoesyre i 25 ml DMF ble det tilsatt 4,43 g (32,1 mmol) kaliumkarbonat og 3,00 ml (37,2 mmol) jodetan ved 0 °C. Blandingen ble varmet opp til 22 °C og omrørt i rundt 16 timer. Reaksjonen ble fortynnet med 20 ml vann og 100 ml mettet NaHCO_3 . Blandingen ble ekstrahert med DCM (3 x 200 ml) og de kombinerte organiske stoffene
10 ble vasket med 100 ml vann, tørket (MgSO_4) og fordampet for å gi etyl-4-(2-(tert-butoksykarbonylamino)etyl)benzoat i form av et klebrig off-white faststoff.

[0152] Fremgangsmåte B Trinn 1: Til en løsning av 1,25 g (4,26 mmol) etyl-4-(2-(tert-butoksykarbonylamino)etyl)benzoat i 40 ml tørr THF under en nitrogenatmosfære ble det dråpevis tilsatt 4,7 ml (4,7 mmol) NaHMDS (1,0 M i THF) ved 0 °C. Etter
15 omrøring i 10 min ble det tilsatt 0,50 ml (5,3 mmol) dimetylsulfat og reaksjonen ble varmet opp til 22 °C og omrørt i rundt 16 t. Reaksjonen ble quenched ved å tilsette 25 ml mettet NaHCO_3 og blandingen ble ekstrahert med DCM (2 x 25 ml). De kombinerte organiske ekstraktene ble tørket (Na_2SO_4) og fordampet, og resten ble rensed ved flashkromatografi på silikagel, under eluering først med heksan og deretter
20 gradvis økende til 10 % etylacetat/heksan for å gi etyl-4-(2-(tert-butoksykarbonyl(metyl)amino)etyl)benzoat i form av en fargeløs olje.

[0153] Fremgangsmåte B Trinn 2: Til en løsning av 0,907 g (2,95 mmol) etyl-4-(2-(tert-butoksykarbonyl(metyl)amino)etyl)benzoat i 10 ml DCM ved 0 °C ble det tilsatt 2,0 ml (26 mmol) trifluoreddiksyre (TFA). Reaksjonen ble oppvarmet til 22 °C og
25 omrørt i 3 t og løsningsmidlene ble deretter fordampet. Resten ble fordelt mellom 100 ml etylacetat og 100 ml 1 N NaOH som hadde blitt mettet med NaCl . Det vandige sjiktet ble tilbakeekstrahert etylacetat (6 x 50 ml) og de kombinerte organiske stoffene ble tørket (Na_2SO_4) og fordampet for å gi 2c i form av en fargeløs olje.

30 **Eksempel 24.**

[0154] 2d: Metyl-3-(2-(metylamino)etyl)benzoat; Til en løsning av 5,71 g (24,9 mmol) metyl-3-brommetylbenzoat i 36 ml metanol ble det tilsatt 2,11 g (32,4 mmol) kaliumcyanid. Blandingen ble refluksert i rundt 16 t, avkjølt til 22 °C og filtrert. Filtratet ble fordampet og resten ble rensed ved flashkromatografi på silikagel,
35 eluering først med heksan og deretter gradvis økende til 15 % etylacetat/heksan for å gi metyl-3-(cyanometyl)benzoat.

[0155] Til en løsning av 1,31 g (7,48 mmol) av metyl-3-(cyanometyl)benzoat i 31 ml THF omrørt ved -10 °C, ble det langsomt tilsatt 710 ml (18,7 mmol) natriumborhydrid etterfulgt av 1,44 ml (18,7 mmol) trifluoreddiksyre. Blandingen ble varmet opp til

22 °C og omrørt i rundt 16 timer. Rundt 100 ml vann ble forsiktig tilsatt til blandingen (gassutvikling). Blandingen ble ekstrahert med etylacetat (5 x 50 ml). Den organiske fasen ble vasket med saltløsning, tørket (Na_2SO_4), filtrert og fordampet for å gi metyl-3-(2-aminoetyl)benzoat som ble anvendt i det neste trinnet uren rensing.

- 5 **Fremgangsmåte C:** Til 5,12 g (28,6 mmol) metyl-3-(2-aminoetyl)benzoat i 71 ml tetrahydrofuran (THF) ble det tilsatt 7,48 g (34,3 mmol) BOC_2O . Blandingen ble omrørt i rundt 16 t ved 22 °C og 100 ml vann ble tilsatt. Blandingen ble ekstrahert med etylacetat (2 x 100 ml) og den organiske fasen ble vasket med saltløsning, tørket (Na_2SO_4) og fordampet. Resten ble renses ved flashkromatografi på silikagel, eluering
10 først med heksan og deretter gradvis økende til 20 % etylacetat/heksan for å gi metyl-3-(2-(tert-butoksykarbonylamino)etyl)benzoat som ble ytterligere omdannet til 2d på en måte som er analog med fremgangsmåte B.

Eksempel 25.

- 15 **[0156] 2e: Etyl-3-(2-(metylamino)etyl)benzoat;** Til en løsning av 1,90 g (10,6 mmol) metyl-3-(2-aminoetyl)benzoat i 106 ml av 1 N NaOH og 50 ml dioksan ble det tilsatt 3,47 g (15,9 mmol) BOC_2O i 10 ml dioksan ved 22 °C. Løsningen ble omrørt i 2 t ved 22 °C og deretter surgjort til pH 2 ved tilsetning av 1 N HCl. Den vandige/organiske blandingen ble mettet ved omrøring med fast NaCl, og deretter
20 ekstrahert med DCM (5 x 100 ml). De kombinerte organiske ekstraktene ble tørket (Na_2SO_4) og fordampet for å gi 3-(2-(tert-butoksykarbonylamino)etyl)benzosyre i form av et skumaktig hvitt faststoff som ble anvendt etterpå uten rensing.
[0157] Transformasjon av 3-(2-(tert-butoksykarbonylamino)etyl)benzosyre til etyl-3-(2-(tert-butoksykarbonylamino)etyl)benzoat med jodetan og kaliumkarbonat ble utført
25 på en måte analog med den som er beskrevet i eksempel 23.
[0158] Transformasjon av 3-(2-(tert-butoksykarbonylamino)etyl)benzoat til 2e ble utført på en måte analog med den som er beskrevet i fremgangsmåte B.

Eksempel 26.

- 30 **[0159] 2f: Isopropyl-3-(2-(metylamino)etyl)benzoat;** Transformasjon av 3-(2-(tert-butoksykarbonylamino)etyl)benzosyre til isopropyl 3-(2-(tert-butoksykarbonylamino)etyl)benzoat ble utført med 2-jodpropan og kaliumkarbonat på en måte analog med den som er beskrevet i eksempel 23.
[0160] Transformasjon av isopropyl 3-(2-(tert-butoksykarbonylamino)etyl)benzoat til
35 2f ble utført på en måte analog med den som er beskrevet i fremgangsmåte B.

Eksempel 27.

[0161] 2g: Propyl-3-(2-(metylamino)etyl)benzoat; Til en løsning av 0,580 g (1,98 mmol) metyl-3-(2-(tert-butoksykarbonyl(metyl)amino)etyl)benzoat i 5 ml

dioksan ble det tilsatt 10 ml 1 N NaOH. Blandingen ble omrørt ved 22 °C i 2 t og deretter surgjort til ca. pH 1 med 1 N HCl. Blandingen ble deretter ekstrahert med DCM (4 x 25 ml), tørket (Na₂SO₄) og fordampet for å gi 3-(2-(*tert*-butoksykarbonyl(metyl)amino)etyl)benzoesyre i form av et skumaktig hvitt faststoff som ble anvendt etterpå uten rensing.

[0162] Transformasjon av 3-(2-(*tert*-butoksykarbonyl(metyl)amino)etyl)benzoesyre til propyl-3-(2-(*tert*-butoksykarbonyl(metyl)amino)etyl)benzoat ble utført med 1-jodpropan og kaliumkarbonat på en måte analog med den som er beskrevet i eksempel 23.

[0163] Transformasjon av propyl-3-(2-(*tert*-butoksykarbonyl(metyl)amino)etyl)-benzoat til 2g ble utført på en måte analog med den som er beskrevet i fremgangsmåte B Trinn 2.

Eksempel 28.

[0164] 2h: Metyl-2-metoksy-5-(2-(metylamino)etyl)benzoat; Til en løsning av 1,01 g (6,09 mmol) 5-formyl-2-hydroksybenzoesyre i 25 ml aceton ble det tilsatt 4,25 g (30,5 mmol) kaliumkarbonat og 1,15 ml (18,3 mmol) jodmetan. Blandingen ble varmet opp til reflux i rundt 16 t, avkjølt til 22 °C og filtrert. Det samlede faststoffet ble vasket med aceton. Filtratene ble kombinert, fordampet og resten ble rensert ved flashkromatografi på silikagel, eluering med en blanding av heksan og etylacetat for å gi metyl-5-formyl-2-metoksybenzoat i form av et off-white faststoff.

[0165] Til en løsning av 0,609 g (3,66 mmol) 5-formyl-2-metoksybenzoat i 10 ml eddiksyre ved 22 °C ble det tilsatt 2,2 ml (22 mmol) *n*-butylamin etterfulgt av 0,337 ml (5,50 mmol) nitrometan. Blandingen ble varmet opp til reflux i rundt 3 t, avkjølt til 22 °C og helt i 250 ml vann. Dette resulterte i et gult bunnfall som løste seg opp når blandingen ble ekstrahert med 200 ml etylacetat. Det organiske sjiktet ble vasket med mettet NaHCO₃ (2 x 100 ml), tørket (Na₂SO₄) og fordampet. Resten ble rensert ved flashkromatografi på silikagel, eluering med en blanding av heksan og etylacetat for å gi metyl-2-metoksy-5-(2-nitrovinyl)benzoat.

