



(12) **Oversettelse av endret
europeisk patentskrift**
Etter administrativ begrensning

(11) **NO/EP 2324013 B3**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.

C07D 403/04 (2006.01)
A61K 31/498 (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01)

Patentstyret

(45)	Oversettelse publisert	2013.02.11
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2012.09.19
(45)	Avgjørelse adm begrensning i EPO	2014.10.22
	Avgjørelse adm begrensning i Norge	2024.11.25
(86)	Europeisk søknadsnr	09786064.7
(86)	Europeisk innleveringsdag	2009.07.20
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2011.05.25
(30)	Prioritet	2008.07.21, US, 82482 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 ; MK ; MT ; NL ; NO ; PL ; PT ; RO ; SE ; SI ; SK ; SM ; TR
	Utpekte samarbeidende stater	AL ; BA ; RS
(73)	Innehaver	Purdue Pharma LP, One Stamford Forum 201 Tresser Boulevard, CT06901-3431, STAMFORD, USA
(72)	Oppfinner	YAO, Jiangchao, 10 Bellflower CT, Princeton, NJ 08540, USA WHITEHEAD, John, W., F., 155 North State Street, Newtown PA 18940, USA TSUNO, Naoki, c/o Shionogi & Co., Ltd. 12-4, Sagisu 5-chome, Fukushima-ku Osaka-shi, Osaka 553-0002, Japan FUCHINO, Kouki, 12-4 Sagisu 5-chome Fukushima-ku, Osaka 553-0002, Japan
(74)	Fullmektig	ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	Substituert kinoksalintype brodannende piperidinforbindelser og anvendelsene derav
(56)	Anførte publikasjoner	WO-A-00/06545 WO-A-2009/027820 WO-A-2006/134486

Vedlagt foreligger en oversettelse av patentkravene til norsk. I hht patentloven § 66i gjelder patentvernet i Norge bare så langt som det er samsvar mellom oversettelsen og teksten på behandlingsspråket. I saker om gyldighet av patentet skal kun teksten på behandlingsspråket legges til grunn for avgjørelsen. Patentdokument utgitt av EPO er tilgjengelig via Espacenet (<http://worldwide.espacenet.com>), eller via søkemotoren på vår hjemmeside her: <https://search.patentstyret.no/>

SUBSTITUERT KINOKSALINTYPE BRODANNEDE PIPERIDINFORBINDELSER OG ANVENDELSENE DERAU

Beskrivelse

5

1. OPPFINNELSENS FELT

Oppfinnelsen omhandler substituert kinoksalintype brodannede piperidinforbindelser, sammensetninger omfattende en effektiv mengde av en substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse og forbindelser for anvendelse for å behandle eller forhindre en tilstand, så som smerte, omfattende å administrere en effektiv mengde av en substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse til et dyr med behov for det.

10

2. BAKGRUNN FOR OPPFINNELSEN

15

Kronisk smerte er en viktig bidragsyter til uførhet og er årsaken til mye lidelse. Den vellykkede behandlingen av alvorlig og kronisk smerte er et primært mål for legen, med opioide analgetika som foretrukne legemidler for å gjøre dette.

20

Inntil nylig var der bevis for tre hovedklasser av opioid reseptorer i sentralnervesystemet (CNS), hvor hver klasse har undertypereseptorer. Disse reseptorklassene er kjent som μ , κ og δ . Ettersom opiater har en høy affinitet for disse reseptorene selv om de ikke er endogene til kroppen, er forskning en følge av dette for å identifisere og isolere de endogene ligandene til disse reseptorene. Disse ligandene ble identifisert som enkefalin, endorfiner og dynorfiner.

25

30

Nyere eksperimentering har ført til identifisering av et cDNA som koder for en opioidreseptorlignende (ORL-1)-reseptor, med en høy grad av homologi til de kjente reseptorklassene. ORL-1-reseptoren ble klassifisert som en opioid reseptor basert bare på strukturelle grunner, ettersom reseptoren ikke utviste farmakologisk homologi. Det ble innledende bevist at ikke-selektive ligander som har en høy affinitet for μ -, κ - og δ -reseptorer hadde lav affinitet for ORL-1-reseptoren. Denne karakteristikken, sammen med det faktum at en endogen ligand enda ikke hadde blitt funnet, førte til begrepet "orfan reseptor".

35

Senere forskning førte til isoleringen og strukturen av den endogene liganden av ORL-1-reseptoren (dvs. nociceptin). Denne liganden er et sytten aminosyrepeptid strukturelt lignende medlemmer av opioidpeptidfamilien.

5 Funnet av ORL-1-reseptoren presenterer en mulighet innen legemiddelforskning for nye forbindelser som kan bli administrert for smertebehandling eller andre syndromer modulert ved denne reseptoren.

10 Internasjonal PCT Publikasjon nr. WO 99/46260 A1 beskriver kinoksalinon-derivater som inhibitorer av proteinkinase C.

Internasjonal PCT Publikasjon nr. WO 99/50254 A1 beskriver kinoksalinon-derivater som serinproteaseinhibitorer.

15 Internasjonal PCT Publikasjon nr. WO 01/90102 A2 beskriver 6-heterosyklyl-3-okso-3,4-dihydro-kinoksaliner for anvendelse som herbicider.

20 Internasjonal PCT Publikasjon nr. WO 2003/062234 A1 beskriver kinoksalin-derivater for anvendelse i avhjelping av sykdommer hvori poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) deltar.

U.S. publisert patentsøknad nr. US 2005/0256000 av Schaper *et al.* beskriver kinoksalin-2-on-derivater for anvendelse som safenere for planter.

25 Internasjonal PCT Publikasjon nr. WO 2005/028451 A1 beskriver tetrahydro-kinoksalinderivater for anvendelse som M2 acetylkolinreseptoragonister.

30 Internasjonal PCT Publikasjon nr. WO 2009/027820 A2 beskriver substituert kinoksalintype piperidinforbindelser for anvendelse i behandling eller forebygging av *f.eks.* smerte.

Anførsel av en hvilken som helst referanse i seksjon 2 av denne søknaden skal ikke bli fortolket som en innrømmelse av at slik referanse er tidligere teknikk til foreliggende søknad.

35

3. OPPSUMMERING AV OPPFINNELSEN

Det er et formål ved oppfinnelsen å tilveiebringe nye forbindelser som utviser affinitet for ORL-1-reseptoren.

5 I visse utførelsesformer av oppfinnelsen utviser slike nye forbindelser agonistaktivitet ved ORL-1-reseptoren.

I visse utførelsesformer av oppfinnelsen utviser slike nye forbindelser delvis agonistaktivitet ved ORL-1-reseptoren.

10 I visse andre utførelsesformer av oppfinnelsen utviser slike nye forbindelser antagonistaktivitet ved ORL-1-reseptoren.

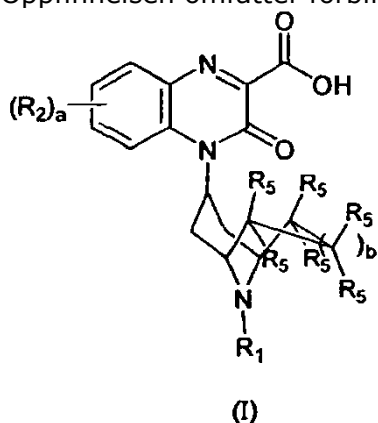
15 I visse utførelsesformer av oppfinnelsen utviser slike nye forbindelser affinitet for ORL-1-reseptoren, og også for én eller flere av μ -, κ - eller δ -reseptorene. I en spesiell utførelsesform utviser en ny forbindelse ifølge oppfinnelsen affinitet for både ORL-1-reseptoren og μ -reseptoren. I en annen utførelsesform virker en ny forbindelse ifølge oppfinnelsen som en ORL-1-reseptoragonist og som en μ -reseptoragonist. I en annen utførelsesform virker en ny forbindelse ifølge oppfinnelsen som en ORL-1-reseptor delvis agonist, og som en μ -reseptoragonist. I en annen utførelsesform virker en ny forbindelse ifølge oppfinnelsen som en ORL-1-reseptor delvis agonist, og som en μ -reseptorantagonist. I en annen utførelsesform virker en ny forbindelse ifølge oppfinnelsen som en ORL-1-reseptorantagonist, og som en μ -reseptoragonist.

25 Visse nye forbindelser ifølge oppfinnelsen kan bli brukt for å behandle et dyr som lider av kronisk eller akutt smerte.

30 Det er et videre formål ved oppfinnelsen å tilveiebringe forbindelser for anvendelse i behandling av kronisk eller akutt smerte i et dyr, ved å administrere én eller flere substituert kinoksalintype brodannede piperidinforbindelser ifølge oppfinnelsen til et dyr med behov for slik behandling. I visse utførelsesformer behandler slike nye substituert kinoksalintype brodannede piperidinforbindelser effektivt kronisk eller akutt smerte i dyret, mens de gir færre eller reduserte bivirkninger sammenlignet med tidligere tilgjengelige forbindelser. For eksempel har substituert kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene **358**, **361** og **362** overraskende og ønskelig

reduserte unormale adferdsbivirkninger, så som redusert sedasjon, hyperaktivitet og/eller hypoaktivitet. I tillegg og overraskende, har substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse **362** reduserte kardiovaskulære bivirkninger. Disse bivirkningene ble fastslått ved anvendelse av kjente metoder: en *in vitro* hERG (human ether a-go-go gen) analyse som vist i Z. Zhou *et al.*, "Properties of HERG Channels Stably Expressed in HEK 293 Cells Studied at Physiological Temperature," *Biophysical J.* **74**:230-241 (1998); og APD (Action Potential Duration) i marsvin Purkinje fibre som vist i J.A. Hey, "The Guinea Pig Model for Assessing Cardiotoxic Proclivities of Second Generation Antihistamines," *Arzneimittelforschung* **46**(8):834-837 (1996).

Oppfinnelsen omfatter forbindelser med formel (I):



eller et farmasøytisk akseptabelt derivat derav hvori:

hver R_2 er uavhengig valgt fra -halo;

a er et heltall valgt fra 0, 1 eller 2;

b er et heltall valgt fra 0 eller 1;

hver R_5 er uavhengig valgt fra -H, -OH, $-(C_1-C_3)$ alkyl, $-C(halo)_3$ eller -halo;

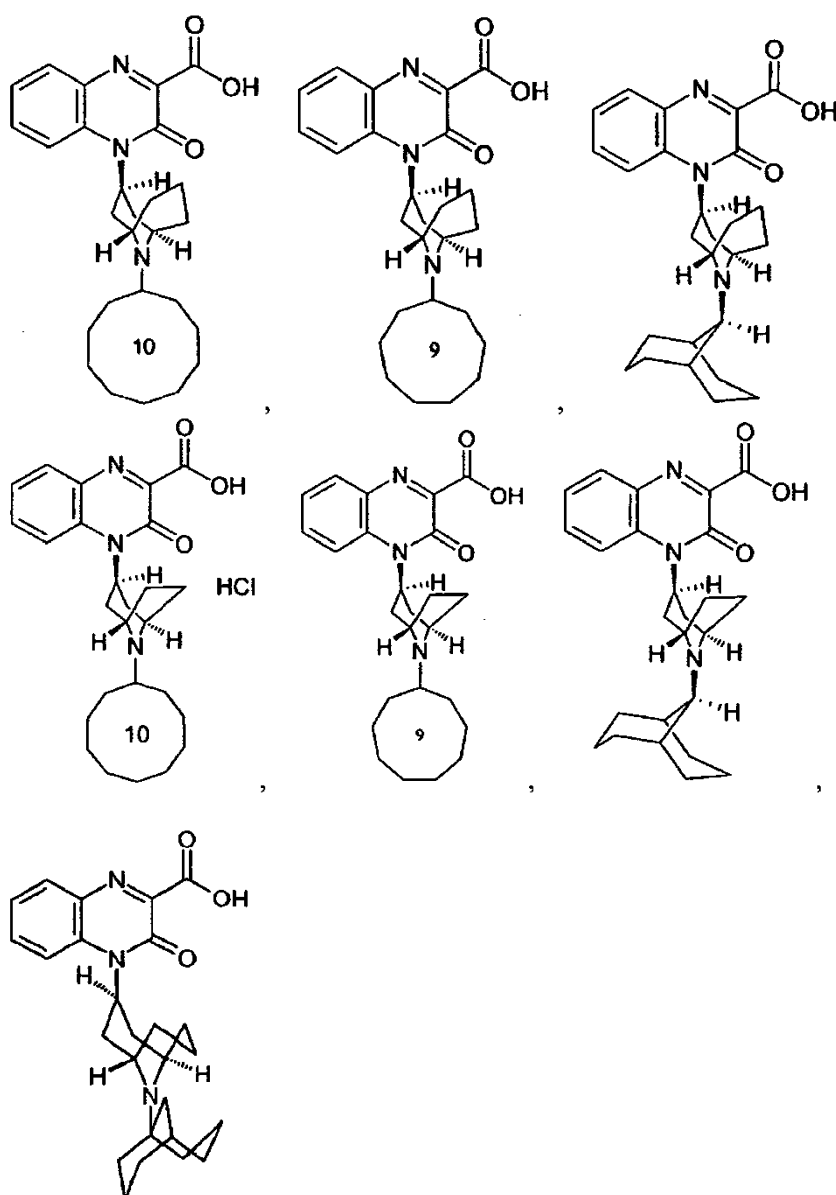
R_1 er $-(C_9-C_{14})$ sykloalkyl eller $-(C_9-C_{14})$ bisykloalkyl; og

hver halo er uavhengig valgt fra -F, -Cl, -Br eller -I,

hvor det farmasøytisk akseptable derivatet er valgt fra gruppen bestående av farmasøytisk akseptabelt salt, solvat, radiomerket stereoisomer, enantiomer, diastereomer, annen stereoisomerisk form, racemisk blanding, geometrisk isomer og tautomer,