[0166] Til en løsning av 0,429 g (1,81 mmol) 2-metoksy-5-(2-nitrovinyl)benzoat i 18 ml metanol ble det tilsatt 0,75 ml 12 N HCl etterfulgt av 50 mg 10 % palladium på karbon. Blandingen ble omrørt i 3 t under en ballonghydrogenatmosfære, deretter avgasset med nitrogen og filtrert. Fordampingen ga metyl-5-(2-aminoetyl)-2-metoksybenzoathydroklorid i form av en klebrig olje.

[0167] Transformasjon av metyl-5-(2-aminoetyl)-2-metoksybenzoat til 2h ble utført på en måte analog med den som er beskrevet i fremgangsmåte C og fremgangsmåte B.

Eksempel 29.**2i: Dimetyl-5-(2-(metylamino)etyl)isofthalat;**

[0168] Til en løsning av 3,15 g (14,1 mmol) dimetyl-5-(hydroksymetyl)isofthalat (fremstilt som beskrevet i Dimick et al., J. Am Chem. Soc. (1999) 121, nr. 44, 10286-10296) i 60 ml DCM ble det tilsatt 7,34 g (84,4 mmol) MnO₂. Blandingen ble omrørt ved reflux i rundt 16 t og ytterligere 3,5 g MnO₂ ble tilsatt. Reflukseringen ble fortsatt i ytterligere 6 timer, og blandingen ble avkjølt, filtrert gjennom celitt og fordampet for å gi dimetyl-5-formylisofthalat i form av et hvitt faststoff som ble anvendt senere uten rensing.

[0169] Til en løsning av 2,45 g (11,0 mmol) dimetyl-5-formylisofthalat i 30 ml metanol ble det tilsatt 1,48 ml (27,6 mmol) nitrometan og 1,53 ml (11,0 mmol) trietylamin (TEA). Løsningen ble omrørt ved 22 °C i rundt 16 t, fordampet og deretter kofordampet med xylener. Resten ble rensset ved flashkromatografi på silikagel, eluering først 5 % etylacetat/heksan og deretter gradvis økende til 20 % etylacetat/heksan som ga dimetyl-5-(1-hydroksy-2-nitroetyl)isofthalat i form av et faststoff.

[0170] Til en løsning av 2,29 g (8,09 mmol) dimetyl-5-(1-hydroksy-2-nitroetyl)isofthalat i 50 ml DCM og 10 ml eddiksyreanhydrid ved 22 °C ble det tilsatt 100 mg 4-dimetylaminopyridin. Løsningen ble omrørt ved 22 °C i 1,5 t, fordampet og deretter kofordampet med xylener (materialet mørknet lett). Resten ble fordelt mellom 100 ml DCM og 50 ml 1 N HCl. Det organiske sjiktet ble vasket med vann (50 ml), mettet NaHCO₃, tørket (Na₂SO₄) og fordampet. Den resulterende resten ble rensset ved flashkromatografi på silikagel, eluering med DCM for å gi dimetyl-5-(2-nitrovinyl)-isofthalat i form av et lett gult faststoff.

[0171] Til en løsning av 365 g (1,38 mmol) dimetyl-5-(2-nitrovinyl)isofthalat i 15 ml metanol og 0,46 ml 12 N HCl ble det tilsatt 80 mg 10 % palladium på karbon. Blandingen ble omrørt under en hydrogenballongatmofære i 7 t, deretter filtrert gjennom celitt og fordampet for å gi dimetyl-5-(2-aminoetyl)isofthalathydroklorid i form av et hvitt faststoff som ble anvendt som sådan umiddelbart i det neste trinnet.

[0172] Transformasjon av dimetyl-5-(2-aminoetyl)isofthalathydroklorid til 2i ble utført på en måte analog fremgangsmåte C (ved hjelp av DMF i stedet for THF og tilsetning av TEA) etterfulgt av fremgangsmåte B.

Eksempel 30.**2j: Metyl-2-(4-(2-(metylamino)etyl)fenoksy)acetat;**

[0173] Fremgangsmåte D: Til en løsning av 1,00 g (5,75 mmol) 4-(2-aminoetyl)fenol i 5 ml dioksan ved 22 °C ble det tilsatt 2 ml 1 N NaOH etterfulgt av 1,88 g (8,62 mmol) BOC₂O løst opp i 2 ml dioksan. Blandingen ble omrørt ved 22 °C i 2 t og deretter nøytralisert ved tilsetning av 25 ml mettet NaHCO₃ som resulterte i en pH på

rundt 7,5-8. Det vandige sjiktet ble separert og ekstrahert med DCM (3 x 50 ml). De organiske stoffene ble kombinert, tørket (Na_2SO_4) og fordampet. Resten ble rensset ved flashkromatografi på silikagel, eluering med en blanding av heksan og etylacetat for å gi *tert*-butyl-4-hydroksyfenetylkarbamat i form av en fargeløs olje.

5 **[0174] Fremgangsmåte E:** Til en løsning av 1,11 g (4,70 mmol) *tert*-butyl-4-hydroksyfenetylkarbamat i 20 ml DMF ved 22 °C ble det tilsatt 1,3 g (9,4 mmol) kaliumkarbonat og 0,700 ml (5,87 mmol) benzylbromid. Blandingen ble omrørt i rundt 16 t ved 22 °C, fortynnet med 100 ml vann og ekstrahert med etylacetat (3 x 75 ml). De organiske stoffene ble kombinert, vasket med 10,0 ml 1 N HCl, tørket (Na_2SO_4) og
10 fordampet. Resten ble rensset ved flashkromatografi på silikagel, eluering med en blanding av heksan og etylacetat for å gi *tert*-butyl-4-(benzyloksy)fenetylkarbamat i form av en olje som senere størknet under vakuum. Transformasjon av *tert*-butyl-4-(benzyloksy)fenetylkarbamat til *tert*-butyl-4-(benzyloksy)fenetyl(metyl)karbamat ble utført på en måte analog med fremgangsmåte B Trinn 1.

15 **[0175]** Til en løsning av 1,13 g (3,32 mmol) *tert*-butyl-4-(benzyloksy)fenetyl(metyl)karbamat i 15 ml metanol ble det tilsatt 35 mg 10 % palladium på karbon. Reaksjonen ble omrørt under en hydrogenballongatmofære i 6 t, filtrert gjennom celitt og fordampet for å gi *tert*-butyl-4-hydroksyfenetyl(metyl)karbamat i form av en fargeløs olje som deretter ble anvendt uten rensing.

20 **[0176]** Transformasjon av *tert*-butyl-4-hydroksyfenetyl(metyl)karbamat til 2j ble utført på en måte analog med fremgangsmåte E (ved hjelp av metyl-2-bromacetat i stedet for benzylbromid og aceton i stedet for DMF) etterfulgt av fremgangsmåte B Trinn 2.

25 Eksempel 31.

[0177] 2k: **Etyl-2-(4-(2-(metylamino)etyl)fenoksy)acetat;** Transformasjon av *tert*-butyl-4-hydroksyfenetyl(metyl)karbamat til 2k ble utført på en måte analog med fremgangsmåte E (ved hjelp av etyl-2-bromacetat i stedet for benzylbromid og aceton i stedet for DMF) etterfulgt av fremgangsmåte B Trinn 2.

30 Eksempel 32.

[0178] 21: Metyl-2-(3-(2-(metylamino)etyl)fenoksy)acetat; Transformasjon av 2-(3-metoksyfenyl)etanamin til *tert*-butyl-3-metoksyfenetyl(metyl)karbamat ble utført på en måte analog med fremgangsmåte D ved fremgangsmåte B Trinn 1.

35 **[0179]** En løsning av 3,16 g (11,9 mmol) *tert*-butyl-3-metoksyfenetyl(metyl)karbamat i 10 ml 48 % vandig HBr ble fremstilt og oppvarmet til 110 °C i rundt 16 t. Løsningen ble avkjølt til 0 °C og nøytralisert forsiktig til lett basisk pH med 10 N NaOH. Til den avkjølte blandingen ble det tilsatt 3,90 g (17,8 mmol) BOC_2O i 10 ml dioksan. Reaksjonen ble varmet opp til 22 °C, omrørt i 2 timer og 1 N HCl ble tilsatt forsiktig

for å justere til rundt pH 7. Blandingen ble fordelt mellom 100 ml mettet NaHCO_3 og etylacetat. Det organiske sjiktet ble tørket (Na_2SO_4) og fordampet. Resten ble rensset ved flashkromatografi på silikagel, eluering med en blanding av heksan og etylacetat for å gi *tert*-butyl-3-hydroksyfenetyl(metyl)karbamat.

- 5 **[0180]** Transformasjon av *tert*-butyl-3-hydroksyfenetyl(metyl)karbamat til 21 ble utført på en måte analog med fremgangsmåte E (ved hjelp av metyl-2-bromacetat i stedet for benzylbromid og aceton i stedet for DMF) etterfulgt av fremgangsmåte B Trinn 2.

10 **Eksempel 33.**

- [0181] 2m: Butyl-3-(2-(metylamino)etyl)benzoat;** Transformasjon av 3-(2-(*tert*-butoksykarbonyl(metyl)amino)etyl)benzosyre til butyl-3-(2-(*tert*-butoksykarbonyl(metyl)amino)etyl)benzoat ble utført med 1-jodpropan og kaliumkarbonat på en måte analog med den som er beskrevet i eksempel 23. Transformasjon av butyl-3-(2-(*tert*-butoksykarbonyl(metyl)amino)etyl)benzoat til 2m ble utført på en måte analog med
15 den som er beskrevet i fremgangsmåte B Trinn 2.

Eksempel 34.

- [0182] 2n: 2-metoksyetyl-3-(2-(metylamino)etyl)benzoat;** Transformasjon av 3-(2-(*tert*-butoksykarbonyl(metyl)amino)etyl)benzosyre til 2-metoksyetyl-3-(2-(*tert*-butoksykarbonyl(metyl)amino)etyl)benzoat ble utført med 1-brom-2-metoksyetan og kaliumkarbonat på en måte analog med den som er beskrevet i eksempel 23.
20 **[0183]** Transformasjon av 2-metoksyetyl-3-(2-(*tert*-butoksykarbonyl(metyl)amino)etyl)benzoat til 2n ble utført på en måte analog med den som er beskrevet i
25 fremgangsmåte B Trinn 2.

Eksempel 35

2o: Metyl-2-(3-(2-(metylamino)etyl)fenyl)acetat

- [0184]** Omdannelse av 2-(3-bromfenyl)etanamin til *tert*-butyl-3-bromfenetyl(metyl)karbamat ble utført på en måte analog med fremgangsmåte C etterfulgt av fremgangsmåte B, Trinn 1.
30

- [0185]** Til en løsning av 200 mg (1,51 mmol) dimetylmalonat i 4 ml dioksan ved 22 °C ble det tilsatt 61,0 mg (1,53 mmol) natriumhydrid (60 % dispersjon i mineralolje). Etter at blandingen ble omrørt i 10 minutter, ble 61 µl (0,06 mmol) tri-*tert*-butylfosfin (1 M i toluen), 17,4 mg (0,030 mmol) bis(dibenzylidenaceton)palladium(0) og 333 mg
35 (1,06 mmol) *tert*-butyl-3-bromfenetyl(metyl)karbamat tilsatt sekvensielt og blandingen oppvarmet til reflux i rundt 16 t under nitrogen. Etter avkjøling til 22 °C, ble løsningsmidlet fordampet og resten fordelt mellom mettet NH_4Cl og etylacetat. Det organiske sjiktet ble vasket med saltløsning, tørket (Na_2SO_4), filtrert og fordampet for å

gi dimetyl-2-(3-(2-(*tert*-butoksykarbonyl(metyl)amino)etyl)fenyl)malonat som ble anvendt direkte i det neste trinnet uten ytterligere rensing.

[0186] Til 429 µl (10,6 mmol) metanol ble det sakte tilsatt 85 mg (2,1 mmol) natriumhydrid (60 % dispersjon i mineralolje). Denne blandingen ble deretter tilsatt til en separat løsning av 387 mg (1,06 mmol) dimetyl-2-(3-(2-(*tert*-butoksykarbonyl(metyl)amino)etyl)fenyl)malonat i 5 ml tetrahydrofuran. Den resulterende løsningen ble refluxert i 2 timer og deretter avkjølt til 22 °C. Ytterligere 85 mg NaH i 429 ml metanol ble tilsatt, og løsningen ble igjen oppvarmet til reflux i rundt 16 timer.

Løsningsmidlet ble fordampet og resten fordelt mellom mettet NH₄Cl og etylacetat.

Det organiske sjiktet ble vasket med saltløsning, tørket (Na₂SO₄), filtrert og fordampet. Resten ble rensset ved flashkromatografi på silikagel, eluering først med heksan og deretter gradvis økende til 15 % etylacetat/heksan for å gi metyl-2-(3-(2-(*tert*-butoksykarbonyl(metyl)amino)etyl)fenyl)acetat.

[0187] Omdannelse av 2-(3-(2-(*tert*-butoksykarbonyl(metyl)amino)etyl)fenyl)acetat til 2o ble utført på en måte analog med fremgangsmåte B, **Trinn 2**.

Fremstilling av forbindelser med formel 1 eksemplifisert i denne oppfinnelsen:

[0188] Fremstilling av forbindelser med formel 1 eksemplifisert i denne oppfinnelsen ble utført ved hjelp av den generelle prosedyren i fremgangsmåte F. Tilstandene i fremgangsmåte F er egnet for syntese av forbindelsene beskrevet i eksemplene nedenfor. I noen tilfeller ble reaksjonen gjennomført uten fordampning av THF eller andre egnede ikke-reaktive organiske løsningsmidler ble anvendt i stedet. I noen tilfeller ble noen få krystaller av natriumjodid tilsatt for å bidra til å akselerere reaksjonen, eller en base, som f.eks. DIEA ble tilsatt. Disse variasjonene endret ikke signifikant resultatet av den generelle prosedyren.

Eksempel 36.

Etyl-4-(2-((4-cyano-4-(3,4-dimetoksyfenyl)-5-metylheksyl)(metyl)amino)etyl)-benzoat (3r)

[0189] Fremgangsmåte F: En løsning av 0,326 g (0,961 mmol) 1f i 1 ml THF og en separat løsning av 0,292 g (1,41 mmol) 2c i 1 ml THF ble kombinert. Den resulterende løsningen ble oppvarmet i et 90 °C oljebad, og THF ble fordampet under en langsom strømming av nitrogen. Den resulterende blandingen ble omrørt ved 85 °C i 18 t, avkjølt til 22 °C og fordelt mellom mettet NaHCO₃ og etylacetat. Det organiske sjiktet ble tørket (Na₂SO₄) og fordampet, og resten ble rensset ved flashkromatografi på silikagel, under eluering først med DCM og deretter gradvis økende til 2 % metanol/DCM for å gi 3r i form av en fargeløs olje; MS funnet M+H = 467. Oksalatsaltet av 3r ble rekrystallisert fra etylacetat; smp. 111-112 °C.

[0190] Med mindre annet er angitt ble de følgende eksemplene fremstilt ved prosedyrer analoge med fremgangsmåte F:

Eksempel 37.

5 **[0191] 3a: Dimetyl-2-(3-((3,4-dimetoksyfenetyl)(metyl)amino)propyl)-2-(3,4-dimetoksyfenyl)malonat;** omsetning av 1a med 2a ga 3a. MS funnet M+H = 504. Oksalatsaltet av 3a ble rekrystallisert fra etylacetat; smp. 165-166 °C.

Eksempel 38.

10 **[0192] 3b: Metyl-5-((3,4-dimetoksyfenetyl)(metyl)amino)-2-(3,4-dimetoksyfenyl)-pentanoat;** Til en løsning av 0,349 g (0,694 mmol) av 3a i 20 ml THF ved 22 °C ble det tilsatt 0,281 ml (6,94 mmol) metanol etterfulgt av 56 mg (1,39 mmol) NaH (60 % dispersjon i mineralolje). Reaksjonen ble refluxert i 1 t, avkjølt til 22 °C og fortynnet med 100 ml DCM. Blandingen ble vasket med 50 ml mettet NaHCO₃,
15 50 ml vann, tørket og fordampet for å gi en olje. Oljen ble rensert ved flashkromatografi på silikagel, under eluering først med 2 % metanol/DCM og deretter gradvis økende til 4 % metanol/DCM for å gi 3b i form av en fargeløs olje; MS funnet M+H = 446. Oksalatsaltet av 3r ble rekrystallisert fra etylacetat; smp. 112-113,5 °C.

20 **Eksempel 39.**

[0193] 3c: Metyl-2-cyano-5-((3,4-dimetoksyfenetyl)(metyl)amino)-2-(3,4-dimetoksyfenyl)pentanoat; omsetning av 1b med 2a ga 3c. MS funnet M+H = 471. Oksalatsaltet av 3c ble rekrystallisert fra etylacetat; smp. 129-130 °C.

25 **Eksempel 40.**

[0194] 3d: Etyl-2-cyano-5-((3,4-dimetoksyfenetyl)(metyl)amino)-2-(3,4-dimetoksyfenyl)pentanoat; omsetning av 1c med 2a ga 3d. MS funnet M+H = 485. Oksalatsaltet av 3d ble rekrystallisert fra etylacetat; smp. 77-78 °C.

30 **Eksempel 41.**

[0195] 3e: Isopropyl-2-cyano-5-((3,4-dimetoksyfenetyl)(metyl)amino)-2-(3,4-dimetoksyfenyl)pentanoat; omsetning av 1d med 2a ga 3e. MS funnet M+H = 499. Oksalatsaltet av 3e ble rekrystallisert fra etylacetat; smp. 66-67 °C.

35 **Eksempel 42.**

[0196] 3f: Metyl-5-((3,4-dimetoksyfenetyl)(metyl)amino)-2-(3,4-dimetoksyfenyl)-2-isopropylpentanoat; omsetning av 1e med 2a ga 3f. MS funnet M+H = 488. Oksalatsaltet av 3f ble rekrystallisert fra etylacetat; smp. 158-159 °C.

Eksempel 43.

[0197] 3g: Metyl-4-(2-((4-cyano-4-(3,4-dimetoksyfenyl)-5-metylheksyl)(metyl-amino)etyl)benzoat; omsetning av 1f med 2b ga 3g. MS funnet $M+H = 453$.

Oksalatsaltet av 3g ble rekrystallisert fra etylacetat; smp. 130-131 °C.

5

Eksempel 44.

[0198] 3h: Metyl-4-(2-((4-(3,4-dimetoksyfenyl)-4-(metoksykarbonyl)-5-metylheksyl)(metyl)amino)etyl)benzoat; omsetning av 1e med 2b ga 3f. MS funnet $M+H = 486$. Oksalatsaltet av 3h ble rekrystallisert fra etylacetat; smp. 129-131 °C.