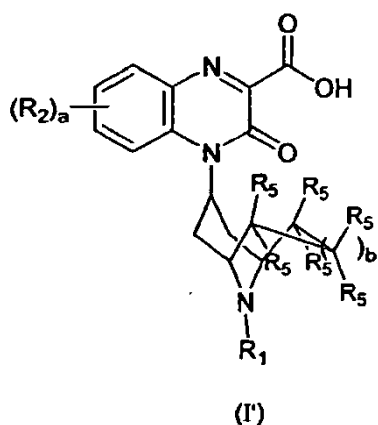
med det forbehold at oppfinnelsen ikke er

5



5

Oppfinnelsen omfatter også forbindelser med formel (I'):



eller et farmasøytisk akseptabelt derivat derav hvori:

hver R_2 er uavhengig valgt fra -halo;

a er et heltall valgt fra 0, 1 eller 2;

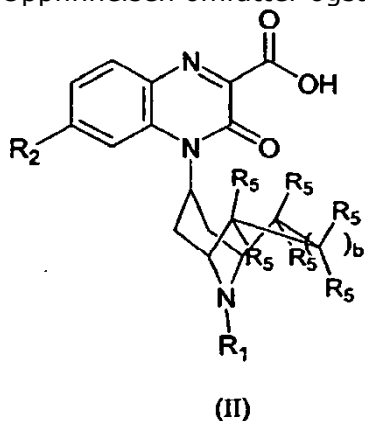
5 b er et heltall valgt fra 0 eller 1;

hver R_5 er uavhengig valgt fra -H, -OH, $-(C_1-C_3)$ alkyl, $-C(\text{halo})_3$ eller -halo;

R_1 er $-(C_9-C_{14})$ sykloalkyl eller $-(C_9-C_{14})$ bisykloalkyl, hver av disse er substituert med 1, 2 eller 3 uavhengig valgte R_3 -grupper;

10 hver R_3 er uavhengig valgt fra $-(C_1-C_4)$ alkyl, $-(C_2-C_6)$ alkenyl, $-(C_2-C_6)$ alkynyl, eller $-(C_3-C_6)$ sykloalkyl, og hvori det farmasøytisk akseptable derivatet er valgt fra gruppen bestående av farmasøytisk akseptabelt salt, solvat, radiomerket stereoisomer, enantiomer, diastereomer, annen stereoisomerisk form, racemisk blanding, geometrisk isomer og tautomer.

15 Oppfinnelsen omfatter også forbindelser med formel (II):



eller et farmasøytisk akseptabelt derivat derav hvor R_1 , R_2 , R_5 og b er definert over for substituert kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ifølge formlene (I) eller (I').

- En forbindelse med formel (I), formel (I') eller formel (II) eller et farmasøytisk akseptabelt derivat derav (en "substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse") er nyttig, f.eks. som et analgetisk, anti-inflammatorisk, diuretisk, anestetisk middel, et nevrobeskyttende middel, et anti-hypertensivt, et anksiolytisk middel, et middel for appetittkontroll, hørselsregulator, anti-tussiva, anti-astmatisk, modulator av lokomotorisk aktivitet, modulator av læring og hukommelse, regulator av nevrotransmitterfrigivelse, regulator av hormonfrigivelse, nyrefunksjonsmodulator, anti-depressiva, middel for å behandle hukommelsestap på grunn av Alzheimers sykdom og/eller andre demenser, anti-epileptisk, anti-konvulsiva, middel for å behandle avvenning fra alkohol, middel for å behandle avvenning fra avhengighet av medikament(er), middel for å kontrollere vannbalanse, middel for å kontrollere natriumutskillelse og/eller middel for å kontrollere arteriell blodtrykkslidelse(r).
- En substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse er nyttig for behandling og/eller forebygging av smerte, angst, hoste, diaré, høyt blodtrykk, epilepsi, anoreksi/kakeksi, urininkontinens, narkotikamisbruk, en hukommelseslidelse, obesitet, konstipasjon, depresjon, demens eller Parkinsonisme (hver er en "tilstand") i et dyr.
- Oppfinnelsen omhandler også sammensetninger omfattende en effektiv mengde av en substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse og en farmasøytisk akseptabel bærer eller eksipiens. Sammensetningene er nyttige for behandling eller forebygging av en tilstand i et dyr.
- Oppfinnelsen omhandler videre forbindelser for anvendelse i behandling av en tilstand, omfattende å administrere en effektiv mengde av en substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse til et dyr med behov for det.
- Oppfinnelsen omhandler videre forbindelser for anvendelse i forebyggelse av en tilstand, omfattende å administrere en effektiv mengde av en substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse til et dyr med behov for det.
- Oppfinnelsen omhandler videre anvendelsen av en substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse, f.eks. med formlene (I), (I') og/eller (II), for tilvirkning av et medikament nyttig for behandling av en tilstand.

Oppfinnelsen omhandler videre anvendelsen av en substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse, f.eks. med formlene (I), (I') og/eller (II), for tilvirkning av et medikament nyttig for forebygging av en tilstand.

5

Oppfinnelsen omhandler enda videre fremgangsmåter for å inhibere ORL-1-reseptorfunksjon i en celle, omfattende å bringe en celle som er i stand til å uttrykke ORL-1-reseptoren i kontakt med en ORL-1-reseptorfunksjoninhiberende mengde av en substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse.

10

Oppfinnelsen omhandler enda videre fremgangsmåter for å aktivere ORL-1-reseptorfunksjon i en celle, omfattende å bringe en celle som er i stand til å uttrykke ORL-1-reseptoren i kontakt med en ORL-1-reseptorfunksjonaktiverende mengde av en substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse.

15

Oppfinnelsen omhandler enda videre fremgangsmåter for å fremstille substituert kinoksalintype brodannede piperidinforbindelser og/eller farmasøytisk akseptable derivater derav. Slike fremgangsmåter er illustrert i de syntetiske skjemaer og eksempler heri.

20

Oppfinnelsen omhandler enda videre fremgangsmåter for å fremstille en sammensetning, omfattende trinnet med å blande sammen en substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse og en farmasøytisk akseptabel bærer eller eksipiens.

25

Oppfinnelsen omhandler enda videre et kit omfattende en beholder som inneholder en effektiv mengde av en substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse.

30

Oppfinnelsen tilveiebringer også nye mellomprodukter for anvendelse i fremstilling av substituert kinoksalintype brodannede piperidinforbindelser.

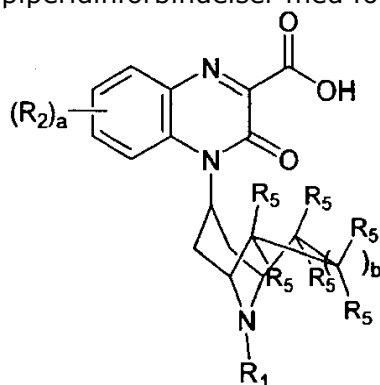
35

Oppfinnelsen kan bli forstått mer fullstendig ved referanse til den følgende detaljerte beskrivelse og illustrerende eksempler, som er tenkt å eksemplifisere ikke-begrensede utførelsesformer av oppfinnelsen. Andre formål og fordeler ved oppfinnelsen vil bli åpenbare fra den følgende detaljerte beskrivelse derav.

4. DETALJERT BESKRIVELSE AV OPPFINNELSEN

4.1 Substituert kinoksalintype brodannede piperidinforbindelser med formel (I)

5 Som angitt over omfatter oppfinnelsen substituert kinoksalintype brodannede piperidinforbindelser med formel (I):



(I)

eller et farmasøytisk akseptabelt derivat derav hvor R_1 , R_2 , R_5 , a og b er definert over for substituert kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene med formel (I).

I én utførelsesform er R_1 -(C₉-C₁₄)sykloalkyl.

I en annen utførelsesform er R_1 -(C₁₁-C₁₄)sykloalkyl.

I en annen utførelsesform er R_1 -(C₁₁)sykloalkyl.

I en annen utførelsesform er R_1 -(C₁₂)sykloalkyl.

I en annen utførelsesform er R_1 -(C₁₃)sykloalkyl.

I en annen utførelsesform er R_1 -(C₁₄)sykloalkyl.

I en annen utførelsesform er R_1 -(C₁₀-C₁₄)bisykloalkyl.

I en annen utførelsesform er R_1 -indanyl, -1,2,3,4-tetrahydronaftalenyl, -5,6,7,8-tetrahydronaftalenyl, -perhydronaftalenyl, bisyklo[3.3.1]nonyl, bisyklo[4.2.1]nonyl, bisyklo[3.3.2]dekyl, bisyklo[4.2.2]dekyl,

bisyklo[4.3.1]dekyl, bisyklo[3.3.3]undekyl, bisyklo[4.3.2]undekyl eller bisyklo[4.3.3]dodekyl.

I en annen utførelsesform er R_1 bisyklo[3.3.1]nonyl.

5

I en annen utførelsesform er R_1 ikke 1-bisyklo[3.3.1]nonyl, når R_1 er knyttet til 9-azabisyklo[3.3.1]nonan-1-yl.

I en annen utførelsesform er R_1 ikke 9-bisyklo[3.3.1]nonyl, når R_1 er knyttet til 9-azabisyklo[3.3.1]nonan-1-yl.

10

I en annen utførelsesform er R_1 ikke 9-bisyklo[3.3.1]nonyl, når R_1 er knyttet til 8-azabisyklo[3.2.1]oktan-1-yl.

15

I en annen utførelsesform er R_1 2-bisyklo[3.3.1]nonyl eller 3-bisyklo[3.3.1]nonyl.

I en annen utførelsesform er R_1 ikke 9-bisyklo[3.3.1]nonyl.

20

I en annen utførelsesform er R_1 ikke 1-bisyklo[3.3.1]nonyl.

I en annen utførelsesform er R_1 $-(C_{11}-C_{14})$ sykloalkyl eller $-(C_{10}-C_{14})$ bisykloalkyl.

I en annen utførelsesform er R_1 1-bisyklo[3.3.1]nonyl, 2-bisyklo[3.3.1]nonyl, 3-bisyklo[3.3.1]nonyl eller $-(C_{10}-C_{14})$ bisykloalkyl.

25

I en annen utførelsesform er R_1 1-bisyklo[3.3.1]nonyl, 2-bisyklo[3.3.1]nonyl, 3-bisyklo[3.3.1]nonyl eller $-(C_{11}-C_{14})$ sykloalkyl.

I en annen utførelsesform er R_1 $-(C_{11}-C_{14})$ sykloalkyl, 1-bisyklo[3.3.1]nonyl, 2-bisyklo[3.3.1]nonyl, 3-bisyklo[3.3.1]nonyl eller $-(C_{10}-C_{14})$ bisykloalkyl.

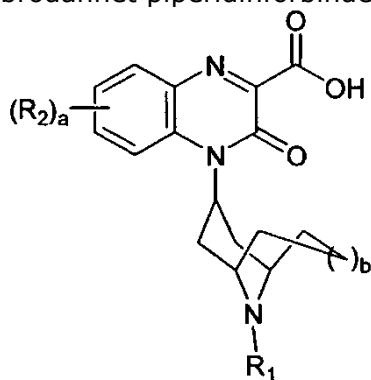
30

I en annen utførelsesform er hver R_5 uavhengig valgt fra -H, $-(C_1-C_3)$ alkyl, -C(halo)₃ eller -halo.

35

I en annen utførelsesform er hver R_5 uavhengig valgt fra -H, -CH₃, -CF₃ eller -F.

I en annen utførelsesform er hver R_5 -H, dvs. substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelsen er en forbindelse med formel (IA):



(IA)

5 eller et farmasøytisk akseptabelt derivat derav hvor R_1 , R_2 , a og b er definert over for substituert kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene med formel (I).

I en annen utførelsesform er a et heltall valgt fra 0 eller 1.

10

I en annen utførelsesform er R_2 -halo.

I en annen utførelsesform er R_2 -F.

15

I en annen utførelsesform er a 0.

I en annen utførelsesform er 3-okso-3,4-dihydrokinoksalin-2-karboksytsyre-andelen av substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelsen i *endo*- eller *ekso*-konformasjonen med hensyn til broen i det brodannede piperidinet.

20

I en annen utførelsesform er 3-okso-3,4-dihydrokinoksalin-2-karboksytsyre-andelen av substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelsen i *endo*-konformasjonen med hensyn til broen i det brodannede piperidinet.

25

I en annen utførelsesform er 3-okso-3,4-dihydrokinoksalin-2-karboksytsyre-andelen av substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelsen i *ekso*-konformasjonen med hensyn til broen i det brodannede piperidinet.

I en annen utførelsesform er R_1 $-(C_9-C_{12})$ sykloalkyl eller $-(C_9-C_{12})$ bisykloalkyl.

I en annen utførelsesform er R_1 $-(C_9-C_{12})$ bisykloalkyl.

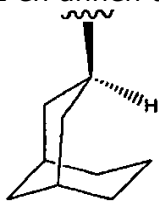
5 I en annen utførelsesform er R_1 i *endo*- eller *ekso*-konformasjonen med hensyn til broen i det brodannede piperidinet.

I en annen utførelsesform er R_1 i *endo*-konformasjonen med hensyn til broen i det brodannede piperidinet.

10

I en annen utførelsesform er R_1 i *ekso*-konformasjonen med hensyn til broen i det brodannede piperidinet.

I en annen utførelsesform er R_1 :



15

I en annen utførelsesform er R_1 $-(C_9-C_{12})$ sykloalkyl.

I en annen utførelsesform er R_1 -sykloundekyl.

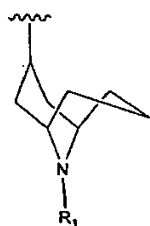
20

I en annen utførelsesform er b 0, *f.eks.* for en substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse hvor hver R_5 er -H, er det brodannede piperidinet:



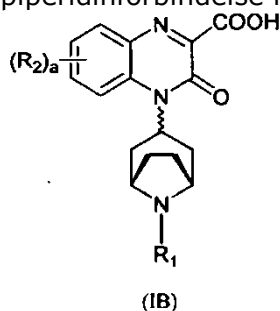
25

I en annen utførelsesform er b 1, *f.eks.* for en substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse hvor hver R_5 er -H, er det brodannede piperidinet:



I en annen utførelsesform er substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelsen med formel (IA) en substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse med formel (IB):

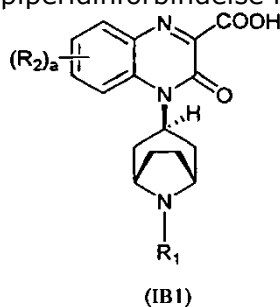
5



hvor R_1 , R_2 og a er som definert over for substituert kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene med formel (I).

10

I en annen utførelsesform er substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelsen med formel (IA) en substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse med formel (IB1):

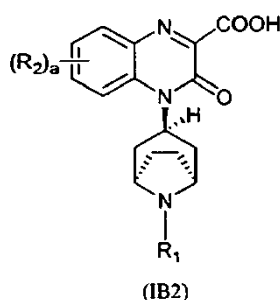


dvs. en substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse med formel (IB), hvori den 6-leddede nitrogenholdige ringen som er kondensert til benzo, er i *endo*-konformasjonen med hensyn til $(-CH_2-CH_2-)$ broen i det brodannede piperidinet.

15

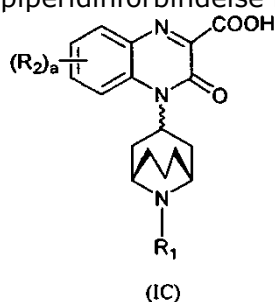
I en annen utførelsesform er substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelsen med formel (IA) en substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse med formel (IB2):

20



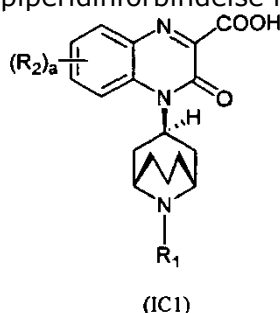
dvs. en substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse med formel (IB), hvori den 6-leddede nitrogenholdige ringen som er kondensert til benzo er i ekso-konformasjonen med hensyn til (-CH₂-CH₂-) broen i det brodannede piperidinet.

I en annen utførelsesform er substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelsen med formel (IA) en substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse med formel (IC):



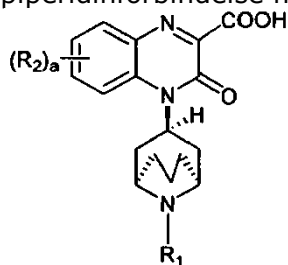
hvori R₁, R₂ og a er som definert over for substituert kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene med formel (I).

I en annen utførelsesform er substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelsen med formel (IA) en substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse med formel (IC1):



dvs. en substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse med formel (IC), hvori den 6-leddede nitrogenholdige ringen som er kondensert til benzo er i endo-konformasjonen med hensyn til (-CH₂-CH₂-CH₂-) broen i det brodannede piperidinet.

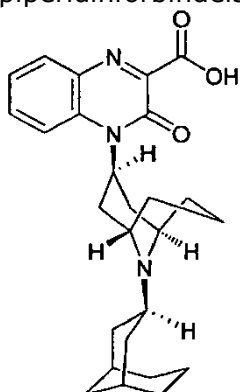
I en annen utførelsesform er substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelsen med formel (IA) en substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse med formel (IC2):



(IC2)

dvs. en substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse med formel (IC), hvori den 6-leddede nitrogenholdige ringen som er kondensert til benzo er i ekso-konformasjonen med hensyn til (-CH₂-CH₂-CH₂-) broen i det brodannede piperidinet.

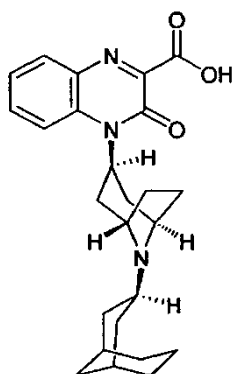
I en annen utførelsesform er substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelsen:



eller et farmasøytisk akseptabelt derivat derav.

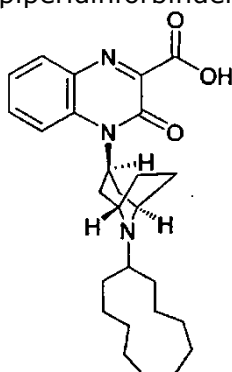
I en annen utførelsesform er substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelsen:

16



eller et farmasøytisk akseptabelt derivat derav.

5 I en annen utførelsesform er substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelsen:



eller et farmasøytisk akseptabelt derivat derav.

10 I en annen utførelsesform er det farmasøytisk akseptable derivatet et hydrat.

I en annen utførelsesform er det farmasøytisk akseptable derivatet et farmasøytisk akseptabelt salt.

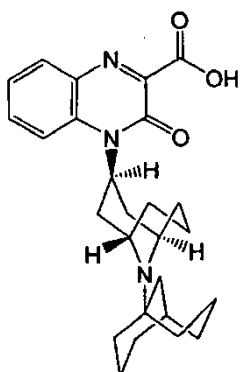
15 I en annen utførelsesform er det farmasøytisk akseptable saltet et *p*-toluensulfonsyresalt, et sulfatsalt, et fosforsyresalt eller et hydrokloridsalt.

I en annen utførelsesform er det farmasøytisk akseptable saltet et *p*-toluensulfonsyresalt, et sulfatsalt eller et fosforsyresalt.

20 I en annen utførelsesform er det farmasøytisk akseptable saltet et *p*-toluensulfonsyresalt.

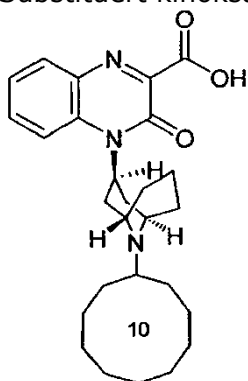
Substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelsen er ikke:

17



eller et farmasøytisk akseptabelt derivat derav.

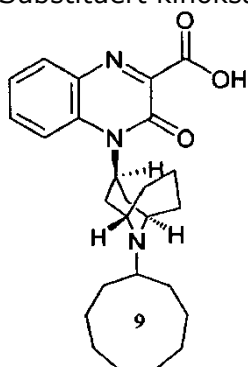
Substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelsen er ikke:



5

eller et farmasøytisk akseptabelt derivat derav.

Substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelsen er ikke:

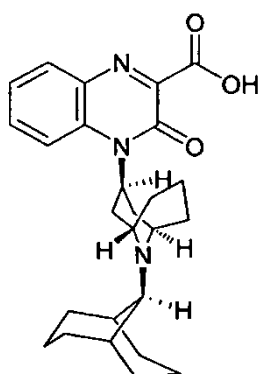


10

eller et farmasøytisk akseptabelt derivat derav.

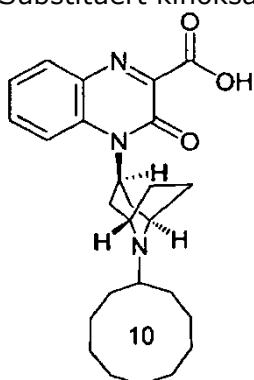
Substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelsen er ikke:

18



eller et farmasøytisk akseptabelt derivat derav.

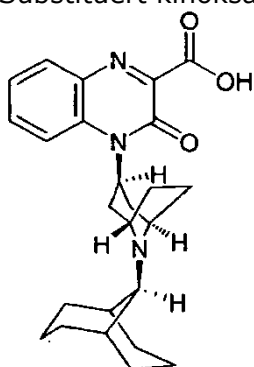
Substituert kinopsalintype brodannet piperidinforbindelsen er ikke:



5

eller et farmasøytisk akseptabelt derivat derav.

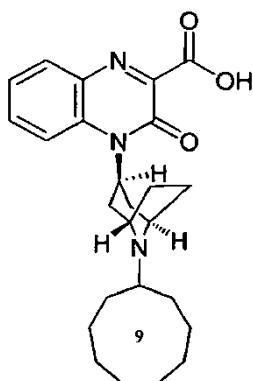
Substituert kinopsalintype brodannet piperidinforbindelsen er ikke:



10

eller et farmasøytisk akseptabelt derivat derav.

Substituert kinopsalintype brodannet piperidinforbindelsen er ikke:



eller et farmasøytisk akseptabelt derivat derav.

I en annen utførelsesform er substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelsen ikke 4-(9-(bisyklo[3.3.1]nonan-1-yl)-9-azabisyklo[3.3.1]nonan-3-yl)-3-okso-3,4-dihydrokinoksalin-2-karboksylsyre eller 4-(9-syklodekyl-9-azabisyklo[3.3.1]nonan-3-yl)-3-okso-3,4-dihydrokinoksalin-2-karboksylsyre eller 4-(9-syklononyl-9-azabisyklo[3.3.1]nonan-3-yl)-3-okso-3,4-dihydrokinoksalin-2-karboksylsyre eller 4-(9-(bisyklo[3.3.1]nonan-9-yl)-9-azabisyklo[3.3.1]nonan-3-yl)-3-okso-3,4-dihydrokinoksalin-2-karboksylsyre eller 4-(8-syklodekyl-8-azabisyklo[3.2.1]oktan-3-yl)-3-okso-3,4-dihydrokinoksalin-2-karboksylsyre eller 4-(8-(bisyklo[3.3.1]nonan-9-yl)-8-azabisyklo[3.2.1]oktan-3-yl)-3-okso-3,4-dihydrokinoksalin-2-karboksylsyre eller 4-(8-syklononyl-8-azabisyklo[3.2.1]oktan-3-yl)-3-okso-3,4-dihydrokinoksalin-2-karboksylsyre.

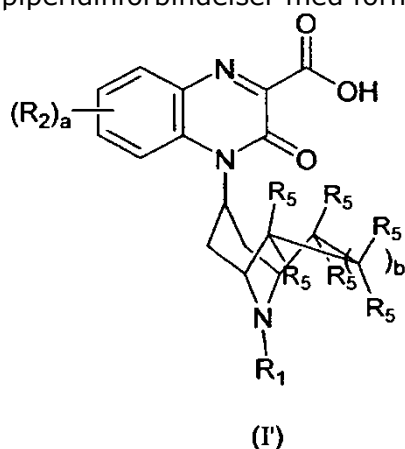
15

I en annen utførelsesform er substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelsen ikke 4-((endo)-9-(bisyklo[3.3.1]nonan-1-yl)-9-azabisyklo[3.3.1]nonan-3-yl)-3-okso-3,4-dihydrokinoksalin-2-karboksylsyre eller 4-((endo)-9-syklodekyl-9-azabisyklo[3.3.1]nonan-3-yl)-3-okso-3,4-dihydrokinoksalin-2-karboksylsyre eller 4-((endo)-9-syklononyl-9-azabisyklo[3.3.1]nonan-3-yl)-3-okso-3,4-dihydrokinoksalin-2-karboksylsyre eller 4-((endo)-9-((ekso)-bisyklo[3.3.1]nonan-9-yl)-9-azabisyklo[3.3.1]nonan-3-yl)-3-okso-3,4-dihydrokinoksalin-2-karboksylsyre eller 4-((endo)-8-syklodekyl-8-azabisyklo[3.2.1]oktan-3-yl)-3-okso-3,4-dihydrokinoksalin-2-karboksylsyre eller 4-((endo)-8-((ekso)-bisyklo[3.3.1]nonan-9-yl)-8-azabisyklo[3.2.1]oktan-3-yl)-3-okso-3,4-dihydrokinoksalin-2-karboksylsyre eller 4-((endo)-8-syklononyl-8-azabisyklo[3.2.1]oktan-3-yl)-3-okso-3,4-dihydrokinoksalin-2-karboksylsyre.

30

4.2 Substituert kinoksalintype brodannede piperidinforbindelser med formel (I')

Som angitt over omfatter oppfinnelsen substituert kinoksalintype brodannede piperidinforbindelser med formel (I'):

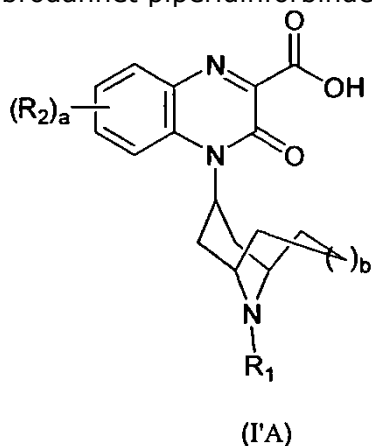


eller et farmasøytisk akseptabelt derivat derav hvor R_1 , R_2 , R_5 , a og b er definert over for substituert kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene med formel (I').

I én utførelsesform er hver R_5 uavhengig valgt fra -H, $-(C_1-C_3)\text{alkyl}$, $-C(\text{halo})_3$ eller -halo.

I en annen utførelsesform er hver R_5 uavhengig valgt fra -H, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$ eller -F.

I en annen utførelsesform er hver R_5 -H, dvs. substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelsen er en forbindelse med formel (I'A):



eller et farmasøytisk akseptabelt derivat derav hvor R_1 , R_2 , a og b er definert over for substituert kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene med formel (I').

I en annen utførelsesform er a et heltall valgt fra 0 eller 1.

I en annen utførelsesform er R_2 -halo.

I en annen utførelsesform er R_2 -F.

5

I en annen utførelsesform er a 0.