10

Eksempel 45.

[0199] 3i: Metyl-4-(2-((4-cyano-4-(3,4-dimetoksyfenyl)-5-metoksy-5-okso-pentyl)(metyl)amino)etyl)benzoat; omsetning av 1b med 2b ga 3i. MS funnet $M+H = 469$. Oksalatsaltet av 3i ble rekrystallisert fra etylacetat; smp. 80-83 °C.

15

Eksempel 46.

[0200] 3j: 1-etyl-3-metyl-2-(3-((3,4-dimetoksyfenetyl)(metyl)amino)propyl)-2-(3,4-dimetoksyfenyl)malonat; omsetning av 1g med 2a ga 3j. MS funnet $M+H = 518$. Oksalatsaltet av 3j ble rekrystallisert fra isopropanol/eter; smp. 146-149 °C.

20

Eksempel 47.

[0201] 3k: Dietyl-2-(3-((3,4-dimetoksyfenetyl)(metyl)amino)propyl)-2-(3,4-dimetoksyfenyl)malonat; omsetning av 1h med 2a ga 3k. MS funnet $M+H = 532$. Oksalatsaltet av 3k ble rekrystallisert fra etylacetat/eter; smp. 101-104 °C.

25

Eksempel 48.

[0202] 3l: 1-tert-butyl-3-metyl-2-(3-((3,4-dimetoksyfenetyl)(metyl)amino)propyl)-2-(3,4-dimetoksyfenyl)malonat; omsetning av 1i med 2a ga 3a. MS funnet $M+H = 546$. Oksalatsaltet av 3k ble rekrystallisert fra etylacetat/heksan; smp. 161-163 °C.

30

Eksempel 49.

[0203] 3m: 1-isopropyl-3-metyl-2-(3-((3,4-dimetoksyfenetyl)(metyl)amino)-propyl)-2-(3,4-dimetoksyfenyl)malonat; omsetning av 1j med 2a ga 3m. MS funnet $M+H = 532$. Oksalatsaltet av 3m ble rekrystallisert fra metanol/eter; smp. 157-159 °C.

35

Eksempel 50.

[0204] 3n: Etyl-4-(2-((4-cyano-4-(3,4-dimetoksyfenyl)-5-metoksy-5-okso-pentyl)(metyl)amino)etyl)benzoat; omsetning av 1b med 2c ga 3n. MS funnet M+H = 483. Oksalatsaltet av 3n ble rekrystallisert fra etylacetat; smp. 88-89 °C.

5

Eksempel 51.

[0205] 3o: Metyl-3-(2-((4-cyano-4-(3,4-dimetoksyfenyl)-5-metylheksyl)(metyl)-amino)etyl)benzoat; omsetning av 1f med 2d ga 3o. MS funnet M+H = 453. Oksalatsaltet av 3o ble rekrystallisert fra etylacetat; smp. 135-136 °C.

10

Eksempel 52.

[0206] 3p: Metyl-4-(2-((4-cyano-4-(3,4-dimetoksyfenyl)-5-etoksy-5-okso-pentyl)(metyl)amino)etyl)benzoat; omsetning av 1c med 2b ga 3p. MS funnet M+H = 483. Oksalatsaltet av 3p ble rekrystallisert fra etylacetat; smp. 75-77 °C.

15

Eksempel 53.

[0207] 3q: Etyl-4-(2-((4-cyano-4-(3,4-dimetoksyfenyl)-5-etoksy-5-okso-pentyl)(metyl)amino)etyl)benzoat; omsetning av 1c med 2c ga 3q. MS funnet M+H = 497. Oksalatsaltet av 3q ble rekrystallisert fra etylacetat; smp. 83-84 °C.

20

Eksempel 54.

[0208] 3r: Etyl-4-(2-((4-cyano-4-(3,4-dimetoksyfenyl)-5-metylheksyl)(metyl)-amino)etyl)benzoat; omsetning av 1f med 2c ga 3r. MS funnet M+H = 467. Oksalatsaltet av 3r ble rekrystallisert fra etylacetat; smp. 111-112 °C.

25

Eksempel 55.

[0209] 3s: Metyl-5-((3,4-dimetoksyfenetyl)(metyl)amino)-2-(3,4-dimetoksyfenyl)-2-metylpentanoat; omsetning av 1k med 2a ga 3s. MS funnet M+H = 460. Oksalatsaltet av 3s ble rekrystallisert fra etylacetat; smp. 88-89 °C.

30

Eksempel 56.

[0210] 3t: Metyl-3-(2-((4-cyano-4-(3,4-dimetoksyfenyl)-5-metoksy-5-okso-pentyl)(metyl)amino)etyl)benzoat; omsetning av 1b med 2d ga 3t. MS funnet M+H = 469. Oksalatsaltet av 3t ble rekrystallisert fra etylacetat; smp. 94-95 °C.

35

Eksempel 57.

[0211] 3u: Metyl-3-(2-((4-cyano-4-(3,4-dimetoksyfenyl)-5-etoksy-5-okso-pentyl)(metyl)amino)etyl)benzoat; omsetning av 1c med 2d ga 3u. MS funnet M+H = 483. Oksalatsaltet av 3u ble rekrystallisert fra etylacetat; smp. 89-91 °C.

Eksempel 58.

[0212] 3v: Etyl-5-((3,4-dimetoksyfenetyl)(metyl)amino)-2-(3,4-dimetoksyfenyl)-2-metylpentanoat; omsetning av 11 med 2a ga 3v. MS funnet M+H = 474. Oksalatsaltet av 3v ble rekrySTALLISERT fra etylacetat; smp. 118-121 °C.

5

Eksempel 59.

[0213] 3w: Metyl-4-(2-((4-(3,4-dimetoksyfenyl)-4-(metoksykarbonyl)-5-metylheksyl)(metyl)amino)etyl)benzoat; omsetning av 1e med 2c ga 3w. MS funnet M+H = 500. Oksalatsaltet av 3w ble rekrySTALLISERT fra etylacetat; smp. 121-123 °C.

10

Eksempel 60.

[0214] 3x: Metyl-S-((3,4-dimetoksyfenetyl)(metyl)amino)-2-(3,4-dimetoksyfenyl)-2-etylpentanoat; omsetning av 1m med 2a ga 3x. MS funnet M+H = 474. Oksalatsaltet av 3x ble rekrySTALLISERT fra metanol/etylacetat; smp. 148-150 °C.

15

Eksempel 61.

[0215] 3y: Metyl-4-(3-cyano-6-((3,4-dimetoksyfenetyl)(metyl)amino)-2-metylheksan-3-yl)benzoat; omsetning av 1n med 2a ga 3y. MS funnet M+H = 453. Oksalatsaltet av 3y ble rekrySTALLISERT fra metanol/eter; smp. 179-182 °C.

20

Eksempel 62.

[0216] 3z: Etyl-3-(2-((4-cyano-4-(3,4-dimetoksyfenyl)-5-metylheksyl)(metyl)amino)etyl)benzoat; omsetning av 1f med 2e ga 3z. MS funnet M+H = 467. Oksalatsaltet av 3z ble rekrySTALLISERT fra etylacetat; smp. 128-129 °C.

25

Eksempel 63.

[0217] 3aa: Etyl-5-((3,4-dimetoksyfenetyl)(metyl)amino)-2-(3,4-dimetoksyfenyl)-2-etylpentanoat; omsetning av 1o med 2a ga 3aa. MS funnet M+H = 488. Oksalatsaltet av 3aa ble rekrySTALLISERT fra metanol/etylacetat; smp. 122-124 °C.

30

Eksempel 64.

[0218] 3ab: Isopropyl-5-((3,4-dimetoksyfenetyl)(metyl)amino)-2-(3,4-dimetoksyfenyl)-2-metylpentanoat; omsetning av 1p med 2a ga 3ab. MS funnet M+H = 488. Oksalatsaltet av 3ab ble rekrySTALLISERT fra metanol/etylacetat; smp. 85-87 °C.

35

Eksempel 65.

[0219] 3ac: Metyl-4-(2-cyano-5-((3,4-dimetoksyfenetyl)(metyl)amino)-1-metoksy-1-oksopentan-2-yl)benzoat; omsetning av 1q med 2a ga 3ac. MS funnet M+H = 469. Oksalatsaltet av 3ab ble rekrySTALLISERT fra metanol/eter; smp. 133-136 °C.

Eksempel 66.

[0220] 3ad: Metyl-3-(3-cyano-6-((3,4-dimetoksyfenetyl)(metyl)amino)-2-metylheksan-3-yl)benzoat; omsetning av 1r med 2a ga 3ad. MS funnet M+H = 453. Oksalatsaltet av 3ad ble rekrystallisert fra metanol/eter; smp. 158-159 °C.

5

Eksempel 67.

[0221] 3ae: Isopropyl-3-(2-((4-cyano-4-(3,4-dimetoksyfenyl)-5-metylheksyl)-(metyl)amino)etyl)benzoat; omsetning av 1f med 2f ga 3ae. MS funnet M+H = 481. Oksalatsaltet av 3ae ble rekrystallisert fra etylacetat; smp. 130-132 °C.

10

Eksempel 68.

[0222] 3af: Propyl-3-(2-((4-cyano-4-(3,4-dimetoksyfenyl)-5-metylheksyl)-(metyl)amino)etyl)benzoat; omsetning av 1f med 2g ga 3af. MS funnet M+H = 481. Oksalatsaltet av 3af ble rekrystallisert fra etylacetat; smp. 110-114 °C.

15

Eksempel 69.

[0223] 3ag: Metyl-5-(2-((4-cyano-4-(3,4-dimetoksyfenyl)-5-metylheksyl)(metyl)amino)etyl)-2-metoksybenzoat; omsetning av 1f med 2h ga 3ag. MS funnet M+H = 483. Oksalatsaltet av 3ag ble rekrystallisert fra etylacetat; smp. 76-81 °C.

20

Eksempel 70.

[0224] 3ah: Metyl-3-(2-cyano-5-((3,4-dimetoksyfenetyl)(metyl)amino)-1-metoksy-1-okso-pentan-2-yl)benzoat; omsetning av 1s med 2a ga 3ah. MS funnet M+H = 469. Oksalatsaltet av 3ah ble rekrystallisert fra metanol/eter; smp. 132-139 °C.

25

Eksempel 71.

[0225] 3ai: Dimetyl-5-(2-((4-cyano-4-(3,4-dimetoksyfenyl)-5-metylheksyl)(metyl)amino)etyl)isofthalat; omsetning av 1f med 2i ga 3ai. MS funnet M+H = 511. Oksalatsaltet av 3ai ble rekrystallisert fra heksan/etylacetat; smp. 100-103 °C.

30

Eksempel 72.

[0226] 3aj: Metyl-3-(2-((4-(3,4-dimetoksyfenyl)-4-(metoksykarbonyl)-5-metylheksyl)(metyl)amino)etyl)benzoat; omsetning av 1e med 2d ga 3aj. MS funnet M+H = 486. Oksalatsaltet av 3aj ble rekrystallisert fra etylacetat; smp. 87-90 °C.

35

Eksempel 73.

[0227] 3ak: Metyl-2-(4-(2-((4-cyano-4-(3,4-dimetoksyfenyl)-5-metylheksyl)-(metyl)amino)etyl)fenoksy)acetat; omsetning av 1f med 2j ga 3ak.

MS funnet M+H = 483. Oksalatsaltet av 3ak ble rekrystallisert fra metylacetat.

5

Eksempel 74.

[0228] 3al: Etyl-2-(4-(2-((4-cyano-4-(3,4-dimetoksyfenyl)-5-metylheksyl)-(metyl)amino)etyl)fenoksy)acetat; omsetning av 1f med 2k ga 3al.

MS funnet M+H = 497. Oksalatsaltet av 3al ble rekrystallisert fra etylacetat.

10

Eksempel 75.

[0229] 3am: Metyl-3-(3-cyano-6-((4-(metoksykarbonyl)fenetyl)(metyl)amino)-2-metylheksan-3-yl)benzoat; omsetning av 1r med 2b ga 3am. MS funnet M+H = 451. Oksalatsaltet av 3am ble rekrystallisert fra metanol/eter; smp. 108-112 °C.

15

Eksempel 76.

[0230] 3an: Etyl-4-(3-cyano-6-((3,4-dimetoksyfenetyl)(metyl)amino)-2-metylheksan-3-yl)benzoat; omsetning av 1t med 2a ga 3an. MS funnet M+H = 467. Oksalatsaltet av 3an ble rekrystallisert fra metanol/eter; smp. 159-163 °C.

20

Eksempel 77.

[0231] 3ao: Isopropyl-4-(3-cyano-6-((3,4-dimetoksyfenetyl)(metyl)amino)-2-metylheksan-3-yl)benzoat; omsetning av 1u med 2a ga 3ao. MS funnet M+H = 481. Oksalatsaltet av 3ao ble rekrystallisert fra metanol/eter; smp. 165-167 °C.

25

Eksempel 78.

[0232] 3ap: Metyl-3-(2-((4-cyano-4-(3-(metoksykarbonyl)fenyl)-5-metylheksyl)-(metyl)amino)etyl)benzoat; omsetning av 1r med 2d ga 3ap. MS funnet M+H = 451. Oksalatsaltet av 3ap ble rekrystallisert fra metanol/eter; smp. 129-136 °C.

30

Eksempel 79.

[0233] 3aq: Metyl-2-(3-(2-((4-cyano-4-(3,4-dimetoksyfenyl)-5-metylheksyl)-(metyl)amino)etyl)fenoksy)acetat; omsetning av 1f med 21 ga 3aq. MS funnet M+H = 483. Oksalatsaltet av 3aq ble rekrystallisert fra metanol/eter; smp. 96-100 °C.

35

Eksempel 80.

[0234] 3ar: Butyl-3-(2-((4-cyano-4-(3,4-dimetoksyfenyl)-5-metylheksyl)(metyl-amino)etyl)benzoat; omsetning av 1f med 2m ga 3ar. MS funnet M+H = 495.

Oksalatsaltet av 3ar ble rekrystallisert fra metanol/eter; smp. 97-103 °C.

5

Eksempel 81.

[0235] 3as: 2-metoksyetyl-3-(2-((4-cyano-4-(3,4-dimetoksyfenyl)-5-metylheksyl)-(metyl)amino)etyl)benzoat; omsetning av 1f med 2n ga 3g.

MS funnet M+H = 497. Oksalatsaltet av 3ar ble rekrystallisert fra metanol/eter.

10

Eksempel 82.

[0236] 3at: Metyl-2-(3-(2-((4-cyano-4-(3,4-dimetoksyfenyl)-5-metylheksyl)-(metyl)amino)etyl)fenyl)acetat; omsetning av 1f med 2o ga 3at.

MS funnet M+H = 467. Oksalatsaltet av 3at ble rekrystallisert fra etylacetat;

15

smp. 77-82 °C.

Eksempel 83

[0237] 3au: Metyl-2-(2-((4-cyano-4-(3,4-dimetoksyfenyl)-5-metylheksyl)(metyl-amino)etyl)benzoat; Omsetning av 1f med *N*-metyl-2-fenyletanamin ga 2-(3,4-dimetoksyfenyl)-2-isopropyl-5-(metyl(fenetyl)amino)pentannitril som ble ytterligere omsatt på en måte analog med prosedyren rapportert i Liang, C.D. et al., Tetrahedron Lett., (1986) 27, 1971-1974.

20

[0238] Til 331 mg (0,839 mmol) 2-(3,4-dimetoksyfenyl)-2-isopropyl-5-(metyl(fenetyl)amino)pentannitril i 8,3 ml benzen ble det tilsatt 226 mg (1,01 mmol) palladium(II)acetat og blandingen ble omrørt i 72 t ved 22 °C under nitrogen.

25

Løsningen ble overført til en trykkflaske, 10 ml metanol ble tilsatt, og blandingen ble behandlet med karbonmonoksid ved 40 psi i 24 timer. Etter tilsetning av 175 µl (1,26 mmol) trietylamin, ble blandingen filtrert gjennom en pute av celitt og fordampet for å gi en uren blanding av 3au og 2-(3,4-dimetoksyfenyl)-2-isopropyl-5-

30

(metyl(fenetyl)amino)pentannitril. For å utføre rensingen ble en løsning av 57 mg av det urene produktet løst opp i 1 ml metanol og behandlet med 63 µl 10 N NaOH. Etter omrøring i 1 time ved 22 °C ble det tilsatt ytterligere 126 µl 10 N NaOH og 2 ml metanol. Løsningen ble oppvarmet til 50 °C, deretter avkjølt til 22 °C og fordelt mellom eter og 0,5 N NaOH. Det vandige laget ble surgjort til rundt pH 6 med 12 N

35

HCl og deretter ekstrahert med etylacetat (3x). De kombinerte organiske lagene ble tørket (Na₂SO₄) og fordampet for å gi 2-(2-((4-cyano-4-(3,4-dimetoksyfenyl)-5-metylheksyl)(metyl)amino)etyl)benzosyre. Karboksylsyren ble forestret ved behandling med 44 mg (0,24 mmol) karbonyldiimidazol i 1 ml THF i 3 timer ved 22 °C etterfulgt av tilsetning av 8 ml metanol og omrøringen fortsatte i rundt 16 timer

ved 22 °C. Løsningsmidlet ble fordampet, og resten ble rensset ved flashkromatografi på silikagel, under eluering først med diklormetan og deretter gradvis økende til 3 % metanol/diklormetan for å gi 3au. MS funnet $M+H = 453$. Substitusjon av estergruppen i den indikerte *orto*-stillingen i fenylringen ble bekreftet ved ^1H NMR-analyse.