10

I en annen utførelsesform er 3-okso-3,4-dihydrokinoksalin-2-karboksytsyre-andelen av substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelsen i *endo*- eller *ekso*-konformasjonen med hensyn til broen i det brodannede piperidinet.

15

I en annen utførelsesform er 3-okso-3,4-dihydrokinoksalin-2-karboksytsyre-andelen av substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelsen i *endo*-konformasjonen med hensyn til broen i det brodannede piperidinet.

20

I en annen utførelsesform er 3-okso-3,4-dihydrokinoksalin-2-karboksytsyre-andelen av substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelsen i *ekso*-konformasjonen med hensyn til broen i det brodannede piperidinet.

I en annen utførelsesform er R_1 -(C₉-C₁₂)sykloalkyl eller -(C₉-C₁₂)bisykloalkyl.

I en annen utførelsesform er R_1 -(C₉-C₁₂)bisykloalkyl.

I en annen utførelsesform er R_1 bisyklo[3.3.1]nonyl.

25

I en annen utførelsesform er R_1 1-bisyklo[3.3.1]nonyl, 2-bisyklo[3.3.1]nonyl eller 3-bisyklo[3.3.1]nonyl.

30

I en annen utførelsesform er R_1 i *endo*- eller *ekso*-konformasjonen med hensyn til broen i det brodannede piperidinet.

I en annen utførelsesform er R_1 i *endo*-konformasjonen med hensyn til broen i det brodannede piperidinet.

35

I en annen utførelsesform er R_1 i *ekso*-konformasjonen med hensyn til broen i det brodannede piperidinet.

I en annen utførelsesform er der tre uavhengig valgte R_3 -grupper.

I en annen utførelsesform er der to uavhengig valgte R_3 -grupper.

5

I en annen utførelsesform er der én R_3 -gruppe.

I en annen utførelsesform er hver R_3 -gruppe metyl.

10

I en annen utførelsesform er der tre R_3 -grupper og hver R_3 -gruppe er uavhengig valgt fra $-(C_1-C_4)$ alkyl, $-(C_2-C_6)$ alkenyl, $-(C_2-C_6)$ alkynyl og $-(C_3-C_6)$ sykloalkyl.

I en annen utførelsesform er der to R_3 -grupper og hver R_3 -gruppe er uavhengig valgt fra $-(C_1-C_4)$ alkyl, $-(C_2-C_6)$ alkenyl, $-(C_2-C_6)$ alkynyl og $-(C_3-C_6)$ sykloalkyl.

15

I en annen utførelsesform er der én R_3 -gruppe som er $-(C_1-C_4)$ alkyl, $-(C_2-C_6)$ alkenyl, $-(C_2-C_6)$ alkynyl eller $-(C_3-C_6)$ sykloalkyl.

I en annen utførelsesform er der tre R_3 -grupper og hver R_3 -gruppe er uavhengig valgt fra $-(C_1-C_4)$ alkyl, $-(C_2-C_6)$ alkenyl og $-(C_2-C_6)$ alkynyl.

20

I en annen utførelsesform er der to R_3 -grupper og hver R_3 -gruppe er uavhengig valgt fra $-(C_1-C_4)$ alkyl, $-(C_2-C_6)$ alkenyl og $-(C_2-C_6)$ alkynyl.

I en annen utførelsesform er der én R_3 -gruppe som er $-(C_1-C_4)$ alkyl, $-(C_2-C_6)$ alkenyl eller $-(C_2-C_6)$ alkynyl.

25

I en annen utførelsesform er der tre R_3 -grupper og hver R_3 -gruppe er uavhengig valgt fra $-(C_1-C_4)$ alkyl og $-(C_3-C_6)$ sykloalkyl.

30

I en annen utførelsesform er der to R_3 -grupper og hver R_3 -gruppe er uavhengig valgt fra $-(C_1-C_4)$ alkyl og $-(C_3-C_6)$ sykloalkyl.

I en annen utførelsesform er der én R_3 -gruppe som er $-(C_1-C_4)$ alkyl eller $-(C_3-C_6)$ sykloalkyl.

35

I en annen utførelsesform er der tre R_3 -grupper og hver R_3 -gruppe er uavhengig valgt fra -metyl, -etyl, -n-propyl, -iso-propyl, -n-butyl, -sec-butyl, -iso-butyl, -tert-butyl, -syklopropyl, -syklobutyl, -syklopentyl og -sykloheksyl.

5 I en annen utførelsesform er der tre R_3 -grupper og hver R_3 -gruppe er uavhengig valgt fra -metyl, -etyl, -n-propyl, -iso-propyl, -n-butyl, -iso-butyl, -tert-butyl, -syklopropyl, -syklobutyl, -syklopentyl og -sykloheksyl.

10 I en annen utførelsesform er der tre R_3 -grupper og hver R_3 -gruppe er uavhengig valgt fra -metyl, -etyl, -n-propyl, -iso-propyl, -iso-butyl, -tert-butyl, -syklobutyl, -syklopentyl og -sykloheksyl.

15 I en annen utførelsesform er der tre R_3 -grupper og hver R_3 -gruppe er uavhengig valgt fra -metyl, -etyl, -tert-butyl, -syklobutyl, -syklopentyl og -sykloheksyl.

I en annen utførelsesform er der tre R_3 -grupper og hver R_3 -gruppe er uavhengig valgt fra -metyl, -etyl, -n-propyl, -iso-propyl, -n-butyl, -sec-butyl, -iso-butyl og -tert-butyl.

20 I en annen utførelsesform er der tre R_3 -grupper og hver R_3 -gruppe er uavhengig valgt fra -metyl, -etyl, -n-propyl, -iso-propyl, -n-butyl, -iso-butyl og -tert-butyl.

I en annen utførelsesform er der tre R_3 -grupper og hver R_3 -gruppe er uavhengig valgt fra -metyl, -etyl, -iso-propyl, -iso-butyl og -tert-butyl.

25 I en annen utførelsesform er der tre R_3 -grupper og hver R_3 -gruppe er uavhengig valgt fra -metyl og -etyl

I en annen utførelsesform er der tre R_3 -grupper hver av disse er -metyl.

30 I en annen utførelsesform er der tre R_3 -grupper og hver R_3 -gruppe er uavhengig valgt fra -syklopropyl, -syklobutyl, -syklopentyl og -sykloheksyl.

35 I en annen utførelsesform er der tre R_3 -grupper og hver R_3 -gruppe er uavhengig valgt fra -syklobutyl, -syklopentyl og -sykloheksyl.

I en annen utførelsesform er der to R_3 -grupper og hver R_3 -gruppe er uavhengig valgt fra -metyl, -etyl, -n-propyl, -iso-propyl, -n-butyl, -sec-butyl, -iso-butyl, -tert-butyl, -syklopropyl, -syklobutyl, -syklopentyl og -sykloheksyl.

5 I en annen utførelsesform er der to R_3 -grupper og hver R_3 -gruppe er uavhengig valgt fra -metyl, -etyl, -n-propyl, -iso-propyl, -n-butyl, -iso-butyl, -tert-butyl, -syklopropyl, -syklobutyl, -syklopentyl og -sykloheksyl.

10 I en annen utførelsesform er der to R_3 -grupper og hver R_3 -gruppe er uavhengig valgt fra -metyl, -etyl, -n-propyl, -iso-propyl, -iso-butyl, -tert-butyl, -syklobutyl, -syklopentyl og -sykloheksyl.

15 I en annen utførelsesform er der to R_3 -grupper og hver R_3 -gruppe er uavhengig valgt fra -metyl, -etyl, -tert-butyl, -syklobutyl, -syklopentyl og -sykloheksyl.

I en annen utførelsesform er der to R_3 -grupper og hver R_3 -gruppe er uavhengig valgt fra -metyl, -etyl, -n-propyl, -iso-propyl, -n-butyl, -sec-butyl, -iso-butyl og -tert-butyl.

20 I en annen utførelsesform er der to R_3 -grupper og hver R_3 -gruppe er uavhengig valgt fra -metyl, -etyl, -n-propyl, -iso-propyl, -n-butyl, -iso-butyl og -tert-butyl.

I en annen utførelsesform er der to R_3 -grupper og hver R_3 -gruppe er uavhengig valgt fra -metyl, -etyl, -iso-propyl, -iso-butyl og -tert-butyl.

25 I en annen utførelsesform er der to R_3 -grupper og hver R_3 -gruppe er uavhengig valgt fra -metyl og -etyl.

I en annen utførelsesform er der to R_3 -grupper, hver av disse er -metyl.

30 I en annen utførelsesform er der to R_3 -grupper og hver R_3 -gruppe er uavhengig valgt fra -syklopropyl, -syklobutyl, -syklopentyl og -sykloheksyl.

35 I en annen utførelsesform er der to R_3 -grupper og hver R_3 -gruppe er uavhengig valgt fra -syklobutyl, -syklopentyl og -sykloheksyl.

I en annen utførelsesform er der én R_3 -gruppe som er -metyl, -etyl, -n-propyl, -*iso*-propyl, -n-butyl, -*sec*-butyl, -*iso*-butyl, -*tert*-butyl, -syklopropyl, -syklobutyl, -syklopentyl eller -sykloheksyl.

5 I en annen utførelsesform er der én R_3 -gruppe som er -metyl, -etyl, -n-propyl, -*iso*-propyl, -n-butyl, -*iso*-butyl, -*tert*-butyl, -syklopropyl, -syklobutyl, -syklopentyl eller -sykloheksyl.

10 I en annen utførelsesform er der én R_3 -gruppe som er -metyl, -etyl, -n-propyl, -*iso*-propyl, -*iso*-butyl, -*tert*-butyl, -syklobutyl, -syklopentyl eller -sykloheksyl.

I en annen utførelsesform er der én R_3 -gruppe som er -metyl, -etyl, -*tert*-butyl, -syklobutyl, -syklopentyl eller -sykloheksyl.

15 I en annen utførelsesform er der én R_3 -gruppe som er -metyl, -etyl, -n-propyl, -*iso*-propyl, -n-butyl, -*sec*-butyl, -*iso*-butyl eller -*tert*-butyl.

I en annen utførelsesform er der én R_3 -gruppe som er -metyl, -etyl, -n-propyl, -*iso*-propyl, -n-butyl, -*iso*-butyl eller -*tert*-butyl.

20 I en annen utførelsesform er der én R_3 -gruppe som er -metyl, -etyl, -*iso*-propyl, -*iso*-butyl eller -*tert*-butyl.

25 I en annen utførelsesform er der én R_3 -gruppe som er -syklopropyl, -syklobutyl, -syklopentyl eller -sykloheksyl.

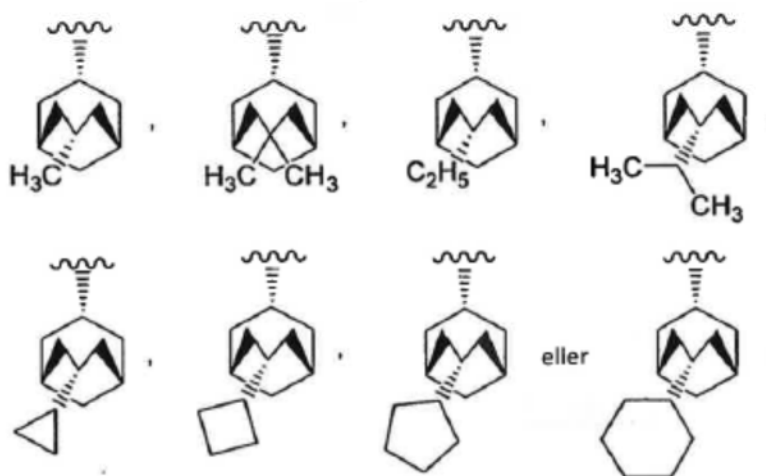
I en annen utførelsesform er der én R_3 -gruppe som er -syklobutyl, -syklopentyl eller -sykloheksyl.

30 I en annen utførelsesform er der én R_3 -gruppe som er -etyl.

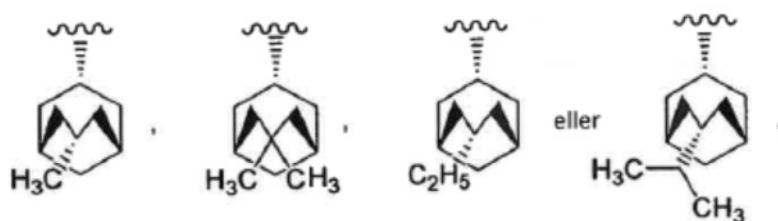
I en annen utførelsesform er der én R_3 -gruppe som er -metyl.

35 I en annen utførelsesform er karbonatomet i R_1 -gruppen som er knyttet til nitrogenatomet av det brodannede piperidinet usubstituert ved en R_3 -gruppe.

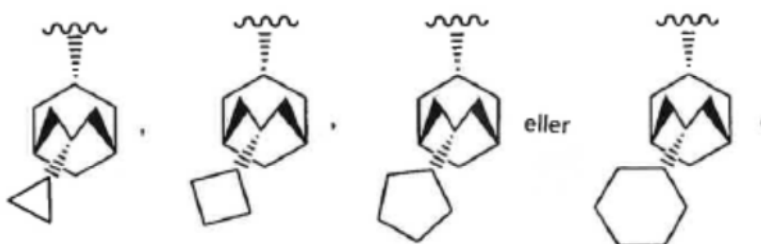
I en annen utførelsesform er R_1 og R_3 til sammen:



5 I en annen utførelsesform er R_1 og R_3 til sammen:

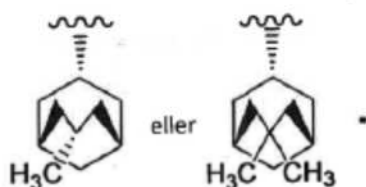


I en annen utførelsesform er R_1 og R_3 til sammen:



10

I en annen utførelsesform er R_1 og R_3 til sammen:



I en annen utførelsesform er R_1 og R_3 til sammen:



I en annen utførelsesform er R_1 $-(C_9-C_{12})$ sykloalkyl.