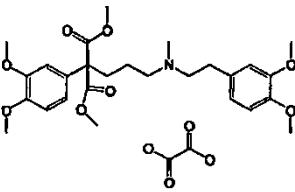
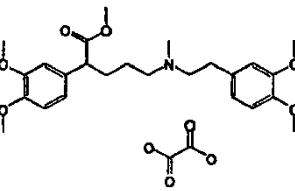
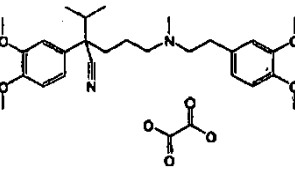
5

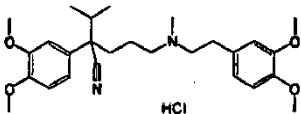
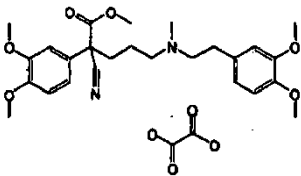
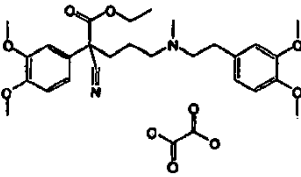
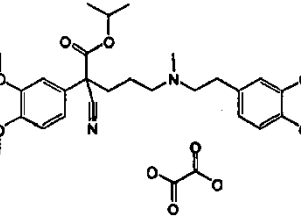
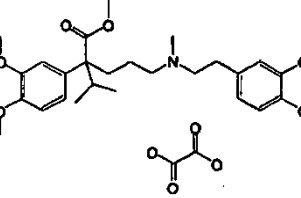
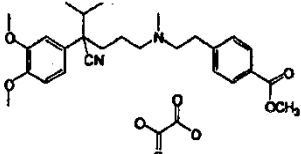
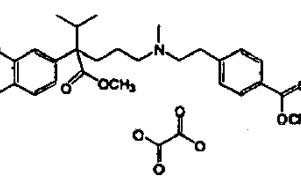
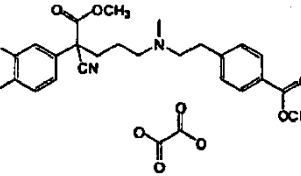
Eksempel 84: Kalsiumkanalbindingsdata

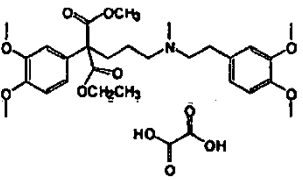
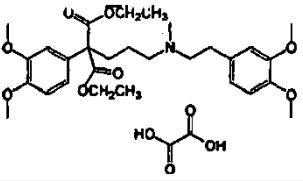
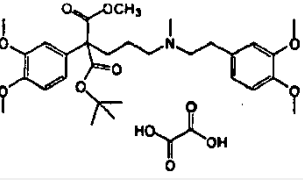
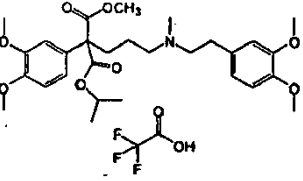
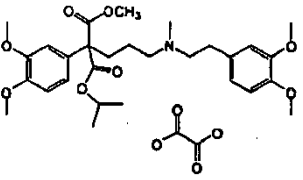
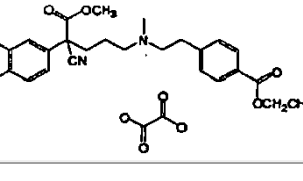
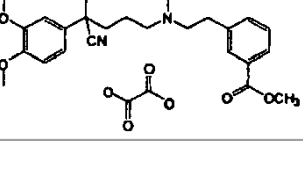
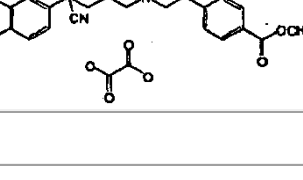
[0239] Kalsiumkanalbindingshemmingskonstanter (K_i) ble bestemt som følger.

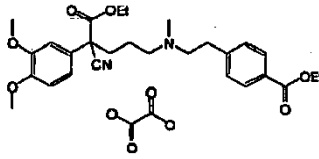
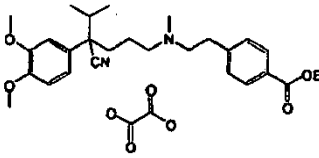
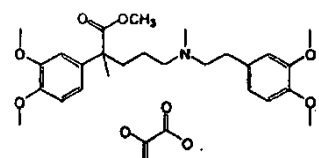
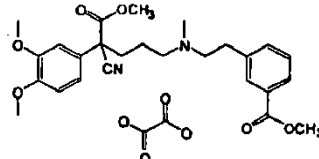
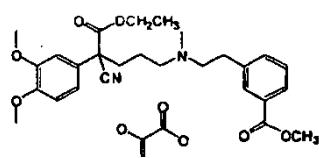
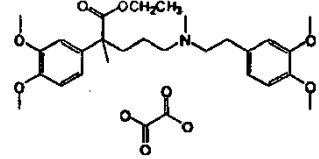
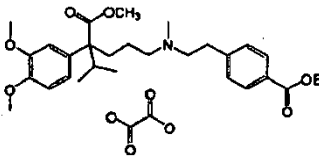
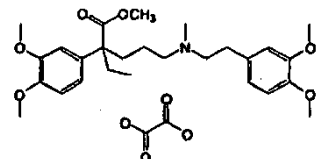
[0240] Hele hjernemembraner av Wistar-hannrotter som veide 175 ± 25 g ble fremstilt i HEPES-buffer pH 7,4. En 10 mg alikvot ble inkubert med f.eks. 0,4 nM [^3H]($-$)-desmetoksyverapamil (D-888)(Amersham, TRK-834) i 60 minutter ved 25 °C. Ikke-spesifikk binding ble estimert i nærvær av 10 μM D-600 (Sigma, M-115). Membranene ble filtrert og vasket, filtrene ble deretter tellet for å bestemme [^3H]($-$)-desmetoksyverapamil (D-888) spesifikt bundet: Alle bestemmelsene ble utført i duplikat. Spesifikk binding ble bestemt som forskjellen mellom total og ikke-spesifikk binding. K_i -verdiene ble beregnet ved hjelp av ligningen til Cheng og Prusoff (Cheng, Y. et al. Biochem. Pharmacol. (1973) 22, 3099-3018) ved hjelp av den observerte IC_{50} av den testede forbindelsen, konsentrasjonen av radioliganden som ble benyttet i analysen, og de historiske verdiene for K_d -verdien av liganden (oppnådd eksperimentelt ved MDS Pharma Services).

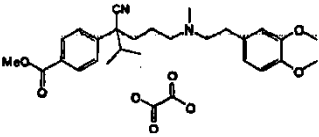
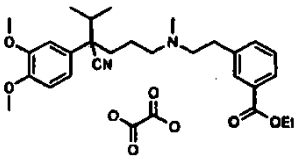
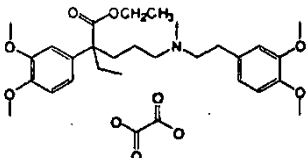
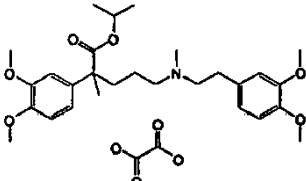
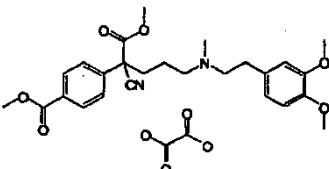
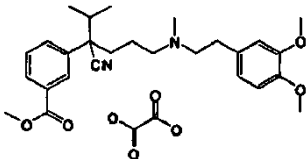
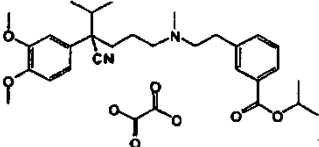
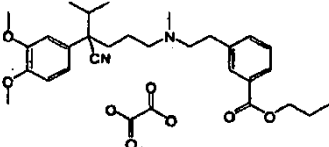
[0241] Den samme fremgangsmåten ble anvendt til å bestemme K_i for forbindelsene oppført i tabell 4.

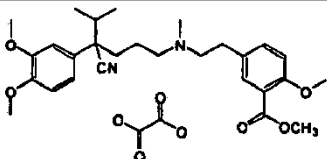
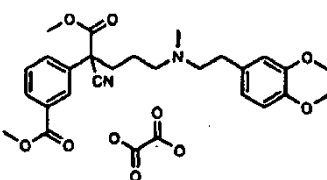
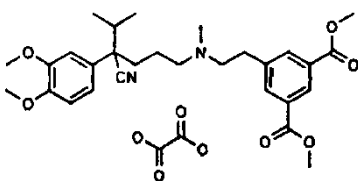
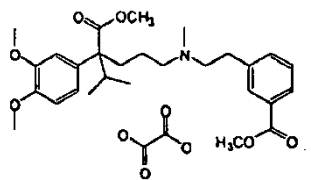
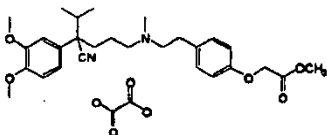
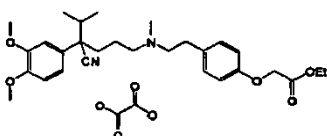
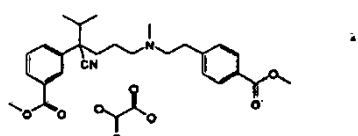
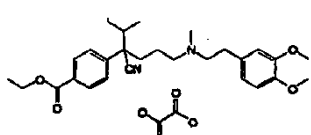
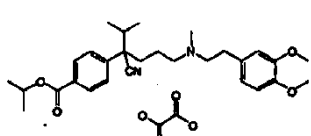
Tabell 4		
Forbindelse #	Struktur	K_i (μM) Ca-kanal
3a-oksalat		++
3b-oksalat		--
verapamil-oksalat		+++++

Tabell 4		
Forbindelse #	Struktur	K _i (μM) Ca-kanal
verapamil-HCl		++++
3c-oksalat		+++
3d-oksalat		+++
3e-oksalat		+++
3f-oksalat		+++
3g-oksalat		+++
3h-oksalat		+++
3i-oksalat		++

Tabell 4		
Forbindelse #	Struktur	K _i (μM) Ca-kanal
3j-oksalat		++
3k-oksalat		+
3l-oksalat		+++
3m-TFA		+++
3m-oksalat		+++
3n-oksalat		+++
3o-oksalat*		++++
3p-oksalat		+++
3q-oksalat		+++

Tabell 4		
Forbindelse #	Struktur	K _i (μM) Ca-kanal
		
3r-oksalat		++++
Forbindelse #	Struktur	K _i (μM) Ca-kanal
3s-oksalat		+
3t-oksalat		+++
3u-oksalat		++++
3v-oksalat		++
3w-oksalat		+++
3x-oksalat		+
3y-oksalat		+++

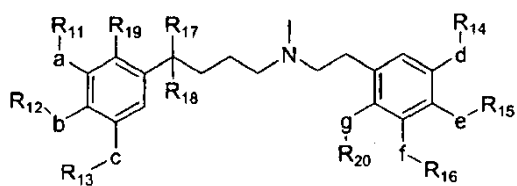
Tabell 4		
Forbindelse #	Struktur	K _i (μM) Ca-kanal
		
3z-oksalat		++++
Forbindelse #	Struktur	K _i (μM) Ca-kanal
3aa-oksalat		+++
3ab-oksalat		++
3ac-oksalat		++
3ad-oksalat		++++
3ae-oksalat		++++
3af-oksalat		++++
3ag-oksalat		+++

Forbindelse #	Struktur	K _i (μM) Ca-kanal
		
3ah-oksalat		++
3ai-oksalat		++++
3aj-oksalat		++++
3ak-oksalat		+++
3al-oksalat		+++
3am-oksalat		+++
3an-oksalat		++++
3ao-oksalat		++++
3ap-oksalat		++++

Forbindelse #	Struktur	K _i (μM) Ca-kanal
3aq-oksalat		+
3ar-oksalat		++++
3as-oksalat		++++
Tabellforklaring:		
-- =	data ikke tilgjengelig	
+ =	K _i er større enn 1,0 μM	
++ =	K _i er 0,5-1,0 μM	
+++ =	K _i er 0,1-0,5 μM	
++++ =	K _i er mindre enn 0,1 μM	
* De tilsvarende HCl-saltene av (+/-)-3o, (-)-3o og (+)-3o ble analysert og ga sammenlignbare resultater med de som ble oppnådd med 3o-oksalat.		

P a t e n t k r a v

1. Farmasøytisk sammensetning som omfatter en forbindelse som har formelen:



5

eller et farmasøytisk akseptabelt addisjonssalt av denne, eller en hvilken som helst enantiomer eller diastereomer av denne, der

- hver a, b, c, d, e og f er uavhengig -CH₂-, -O-, -S- eller en enkeltbinding;
 - hver R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆ og R₁₇ er uavhengig: H, lavere alkyl, lavere alkyl
 10 substituert med -CO₂(lavere alkyl), lavere alkyl substituert med -CO₂(lavere
 alkoksyalkyl), lavere alkyl substituert med fluor eller klor, lavere alkoksyalkyl, lavere
 alkoksyalkyl substituert med -CO₂(lavere alkyl), lavere alkoksyalkyl substituert med
 -CO₂(lavere alkoksyalkyl), lavere alkoksyalkyl substituert med fluor eller klor, eller
 CO₂R₁₀;

15 - hver R₁₀ er uavhengig lavere alkyl eller lavere alkoksyalkyl;

- R₁₈ er H, CN eller CO₂R₁₀; og

- R₁₉ er H, g er en enkeltbinding og R₂₀ er H, der

minst én av R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇ og R₁₈ er CO₂R₁₀, lavere alkyl substituert
 med -CO₂(lavere alkyl), lavere alkyl substituert med -CO₂(lavere alkoksyalkyl), lavere
 20 alkoksyalkyl substituert med -CO₂(lavere alkyl) eller lavere alkoksyalkyl substituert
 med -CO₂(lavere alkoksyalkyl); der det lavere alkylet er C₁₋₇-alkyl og det lavere
 alkoksyalkylet er C₁₋₇-alkyl substituert med en C₁₋₇-alkoksygruppe.

2. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 1, der

25 (a) R₁₇ er lavere alkyl;

(b) R₁₈ er CN eller CO₂R₁₀;

(c) minst én av -a-R₁₁, -b-R₁₂ eller -c-R₁₃ er uavhengig:

(i) -O-(lavere alkyl);

(ii) -O-(lavere alkyl substituert med -CO₂(lavere alkyl));

30 (iii) -O-(lavere alkyl substituert med -CO₂(lavere alkoksyalkyl));

(iv) -O-(lavere alkyl substituert med fluor eller klor);

(v) -O-(lavere alkoksyalkyl);

(vi) -O-(lavere alkoksyalkyl substituert med -CO₂(lavere alkyl));

(vii) -O-(lavere alkoksyalkyl substituert med -CO₂(lavere alkoksyalkyl));

35 (viii) -O-(lavere alkyl substituert med fluor eller klor); eller

(ix) -(enkelbinding)-CO₂R₁₀; og

(d) minst én av -d-R₁₄, -e-R₁₅ eller -f-R₁₆ eller -g-R₂₀ er uavhengig

(i) -O-(lavere alkyl);

(ii) -O-(lavere alkyl substituert med -CO₂(lavere alkyl));

(iii) -O-(lavere alkyl substituert med -CO₂(lavere alkoksyalkyl));

5 (iv) -O-(lavere alkyl substituert med fluor eller klor);

(v) -O-(lavere alkoksyalkyl);

(vi) -O-(lavere alkoksyalkyl substituert med -CO₂(lavere alkyl));

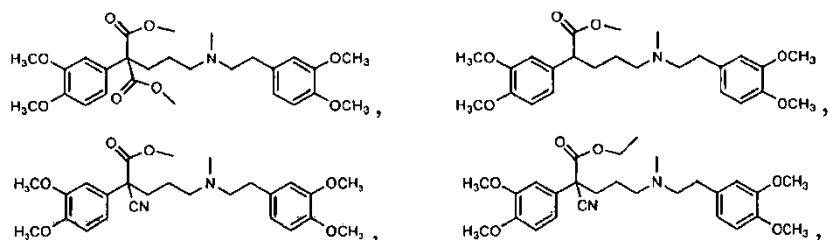
(vii) -O-(lavere alkoksyalkyl substituert med -CO₂(lavere alkoksyalkyl));

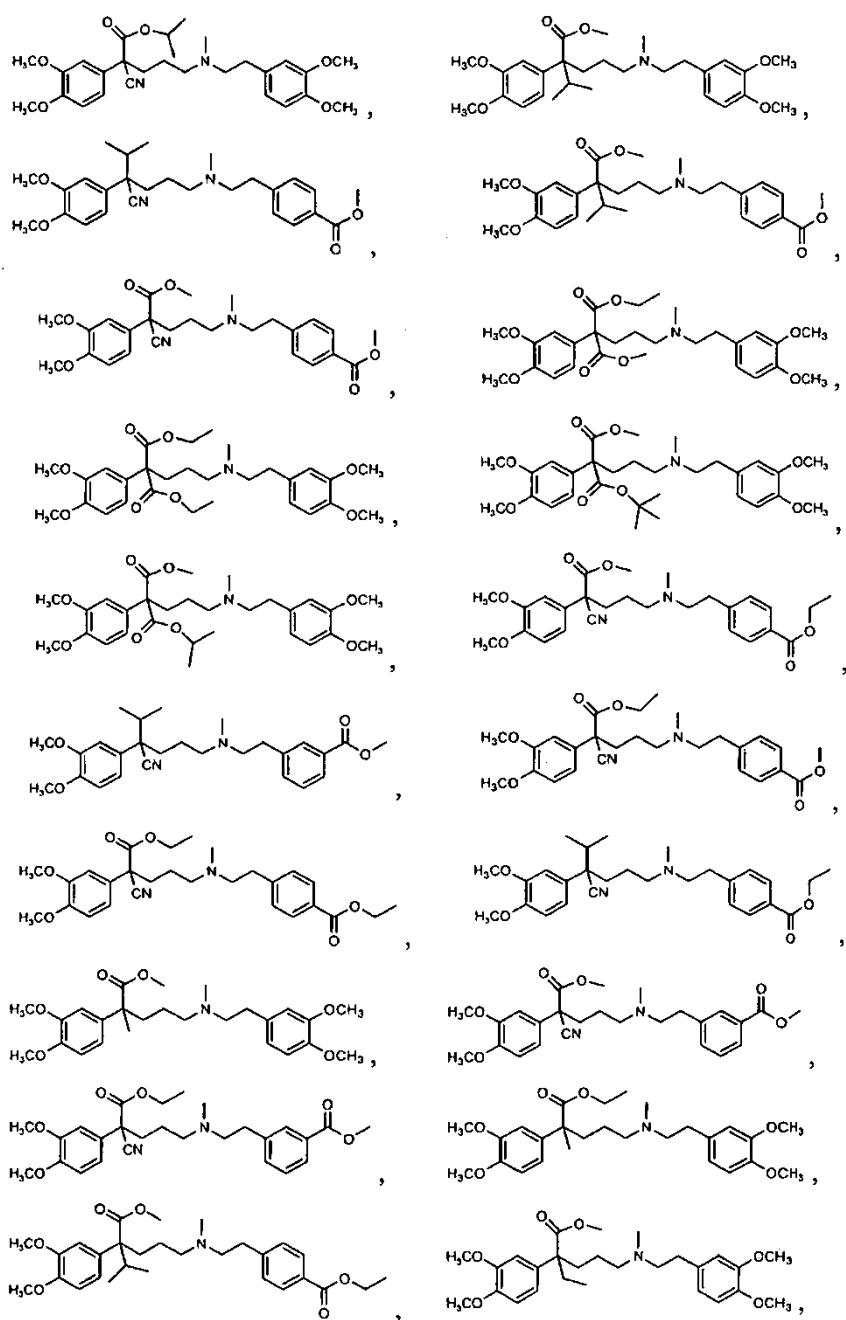
(viii) -O-(lavere alkyl substituert med fluor eller klor); eller