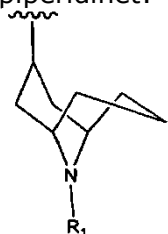
5 I en annen utførelsesform er R_1 -sykloundekyl.

I en annen utførelsesform er b 0, *f.eks.* for en substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse hvor hver R_5 er -H, er det brodannede piperidinet:



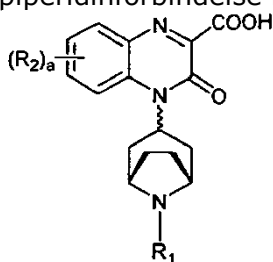
10

I en annen utførelsesform er b 1, *f.eks.* for en substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse hvor hver R_5 er -H, er det brodannede piperidinet:



15

I en annen utførelsesform er substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelsen med formel (I'A) en substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse med formel (I'B):

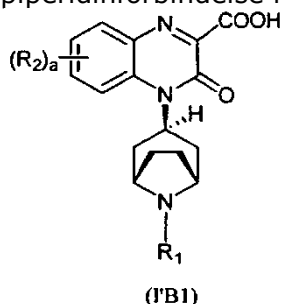


(I'B)

20

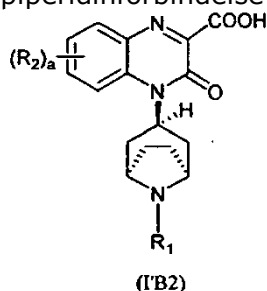
hvor R_1 , R_2 og a er som definert over for substituert kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene med formel (I').

I en annen utførelsesform er substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelsen med formel (I'A) en substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse med formel (I'B1):



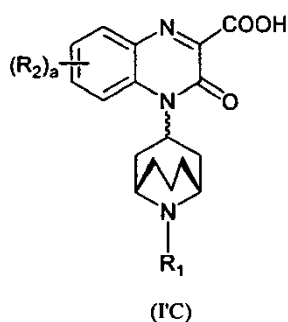
dvs. en substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse med formel (I'B), hvori den 6-leddede nitrogenholdige ringen som er kondensert til benzo er i *endo*-konformasjonen med hensyn til (-CH₂-CH₂-) broen i det brodannede piperidinet.

I en annen utførelsesform er substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelsen med formel (I'A) en substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse med formel (I'B2):



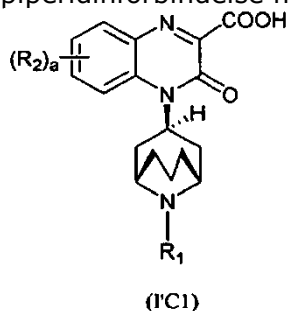
dvs. en substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse med formel (I'B), hvori den 6-leddede nitrogenholdige ringen som er kondensert til benzo er i *ekso*-konformasjonen med hensyn til (-CH₂-CH₂-) broen i det brodannede piperidinet.

I en annen utførelsesform er substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelsen med formel (I'A) en substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse med formel (I'C):



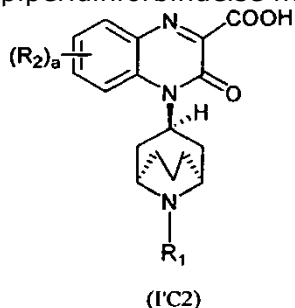
hvor R_1 , R_2 og a er som definert over for substituert kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene med formel (I').

- 5 I en annen utførelsesform er substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelsen med formel (I'A) en substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse med formel (I'C1):



- 10 *dvs.* en substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse med formel (I'C), hvori den 6-leddede nitrogenholdige ringen som er kondensert til benzo er i *endo*-konformasjonen med hensyn til (-CH₂-CH₂-CH₂-) broen i det brodannede piperidinet.

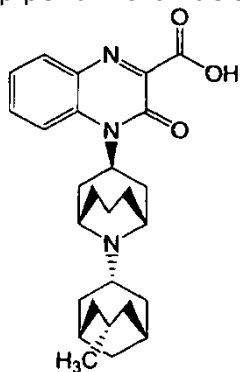
- 15 I en annen utførelsesform er substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelsen med formel (I'A) en substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse med formel (I'C2):



dvs. en substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse med formel (I'C), hvori den 6-leddede nitrogenholdige ringen som er kondensert til benzo er

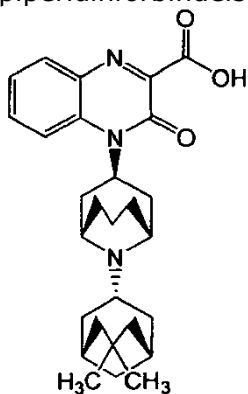
i *ekso*-konformasjonen med hensyn til (-CH₂-CH₂-CH₂-) broen i det brodannede piperidinet.

- 5 I en annen utførelsesform er substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelsen:



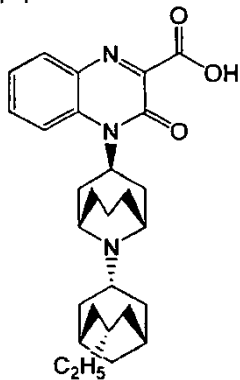
eller et farmasøytisk akseptabelt derivat derav.

- 10 I en annen utførelsesform er substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelsen:



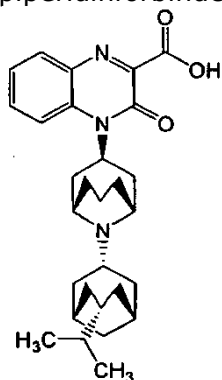
eller et farmasøytisk akseptabelt derivat derav.

- 15 I en annen utførelsesform er substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelsen:



eller et farmasøytisk akseptabelt derivat derav.

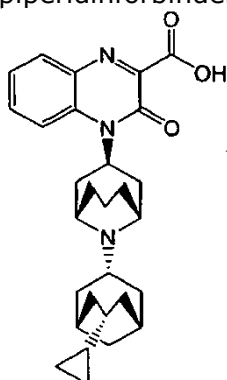
I en annen utførelsesform er substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelsen:



5

eller et farmasøytisk akseptabelt derivat derav.

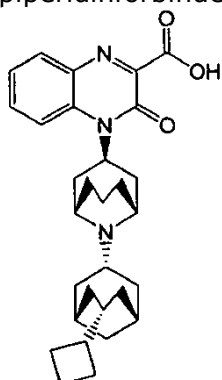
I en annen utførelsesform er substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelsen:



10

eller et farmasøytisk akseptabelt derivat derav.

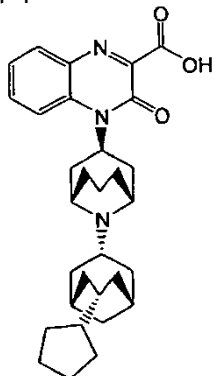
I en annen utførelsesform er substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelsen:



15

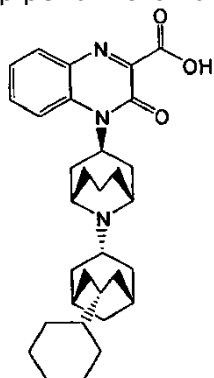
eller et farmasøytisk akseptabelt derivat derav.

I en annen utførelsesform er substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelsen:



5 eller et farmasøytisk akseptabelt derivat derav.

I en annen utførelsesform er substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelsen:



10 eller et farmasøytisk akseptabelt derivat derav.

I en annen utførelsesform er det farmasøytisk akseptable derivatet et hydrat.

15 I en annen utførelsesform er det farmasøytisk akseptable derivatet et farmasøytisk akseptabelt salt.

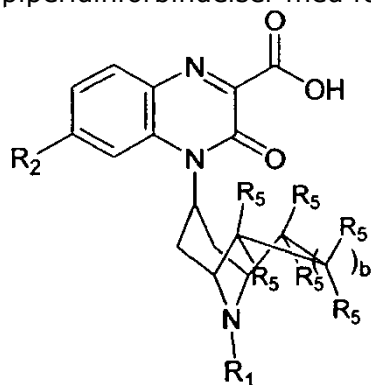
I en annen utførelsesform er det farmasøytisk akseptable saltet et *p*-toluensulfonsyresalt, et sulfatsalt, et fosforsyresalt eller et hydrokloridsalt.

20 I en annen utførelsesform er det farmasøytisk akseptable saltet et *p*-toluensulfonsyresalt, et sulfatsalt eller et fosforsyresalt.

I en annen utførelsesform er det farmasøytisk akseptable saltet et *p*-toluensulfonsyresalt.

4.3 Substituert kinoksalintype brodannede piperidinforbindelser med formel (II)

Som angitt over omfatter oppfinnelsen substituert kinoksalintype brodannede piperidinforbindelser med formel (II):



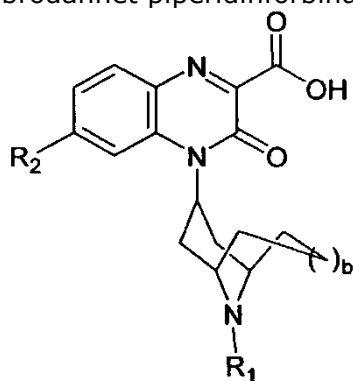
(II)

eller et farmasøytisk akseptabelt derivat derav hvor R_1 , R_2 , R_5 og b er definert over for substituert kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ifølge formlene (I) eller (I').

I én utførelsesform er hver R_5 uavhengig valgt fra -H, $-(C_1-C_3)alkyl$, $-C(halo)_3$ eller -halo.

I en annen utførelsesform er hver R_5 uavhengig valgt fra -H, $-CH_3$, $-CF_3$ eller -F.

I en annen utførelsesform er hver R_5 -H, *dvs.* substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelsen er en forbindelse med formel (IIA):



(IIA)

eller et farmasøytisk akseptabelt derivat derav hvor R_1 , R_2 og b er definert over for substituert kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene med formel (II).

I en annen utførelsesform er R_2 -halo.

5

I en annen utførelsesform er R_2 -F.

I en annen utførelsesform er 3-okso-3,4-dihydrokinoksalin-2-karboksytsyre-andelen av substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelsen i *endo*- eller *ekso*-konformasjonen med hensyn til broen i det brodannede piperidinet.

10

I en annen utførelsesform er 3-okso-3,4-dihydrokinoksalin-2-karboksytsyre-andelen av substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelsen i *endo*-konformasjonen med hensyn til broen i det brodannede piperidinet.

15

I en annen utførelsesform er 3-okso-3,4-dihydrokinoksalin-2-karboksytsyre-andelen av substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelsen i *ekso*-konformasjonen med hensyn til broen i det brodannede piperidinet.

20

I en annen utførelsesform er R_1 -(C₉-C₁₂)sykloalkyl eller -(C₉-C₁₂)bisykloalkyl.

I en annen utførelsesform er R_1 -(C₉-C₁₂)bisykloalkyl.

I en annen utførelsesform er R_1 bisyklo[3.3.1]nonyl.

25

I en annen utførelsesform er R_1 1-bisyklo[3.3.1]nonyl, 2-bisyklo[3.3.1]nonyl eller 3-bisyklo[3.3.1]nonyl.

I en annen utførelsesform er R_1 ikke 9-bisyklo[3.3.1]nonyl.

30

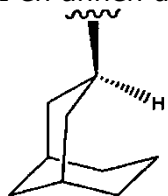
I en annen utførelsesform er R_1 i *endo*- eller *ekso*-konformasjonen med hensyn til broen i det brodannede piperidinet.

I en annen utførelsesform er R_1 i *endo*-konformasjonen med hensyn til broen av det brodannede piperidinet.

35

I en annen utførelsesform er R_1 i *ekso*-konformasjonen med hensyn til broen i det brodannede piperidinet.

I en annen utførelsesform er R_1 :



5

I en annen utførelsesform er R_1 $-(C_9-C_{12})$ sykloalkyl.

I en annen utførelsesform er R_1 -sykloundekyl.

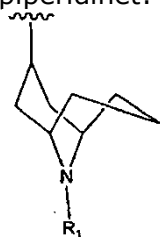
10

I en annen utførelsesform er b 0, *f.eks.* for en substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse hvor hver R_5 er -H, er det brodannede piperidinet:



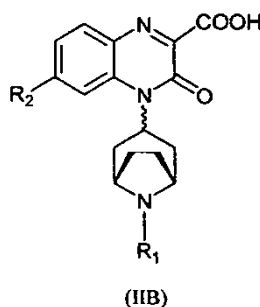
15

I en annen utførelsesform er b 1, *f.eks.* for en substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse hvor hver R_5 er -H, er det brodannede piperidinet:



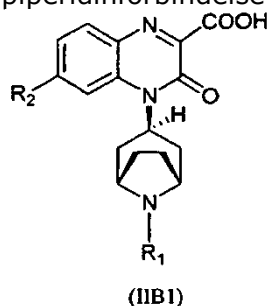
20

I en annen utførelsesform er substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelsen med formel (IIA) en substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse med formel (IIB):



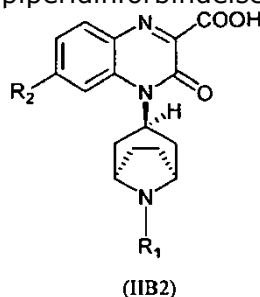
hvor R_1 og R_2 er som definert over for substituert kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene med formel (II).

- 5 I en annen utførelsesform er substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelsen med formel (IIA) en substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse med formel (IIB1):



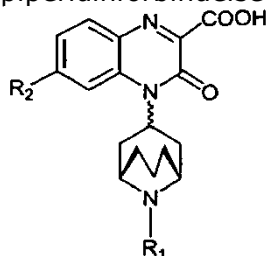
- 10 dvs. en substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse med formel (IIB), hvori den 6-leddede nitrogenholdige ringen som er kondensert til benzo er i *endo*-konformasjonen med hensyn til (-CH₂-CH₂-) broen i det brodannede piperidinet.

- 15 I en annen utførelsesform er substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelsen med formel (IIA) en substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse med formel (IIB2):



- 20 dvs. en substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse med formel (IIB), hvori den 6-leddede nitrogenholdige ringen som er kondensert til benzo er i *ekso*-konformasjonen med hensyn til (-CH₂-CH₂-) broen i det brodannede piperidinet.

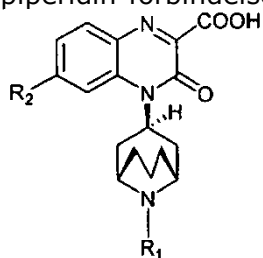
I en annen utførelsesform er substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelsen med formel (IIA) en substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse med formel (IIC):



(IIC)

hvor R_1 og R_2 er som definert over for substituert kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene med formel (II).

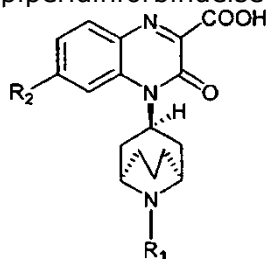
I en annen utførelsesform er substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelsen med formel (IIA) en substituert kinoksalintype brodannet piperidin-forbindelse med formel (IIC1):



(IIC1)

dvs. en substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse med formel (IIC), hvori den 6-leddede nitrogenholdige ringen som er kondensert til benzo er i *endo*-konformasjonen med hensyn til $(-CH_2-CH_2-CH_2-)$ broen i det brodannede piperidinet.

I en annen utførelsesform er substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelsen med formel (IIA) en substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse med formel (IIC2):



(IIC2)

dvs. en substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse med formel (IIC), hvori den 6-leddede nitrogenholdige ringen som er kondensert til benzo er i *ekso*-konformasjonen med hensyn til (-CH₂-CH₂-CH₂-) broen i det brodannede piperidinet.

5

I en annen utførelsesform er det farmasøytisk akseptable derivatet et hydrat.

I en annen utførelsesform er det farmasøytisk akseptable derivatet et farmasøytisk akseptabelt salt.

10

I en annen utførelsesform er det farmasøytisk akseptable saltet et *p*-toluensulfonsyresalt, et sulfatsalt, et fosforsyresalt eller et hydrokloridsalt.

15

I en annen utførelsesform er det farmasøytisk akseptable saltet et *p*-toluensulfonsyresalt, et sulfatsalt eller et fosforsyresalt.

I en annen utførelsesform er det farmasøytisk akseptable saltet et *p*-toluensulfonsyresalt.

20

4.4 Definisjoner

Som anvendt i forbindelse med substituert kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene heri, har begrepene anvendt heri følgende betydning:

25

"-(C₁-C₄)alkyl" betyr en rett kjede eller forgrenet ikke-syklisk hydrokarbon som har fra 1 til 4 karbonatomer. Representative rett kjede -(C₁-C₄)alkyler inkluderer -metyl, -etyl, -*n*-propyl og -*n*-butyl. Representative forgrenede -(C₁-C₄)alkyler inkluderer -*iso*-propyl, -*sec*-butyl, -*iso*-butyl og -*tert*-butyl.

30

"-(C₁-C₃)alkyl" betyr en rett kjede eller forgrenet ikke-syklisk hydrokarbon som har fra 1 til 3 karbonatomer. Representative rett kjede -(C₁-C₃)alkyler inkluderer -metyl, -etyl og -*n*-propyl. Representative forgrenede -(C₁-C₃)alkyler inkluderer -*iso*-propyl.

35

"-(C₂-C₆)alkenyl" betyr en rett kjede eller forgrenet ikke-syklisk hydrokarbon som har fra 2 til 6 karbonatomer og inkluderer minst én karbon-karbon dobbeltbinding. Representative rett kjede og forgrenede (C₂-C₆)alkenyler inkluderer -vinyl, -allyl, -1-butenyl, -2-butenyl, -*iso*-butylenyl, -1-pentenyl, -2-pentenyl,

-3-metyl-1-butenyl, -2-metyl-2-butenyl, -2,3-dimetyl-2-butenyl, -1-heksenyl, 2-heksenyl, 3-heksenyl og lignende.

"-(C₂-C₆)alkynyl" betyr en rett kjede eller forgrenet ikke-syklisk hydrokarbon som har fra 2 til 6 karbonatomer og inkluderer minst én karbon-karbon trippelbinding. Representative rett kjede og forgrenede (C₂-C₆)alkynyler inkluderer

-acetylenyl, -propynyl, -1-butylnyl, -2-butylnyl, -1-pentylnyl, -2-pentylnyl, -3-metyl-1-butylnyl, -4-pentylnyl, -1-heksynyl, -2-heksynyl, -5-heksynyl og lignende.

"-(C₉-C₁₄)sykloalkyl" betyr et mettet monosyklisk hydrokarbon som har fra 9 til 14 karbonatomer. Representative (C₉-C₁₄)sykloalkyler er -syklononyl, -syklodekyl, -sykloundekyl, -syklododekyl, -syklotridekyl og -syklotetradekyl.

"-(C₁₁-C₁₄)sykloalkyl" betyr et mettet monosyklisk hydrokarbon som har fra 11 til 14 karbonatomer. Representative (C₁₁-C₁₄)sykloalkyler er -sykloundekyl, -syklododekyl, -syklotridekyl og -syklotetradekyl.

"-(C₉-C₁₂)sykloalkyl" betyr et mettet monosyklisk hydrokarbon som har fra 9 til 12 karbonatomer. Representative (C₉-C₁₂)sykloalkyler er -syklononyl, -syklodekyl, -sykloundekyl og -syklododekyl.

"-(C₃-C₆)sykloalkyl" betyr et mettet monosyklisk hydrokarbon som har fra 3 til 6 karbonatomer. Representative (C₃-C₆)sykloalkyler inkluderer -syklopropyl, -syklobutyl, -syklopentyl og -sykloheksyl.

"-(C₉-C₁₄)bisykloalkyl" betyr et bisyklisk hydrokarbonringsystem som har fra 9 til 14 karbonatomer og minst én mettet syklisk alkylring. Representative -(C₉-C₁₄)bisykloalkyler inkluderer -indanyl, -bisyklo[3.3.1]nonyl, så som -1-bisyklo[3.3.1]nonyl, -2-bisyklo[3.3.1]nonyl, -3-bisyklo[3.3.1]nonyl og -9-bisyklo[3.3.1]nonyl, -bisyklo[4.2.1]nonyl, -1,2,3,4-tetrahydronaftalenyl, -5,6,7,8-tetrahydronaftalenyl, -perhydronaftalenyl, -bisyklo[3.3.2]dekyl, -bisyklo[4.2.2]dekyl, -bisyklo[4.3.1]dekyl, -bisyklo[3.3.3]undekyl, -bisyklo[4.3.2]undekyl, -bisyklo[6.2.1]undekyl, -bisyklo[4.3.3]dodekyl, -bisyklo[6.3.1]dodekyl, -bisyklo[6.3.1]dodeka-8,10-dienyl, -bisyklo[7.3.1]tridekyl, -bisyklo[7.2.2]tridekyl, -bisyklo[7.2.2]trideka-1(11),9-dienyl, -bisyklo[9.1.1]tridekyl, -bisyklo[8.2.1]tridekyl, -bisyklo[7.3.2]tetradekyl, -bisyklo[8.3.1]tetradekyl og lignende.

"-(C₉-C₁₂)bisykloalkyl" betyr et bisyklisk hydrokarbonringsystem som har fra 9 til 12 karbonatomer og minst én mettet syklisk alkylring. Representative -(C₉-C₁₂)bisykloalkyler inkluderer -indanyl, -bisyklo[3.3.1]nonyl, så som -1-bisyklo[3.3.1]nonyl, -2-bisyklo[3.3.1]nonyl, -3-bisyklo[3.3.1]nonyl og -9-bisyklo-

[3.3.1]nonyl, -bisyklo[4.2.1]nonyl, -1,2,3,4-tetrahydronaftalenyl, -5,6,7,8-tetrahydronaftalenyl, -perhydronaftalenyl, -bisyklo[3.3.2]dekyl, -bisyklo[4.2.2]-dekyl, -bisyklo[4.3.1]dekyl, -bisyklo[3.3.3]undekyl, -bisyklo[4.3.2]undekyl, -bisyklo[6.2.1]undekyl, -bisyklo[4.3.3]dodekyl, -bisyklo[6.3.1]dodekyl, -bisyklo-

5 [6.3.1]dodeka-8,10-dienyl og lignende.

"-(C₁₀-C₁₄)bisykloalkyl" betyr et bisyklisk hydrokarbonringsystem som har fra 10 til 14 karbonatomer og minst én mettet syklisk alkylring. Representative

-(C₁₀-C₁₄)bisykloalkyler inkluderer -1,2,3,4-tetrahydronaftalenyl, -5,6,7,8-tetrahydronaftalenyl, -perhydronaftalenyl, -bisyklo[3.3.2]dekyl, -bisyklo[4.2.2]-dekyl, -bisyklo[4.3.1]dekyl, -bisyklo[3.3.3]undekyl, -bisyklo[4.3.2]undekyl, -bisyklo[6.2.1]undekyl, -bisyklo[4.3.3]dodekyl, -bisyklo[6.3.1]dodekyl, -bisyklo-

10 [6.3.1]dodeka-8,10-dienyl, -bisyklo[7.3.1]tridekyl, -bisyklo[7.2.2]tridekyl, -bisyklo[7.2.2]trideka-1(11),9-dienyl, -bisyklo[9.1.1]tridekyl, -bisyklo[8.2.1]tridekyl, -bisyklo[7.3.2]tetradekyl, -bisyklo[8.3.1]tetradekyl og lignende.

"-C(halo)₃" betyr en metylgruppe hvor hvert av hydrogenene i metylgruppen har blitt erstattet med et halogen. Representative -C(halo)₃ grupper inkluderer -CF₃, -CCl₃, -CBr₃ og -CI₃.

15 "-Halogen" eller "-halo" betyr -F, -Cl, -Br eller -I.

"Okso", "=O" og lignende som anvendt heri betyr et oksygenatom dobbelbundet til karbon eller et annet element.

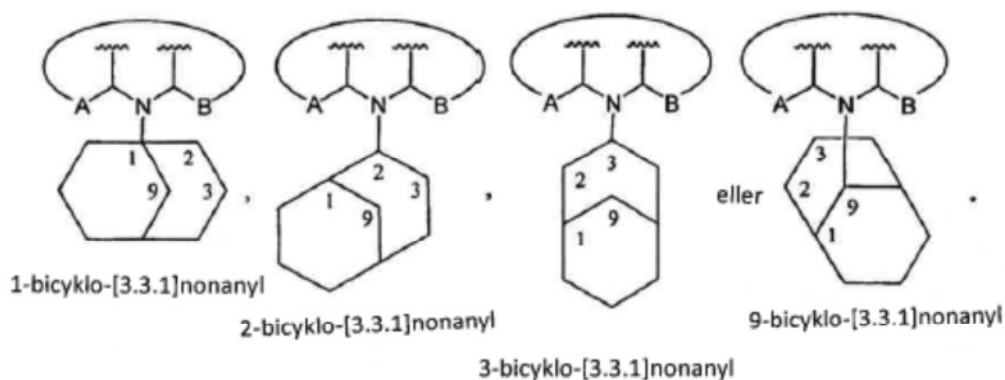
20 "(C₂-C₃)bro" som anvendt heri betyr en hydrokarbonkjede som inneholder 2 eller 3 karbonatomer som forbinder karbonatomene ved posisjoner 2 og 6 i piperidinringen; for enkelhets skyld er i noen kjemiske strukturer heri A og B

illustrert som substituenten av piperidinringen med den forståelse at A-B sammen danner (C₂-C₃)broen. Eksempelvis forbindelser ifølge oppfinnelsen inkluderer de med en usubstituert (C₂)bro, dvs. -CH₂-CH₂-, som forbinder posisjoner 2 og 6 i piperidinringen (A-B danner sammen en usubstituert (C₂)bro) og en usubstituert (C₃)bro, dvs. -CH₂-CH₂-CH₂-, som forbinder posisjoner 2 og 6 i piperidinringen (A-B danner sammen en usubstituert (C₃)bro). Eksempler på

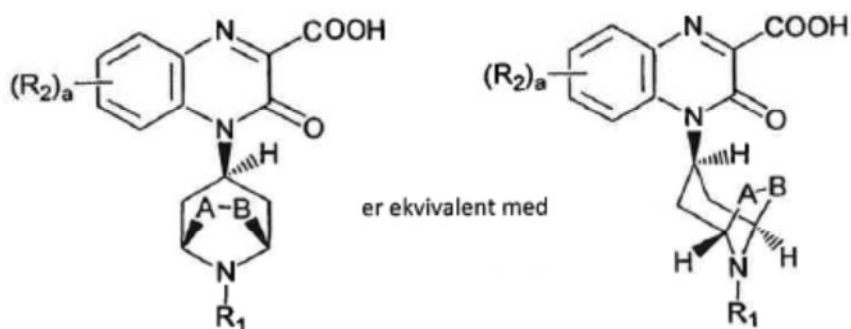
25 forbindelser hvor A-B sammen kan danne en (C₂-C₃)bro inkluderer forbindelser omfattende de følgende ringsystemer: 8-aza-bisyklo[3.2.1]oktan og 9-aza-bisyklo[3.3.1]nonan.