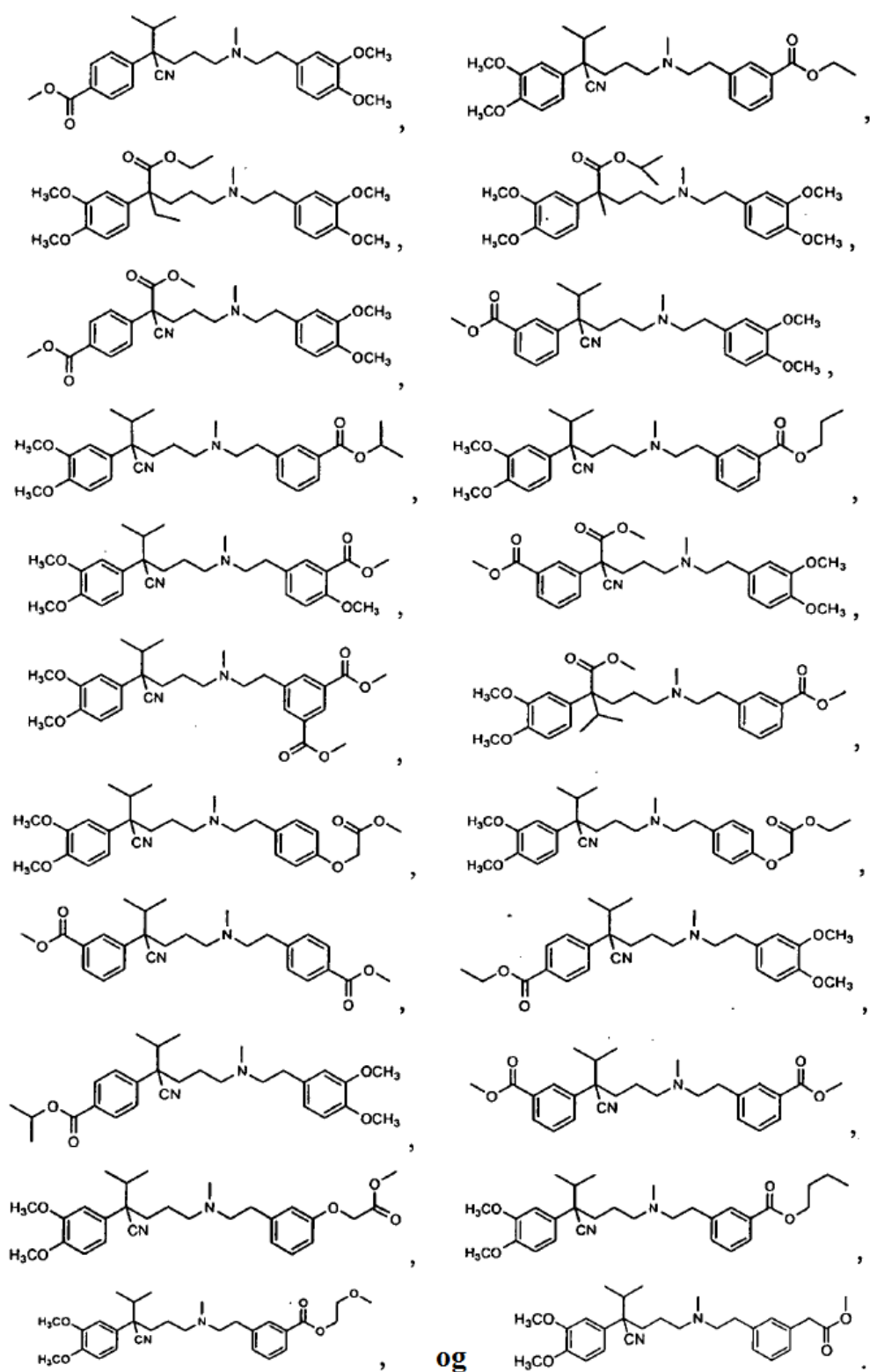
10 (ix) -(enkeltbinding)-CO₂R₁₀;

der det lavere alkylet er C₁₋₇-alkyl og det lavere alkoksyalkylet er C₁₋₇-alkyl substituert med en C₁₋₇-alkoksygruppe.

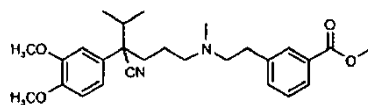
3. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 1, der forbindelsen er valgt
15 fra gruppen som består av:



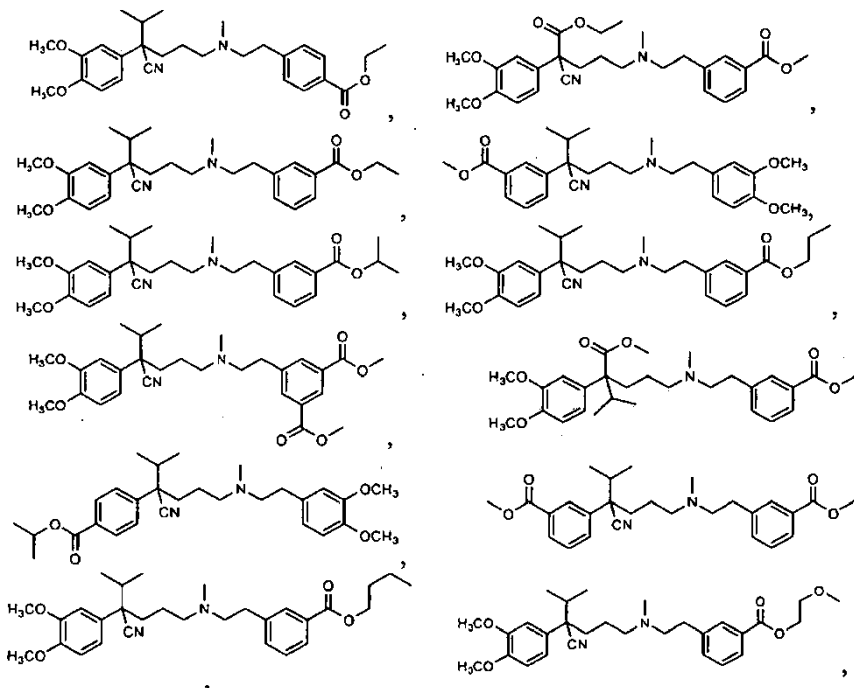




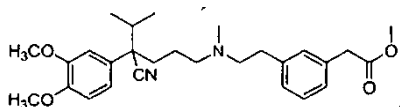
4. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 3, der forbindelsen er



5 5. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 3, der forbindelsen er valgt fra gruppen som består av:



10 og



6. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 15 1-5, der den farmasøytiske sammensetningen har en virkningsvarighet på mindre enn 1 minutt til mindre enn 60 minutter.

7. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 6, der den farmasøytiske sammensetningen har en virkningsvarighet på mindre enn 1 minutt til mindre enn 30 minutter.

8. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 1-7, der den farmasøytiske sammensetningen er formulert for behandling av en tilstand valgt fra gruppen som består av:

- iskemiske hjertetilstander;
- hjertearytmi;
- hypertensiv krise i en nødromssetting;
- hypertensjon før, under eller etter kirurgi;
- 5 - ingen-restrømningsfenomen etter reperfusjon; og
- en sykdom forbundet med redusert skjelettmuskelblodstrømning.

9. Sett som omfatter

(a) den farmasøytiske sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 1-7; og
 10 (b) instruksjoner for anvendelse av den farmasøytiske sammensetningen ifølge (a) for behandling av en tilstand valgt fra gruppen som består av:

- iskemiske hjertetilstander;
- hjertearytmi;
- hypertensiv krise i en nødromssetting;
- 15 - hypertensjon før, under eller etter kirurgi;
- ingen-restrømningsfenomen etter reperfusjon; og
- en sykdom forbundet med redusert skjelettmuskelblodstrømning.

10. Terapeutisk effektiv mengde av forbindelsen ifølge et hvilket som helst av
 20 kravene 1-7, eller et farmasøytisk akseptabelt addisjonssalt av denne, eller en hvilken som helst enantiomer eller diastereomer av denne, eller en farmasøytisk sammensetning av denne, for anvendelse i behandling av en pasient med behov for denne:

- (a) en iskemisk hjertetilstand, fortrinnsvis stabil angina, ustabil angina eller
 25 vasospastisk angina,
- (b) hjertearytmi, fortrinnsvis atrieflimmer, atrieflutter, paroksysmal supraventrikulær takykardi (PSVT), for tidlig atrielle, nodale eller ventrikulære depolariseringer, atriell takykardi, ventrikulær takykardi, ventrikkelflimmer eller Torsades de Pointes,
- (c) en hypertensiv krise i en nødromssetting,
- 30 (d) hypertensjon før, under eller etter kirurgi,
- (e) ingen-restrømningsfenomen etter reperfusjon,
- (f) en sykdom forbundet med redusert skjelettmuskelblodstrømning, fortrinnsvis Raynauds fenomen eller intermitterende haltende gange,
- der behandlingen omfatter administrering av forbindelsen til pasienten.

35 11. Settet ifølge krav 9, der:

når tilstanden er en iskemisk hjertetilstand eller hjertearytmi, omfatter administreringen sublingual, bukkal, transdermal, intranasal eller inhalerende administrering, eller
 når tilstanden er en hypertensiv krise i en nødromssetting, omfatter administreringen

sublingual, bukkal, intranasal, inhalerende eller parenteral administrering, den parenteral administreringen er fortrinnsvis intravenøs administrering, eller når tilstanden er hypertensjon før, under eller etter kirurgi, eller ingen-restrømningsfenomen etter reperfusjon, omfatter administreringen parenteral administrering, 5 fortrinnsvis intravenøs administrering, eller når tilstanden er en sykdom forbundet med redusert skjelettmuskelblodstrømning omfatter administreringen sublingual, bukkal, transdermal, intranasal, inhalerende eller topisk administrering.