I forbindelser ifølge oppfinnelsen omfattende bisyklo[3.3.1]nonyl som R₁, kan bisyklo[3.3.1]nonyl være knyttet til nitrogenatomet i det brodannede piperidinet på de følgende måter:

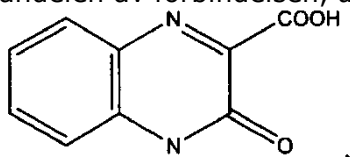
35



I forbindelser ifølge oppfinnelsen, er den eksempelvis *endo*-broen

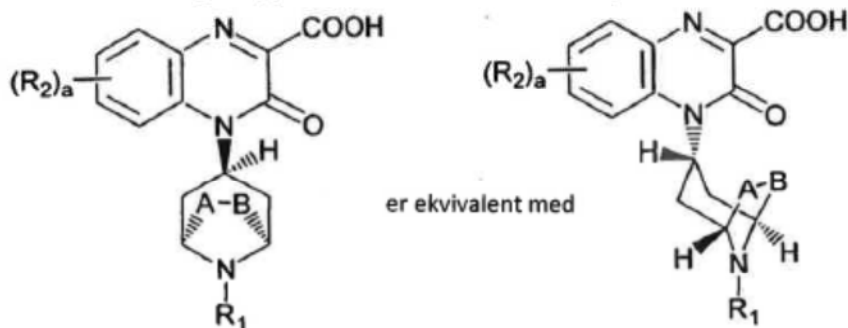


5 I slike *endo*-forbindelser er 3-okso-3,4-dihydrokinoksalin-2-karboksylsyre-andelen av forbindelsen, dvs.:



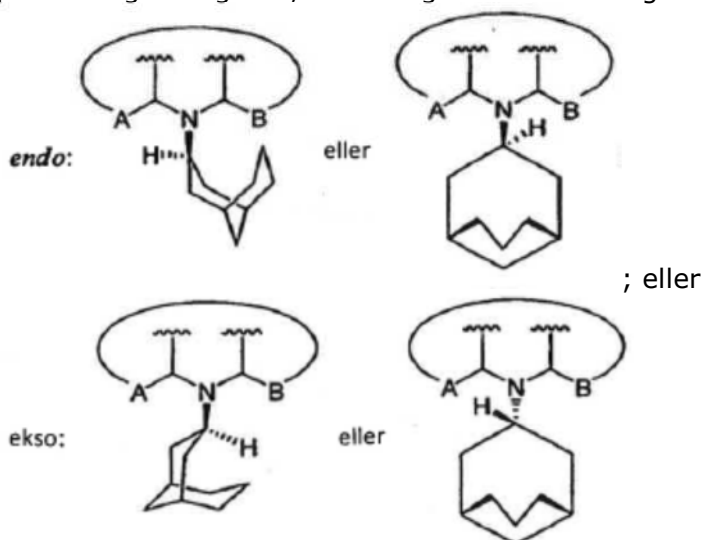
i *endo*-konformasjonen med hensyn til broen i det brodannede piperidinet.

10 I forbindelser ifølge oppfinnelsen, er den eksempelvis *ekso*-broen



I slike *ekso*-forbindelser, er 3-okso-3,4-dihydrokinoksalin-2-karboksytsyre-andelen av forbindelsen i *ekso*-konformasjonen med hensyn til broen i det brodannede piperidinet.

- 5 I forbindelser ifølge oppfinnelsen hvor $-R_1$ -gruppen omfatter en bisyklisk gruppe, kan den bisykliske gruppen ha to orienteringer. For eksempel, for en $-R_1$ -gruppe som er en $-(C_9-C_{14})$ bisykloalkyl, f.eks. bisyklo[3.3.1]nonyl knyttet direkte til piperidinring-nitrogenet, er de følgende orienteringer mulig:



10

I slike *endo*-forbindelser er $-R_1$ -gruppen av forbindelsen i *endo*-konformasjonen med hensyn til broen i det brodannede piperidinet. I slike *ekso*-forbindelser er $-R_1$ -gruppen av forbindelsen i *ekso*-konformasjonen med hensyn til broen i det brodannede piperidinet.

15

Når en første gruppe er "substituert med én eller flere" andre grupper, er ett eller flere hydrogenatomer av den første gruppen erstattet med et tilsvarende antall av andre grupper. Når antallet andre grupper er to eller større, kan hver andre gruppe være den samme eller forskjellig.

20

I én utførelsesform er en første gruppe substituert med opp til tre andre grupper.

25

I en annen utførelsesform er en første gruppe substituert med én eller to andre grupper.

I en annen utførelsesform er en første gruppe substituert med bare én andre gruppe.

5 Begrepet "dyr" inkluderer, men er ikke begrenset til, et menneske eller et ikke-humant dyr, så som et selskapsdyr eller husdyr, *f.eks.* en ku, ape, bavian, sjimpanse, hest, sau, gris, kylling, kalkun, vaktel, katt, hund, mus, rotte, kanin eller marsvin.

10 Frasen "farmasøytisk akseptabelt derivat", som anvendt heri, inkluderer et hvilket som helst farmasøytisk akseptabelt salt, solvat, radiomerket stereoisomer, enantiomer, diastereomer, annen stereoisomerisk form, racemisk blanding, geometrisk isomer og/eller tautomer, *f.eks.* av en substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse ifølge oppfinnelsen. I én utførelsesform er det farmasøytisk akseptable derivatet et farmasøytisk
15 akseptabelt salt, solvat, radiomerket stereoisomer, enantiomer, diastereomer, annen stereoisomerisk form, racemisk blanding, geometrisk isomer og/eller tautomer, *f.eks.* av en substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse ifølge oppfinnelsen. I en annen utførelsesform er det farmasøytisk akseptable derivatet et farmasøytisk akseptabelt salt, *f.eks.* av en substituert kinoksalin-
20 type brodannet piperidinforbindelse ifølge oppfinnelsen.

Frasen "farmasøytisk akseptabelt salt" som anvendt heri, er et hvilket som helst farmasøytisk akseptabelt salt som kan bli fremstilt fra en substituert kinoksalin-
25 type brodannet piperidinforbindelse, inkludert et salt dannet fra en syre og en basisk funksjonell gruppe, så som en nitroengruppe av en substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse. Illustrerende salter inkluderer, men er ikke begrenset til sulfat, citrat, acetat, trifluoracetat, oksalat, klorid, bromid, jodid, nitrat, bisulfat, fosfat, syrefosfat, isonikotinat, laktat, salicylat, syrecitrat, tartrat, oleat, tannat, pantotenat, bitartrat, askorbat, succinat,
30 maleat, gentisinat, fumarat, glukonat, glukoronat, sakkarat, formiat, benzoat, glutamat, metansulfonat, etansulfonat, benzensulfonat, *p*-toluensulfonat og pamoat (*dvs.* 1,1'-metylen-bis-(2-hydroksy-3-naftoat)) salter. Begrepet "farmasøytisk akseptabelt salt" inkluderer også et salt fremstilt fra en substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse som har en sur funksjonell gruppe,
35 så som en karboksylsyre funksjonell gruppe, og en farmasøytisk akseptabel uorganisk eller organisk base. Egnede baser inkluderer, men er ikke begrenset

- til, hydroksider av alkalimetaller så som natrium, kalium, cesium og litium; hydroksider av jordalkalimetall så som kalsium og magnesium; hydroksider av andre metaller, så som aluminium og sink; ammoniakk og organiske aminer, så som usubstituerte eller hydroksysubstituerte mono-, di- eller trialkylaminer; 5 disykloheksylamin; tributylamin; pyridin; pikolin; N-metyl, N-etylamin; dietylamin; trietylamin; mono-, bis- eller tris-(2-hydroksy-(C₁-C₃)alkylaminer), så som mono-, bis- eller tris-(2-hydroksyetyl)amin, 2-hydroksy-*tert*-butylamin, eller tris-(hydroksymetyl)metylamin, N,N-di-[(C₁-C₃)alkyl]-N-(hydroksy-(C₁-C₃)alkyl)-aminer, så som N,N-dimetyl-N-(2-hydroksyetyl)amin eller tri-(2-hydroksyetyl)- 10 amin; N-metyl-D-glukamin; og aminosyrer så som arginin, lysin og lignende. En fagperson vil erkjenne at, *f.eks.* syreaddisjonssalter av en substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse kan bli fremstilt ved reaksjon av forbindelsene med den passende syren via en rekke kjente metoder.
- 15 Oppfinnelsen vist heri er også ment å omfavne alle solvater av substituert kinoksalintype brodannede piperidinforbindelser. "Solvater" er kjent i faget og er vurdert til å være en kombinasjon, fysisk assosiasjon og/eller solvatisering av en substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse med et løsemiddelmolekyl, *f.eks.* et disolvat, monosolvat eller hemisolvat når 20 løsemiddelmolekyl:substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelsens molekyforhold er henholdsvis 2:1, 1:1 eller 1:2. Denne fysiske assosiasjonen involverer varierende grader av ionisk og kovalent binding, inkludert hydrogenbinding. I visse tilfeller kan solvatet bli isolert, for eksempel når ett eller flere løsemiddelmolekyler er inkorporert inn i krystallgitteret av et 25 krystallinsk fast stoff. Derfor omfatter "solvat", som anvendt heri, både løsningsfase og isolerbar solvat. En substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse ifølge oppfinnelsen, kan foreligge som en solvatisert form med et farmasøytisk akseptabelt løsemiddel, så som vann, metanol, etanol og lignende, og det er tenkt at oppfinnelsen inkluderer både solvatiserte og usolvatiserte substituert kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsesformer. Siden "hydrat" omhandler en spesiell undergruppe av solvater, *dvs.* hvor løsemiddelmolekylet er vann, er hydrater inkludert innen solvatene ifølge oppfinnelsen. Fremstilling av solvater er kjent innen faget. For eksempel beskriver M. Caira *et al.*, *J. Pharmaceut. Sci.*, 93(3):601-611 (2004), fremstillingen av solvater av flukonazol med etylacetat og med vann. Lignende fremstillinger av solvater, hemisolvat, 35

hydrater og lignende er beskrevet av E.C. van Tonder *et al.*, *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, 5(1):Artikkel 12 (2004), og A.L. Bingham *et al.*, *Chem. Commun.*, 603-604 (2001). En typisk ikke-begrensende prosess involverer oppløsning av substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelsen i en ønsket mengde av det ønskede løsemidlet (organisk, vann eller blandinger derav) ved temperaturer over omkring 20 °C til omkring 25 °C, kjøling av løsningen ved en takt tilstrekkelig til å danne krystaller, og isolere krystallene ved kjente metoder, *f.eks.* filtrering. Analytiske teknikker, for eksempel infrarød spektroskopi, kan bli brukt for å vise nærværet av løsemidlet i en krystall av solvatet.

Videre beskrevet heri er prodruger av substituert kinoksalintype brodannede piperidinforbindelser. "Prodruger" er kjent i faget og blir, selv om de ikke nødvendigvis innehar noe farmasøytisk aktivitet som sådan, vurdert til å være en hvilken som helst kovalent bundet bærer(e) som frigir det aktive opphavslegemidlet *in vivo*. Generelt vil slike prodruger være et funksjonelt derivat av en substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse med formel (I), formel (I') eller formel (II), som er lett konverterbart *in vivo*, *f.eks.* ved å bli metabolisert til den ønskede substituert kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsen med formel (I), formel (I') eller formel (II). Konvensjonelle prosedyrer for seleksjon og fremstilling av egnede prodrugderivater er beskrevet i for eksempel, *Design of Prodrugs*, H. Bundgaard ed., Elsevier (1985); "Drug and Enzyme Targeting, Part A," K. Widder *et al.* red., bind. 112 i *Methods in Enzymology*, Academic Press (1985); Bundgaard, "Design and Application of Prodrugs," Kapittel 5 (s. 113-191) i *A Textbook of Drug Design and Development*, P. Krogsgaard-Larsen og H. Bundgaard red., Harwood Academic Publishers (1991); Bundgaard *et al.*, *Adv. Drug Delivery Revs.* 8:1-38 (1992); Bundgaard *et al.*, *J. Pharmaceut. Sci.* 77:285 (1988); og Kakeya *et al.*, *Chem. Pharm. Bull.* 32:692 (1984).

I tillegg kan ett eller flere hydrogen-, karbon- eller andre atomer av en substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse bli erstattet ved en isotop av hydrogen-, karbon- eller andre atomer. En slik "radiomerket", "radiomerket form" og lignende av en substituert kinoksalintype brodannet piperidin-forbindelse, hver av disse er omfavnet ved oppfinnelsen, er nyttig som et forsknings- og/eller diagnostisk verktøy i metabolisme, farmakokinetikk,

studier og i bindingsanalyser. Eksempler på isotoper som kan bli inkorporert inn i en substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse ifølge oppfinnelsen inkluderer isotoper av hydrogen, karbon, nitrogen, oksygen, fosfor, svovel, fluor og klor, så som henholdsvis ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F og ^{36}Cl . Radiomerkede forbindelser ifølge oppfinnelsen kan bli fremstilt ved metoder kjent innen faget. For eksempel kan tritierte forbindelser med formel I bli fremstilt ved å introdusere tritium til den spesielle forbindelsen med formel I, for eksempel ved katalytisk dehalogenering med tritium. Denne fremgangsmåten kan inkludere å reagere et passende halogensubstituert forstadium av en forbindelse med formel (I), formel (I') eller formel (II) med tritiumgass i nærvær av en egnet katalysator, for eksempel Pd/C, i nærvær eller fravær av en base. Andre egnede metoder for fremstilling av tritierte forbindelser kan bli funnet i Filer, *Isotopes in the Physical and Biomedical Sciences*, bind 1, *Labeled Compounds (Part A)*, Kapittel 6 (1987). ^{14}C -merkede forbindelser kan bli fremstilt ved anvendelse av utgangsmaterialer som har et ^{14}C karbon.

En substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse kan inneholde ett eller flere asymmetriske sentere og kan således gi opphav til enantiomerer, diastereomerer og andre stereoisomeriske former. Oppfinnelsen er også ment å omfavne alle slike mulige former, så vel som deres racemiske og **separerte** former eller en hvilken som helst blanding derav. Når en substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse inneholder en olefinisk dobbeltbinding eller annet senter for geometrisk asymmetri, og med mindre spesifisert annerledes, er den tenkt å inkludere alle "geometriske isomerer", f.eks. både E og Z geometriske isomerer. Alle "tautomerer", f.eks. keton-enol-, amid-imidsyre-, laktam-laktim-, enamin-imin-, amin-imin- og enamin-enimin-tautomerer, er også tenkt å være omfavnet av oppfinnelsen.

Som anvendt heri, er begrepene "stereoisomer", "stereoisomerisk form" og lignende generelle begreper for alle isomerer av individuelle molekyler som avviker bare i orienteringen av deres atomer i rommet. Dette inkluderer enantiomerer og isomerer av forbindelser med mer enn ett kiralt senter, som ikke er speilbilder av hverandre ("diastereomerer").

Begrepet "kiralt senter" refererer til et karbonatom som fire forskjellige grupper er knyttet til.

5 Begrepet "enantiomer" eller "enantiomerisk" refererer til et molekyl som ikke kan legges over speilbildet sitt og følgelig er optisk aktivt hvor enantiomeren roterer planet av polarisert lys i én retning og dens speilbilde roterer planet av polarisert lys i den motsatte retningen.

Begrepet "racemisk" refererer til en blanding av like deler av enantiomerer som er optisk inaktiv.

10 Begrepet "oppløsning" refererer til separasjon eller konsentrasjon eller utarming av én av de to enantiomeriske formene av et molekyl.

15 Optiske isomerer av en substituert kinoksalintype brodannet piperidin-forbindelse kan bli oppnådd ved kjente teknikker så som kiral kromatografi eller dannelse av diastereomeriske salter fra en optisk aktiv syre eller base.

20 Frasen "effektiv mengde", når anvendt i forbindelse med en substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse, betyr en mengde effektiv for: (a) behandling eller forebygging av en tilstand; (b) detekterbar inhibering av ORL-1-reseptorfunksjon i en celle; eller (c) detekterbar aktivering av ORL-1-reseptorfunksjon i en celle.

25 Frasen "effektiv mengde", når anvendt i forbindelse med et andre terapeutisk middel betyr en mengde for å tilveiebringe den terapeutiske virkning av det terapeutiske midlet.

30 Begrepene "modulere", "modulering" og lignende som anvendt heri med hensyn til ORL-1-reseptoren betyr medieringen av en farmakodynamisk respons (*f.eks.* analgesi) i et dyr fra (i) inhibering eller aktivering av reseptoren, eller (ii) direkte eller indirekte påvirkning av den normale reguleringen av reseptoraktiviteten. Forbindelser som modulerer reseptoraktiviteten inkluderer agonister, delvis agonister, antagonist, blandede agonister/antagonister, blandede delvis agonister/antagonister og forbindelser som direkte eller indirekte påvirker regulering av reseptoraktiviteten.

35

Som anvendt heri, er en forbindelse som binder til en reseptor og etterligner de(n) regulerende effekten(e) av en endogen ligand definert som en "agonist". Som anvendt heri, er en forbindelse som binder til en reseptor og bare delvis er effektiv som en agonist, definert som en "delvis agonist". Som anvendt heri, er en forbindelse som binder til en reseptor men ikke produserer noen regulerende effekt, men snarere blokkerer binding av et annet middel til reseptoren, definert som en "antagonist". (Se Ross og Kenakin, *Pharmacodynamics: Mechanisms of Drug Action and the Relationship Between Drug Concentration and Effect*, Kapittel 2 i *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* 31-32 (J.G. Hardman, L.E. Limbird og A. Goodman-Gilman red., 10. utg. 2001).

Begrepet "MeOH" betyr metanol, dvs. metylalkohol.

Begrepet "EtOH" betyr etanol, dvs. etylalkohol.

Begrepet "Et₂O" betyr dietyleter, dvs. etoksyetan.

Begrepet "THF" betyr tetrahydrofuran.

Begrepet "DMF" betyr *N,N*-dimetylformamid.

Begrepet "DCM" betyr metylenklorid, dvs. diklormetan eller CH₂Cl₂.

Begrepet "DCE" betyr diklorethan, dvs. 1,1-diklorethan.

Begrepet "EtOAc" betyr etylacetat.

Begrepet "MeCN" betyr acetonitril.

Begrepet "DME" betyr dimetoksyetan, dvs. 1,2-dimetoksyetan.

Begrepet "DMSO" betyr dimetylsulfoksid, dvs. metylsulfinylmetan.

Begrepet "AcOH" betyr eddiksyre.

Begrepet "TEA" betyr trietylamin.

Begrepet "NaH" betyr natriumhydrid.

Begrepet "TsOH" betyr *p*-toluen sulfonsyre, *dvs.* toluen-4-sulfonsyre.

5

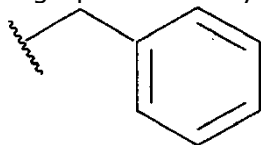
Begrepet "DPPA" betyr difenylfosforazidat, *dvs.* difenylfosforylazid.

Begrepet "TFA" betyr trifluoreddiksyre, *dvs.* 2,2,2-trifluoreddiksyre.

10

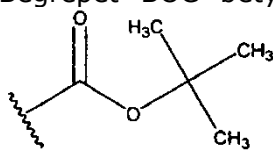
Begrepet "TFAA" betyr trifluoreddiksyreanhydrid, *dvs.* 2,2,2-trifluoreddiksyreanhydrid.

Begrepet "Bn" betyr benzyl, *dvs.*

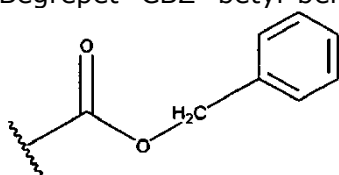


15

Begrepet "BOC" betyr *tert*-butyloksykarbonyl, *dvs.*



Begrepet "CBZ" betyr benzyloksykarbonyl, *dvs.*



20

Begrepet "IBD" betyr inflammatorisk tarmsykdom.

Begrepet "IBS" betyr irritabel tarm syndrom.

25

Begrepet "ALS" betyr amyotrofisk lateralsklerose.

Frasene "behandling av", "behandling" og lignende inkluderer bedringen eller opphør av en tilstand eller et symptom derav. I én utførelsesform inkluderer

behandling inhibering, for eksempel, reduksjon av den totale frekvensen av episoder av en tilstand eller et symptom derav.

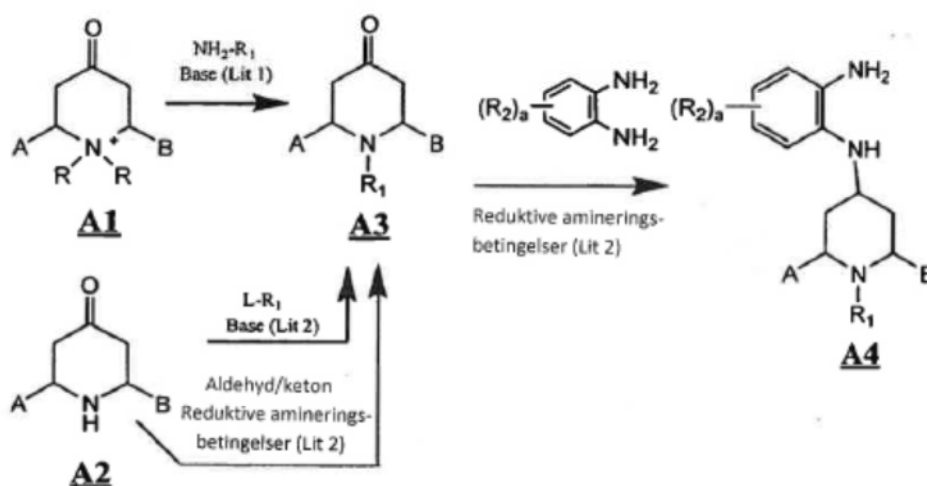
5 Frasene "forebygging av", "forebyggelse" og lignende inkluderer unngåelse av begynnelsen av en tilstand eller et symptom derav.

En "lidelse" inkluderer, men er ikke begrenset til, tilstandene definert over.

10 4.5 Fremgangsmåter for fremstilling av de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene

Oppfinnelsen omhandler fremgangsmåter for fremstilling av substituert kinoksalintype brodannede piperidinforbindelser og/eller farmasøytisk akseptable derivater derav, så som illustrert i synteseskjemaene under. De substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene kan bli dannet ved anvendelse av konvensjonell organisk syntese, i lys av foreliggende redegjørelse, og inkludert de følgende illustrerende metoder vist i skjemaene under hvor R_1 , R_2 og a er definert over, A og B er som definert i forbindelse med en (C_2-C_3) bro, L er en halogen forlatende gruppe så som Br eller I, L' er F eller Cl og R er $-(C_1-C_4)$ alkyl eller $-CF_3$.

20 Skjema A

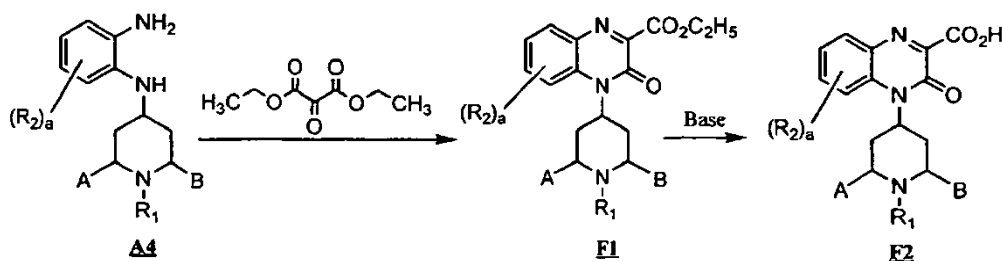


I skjema A og de andre skjemaene, refererer "Lit 1" til prosedyrene beskrevet i publikasjonene D.A. Tortolini og M. A. Poss, *Org. Lett.* **1**:1261 (1999) og/eller Internasjonal PCT Publikasjon nr. WO 2005/075459 A1 av Euro-Celtique S.A., og "Lit 2" refererer til prosedyrene beskrevet i U.S. Patent nr. 6,635,653 ved Goehring *et al.*

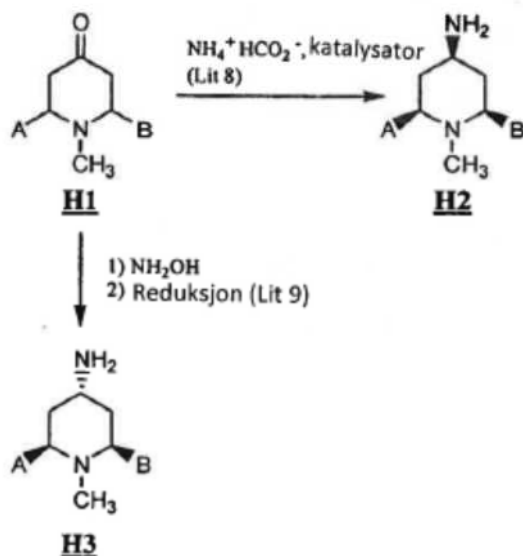
Forbindelser med formel **A1** og **A2** er kommersielt tilgjengelige eller kan bli fremstilt ved fremgangsmåter kjent for faget.

Et piperidiniumsalt med struktur **A1** kan bli reagert med et primært amin i et egnet løsemiddel så som EtOH under refluxbetingelser i nærværet av en base så som K_2CO_3 som beskrevet i referanse "Lit 1" for å tilveiebringe 1-(substituert) brodannet piperidin-4-on forbindelsen **A3**. Som beskrevet i referanse "Lit 2," kan forbindelse **A3** også bli fremstilt ved alkylering av et brodannet piperidin-4-on med struktur **A2** med et alkylbromid eller alkyljodid i et egnet løsemiddel så som DMF, MeCN eller DMSO i nærværet av en uorganisk base så som K_2CO_3 eller en organisk base så som diisopropyletylamin. Som beskrevet i referanse "Lit 2," kan forbindelse **A3** også bli fremstilt ved reduktiv aminering av forbindelse **A2** med et aldehyd eller keton ved anvendelse av enten natriumtriacetoksyborhydrid eller natriumcyanoborhydrid i et egnet løsemiddel så som henholdsvis DCM eller MeOH. Forbindelse **A3** kan så bli reduktivt aminert med et substituert eller usubstituert 1,2-fenylendiamin ved anvendelse av natriumtriacetoksyborhydrid eller natriumcyanoborhydrid i et egnet løsemiddel så som henholdsvis DCM eller MeOH, for å tilveiebringe forbindelse **A4**, som beskrevet i referanse "Lit 2."

Skjema F



Forbindelse **A4** og dietyl 2-oksomalonat kan bli oppløst i et løsemiddel med et høyt kokepunkt, så som toluen eller xylen, og varmet under refluxbetingelser med azeotropisk fjerning av vann for å tilveiebringe forbindelse **F1**. Forbindelse **F1** kan bli hydrolysert til karboksylsyren **F2** ved behandling med en base, så som vandig NaOH, i et løsemiddel under passende betingelser, så som MeOH eller EtOH ved en temperatur fra omkring 0 °C til omkring 25 °C. Etter fullføring av hydrolyse blir reaksjonsblandingen nøytralisert, f.eks. med fortynnet HCl, for å tilveiebringe forbindelse **F2**.

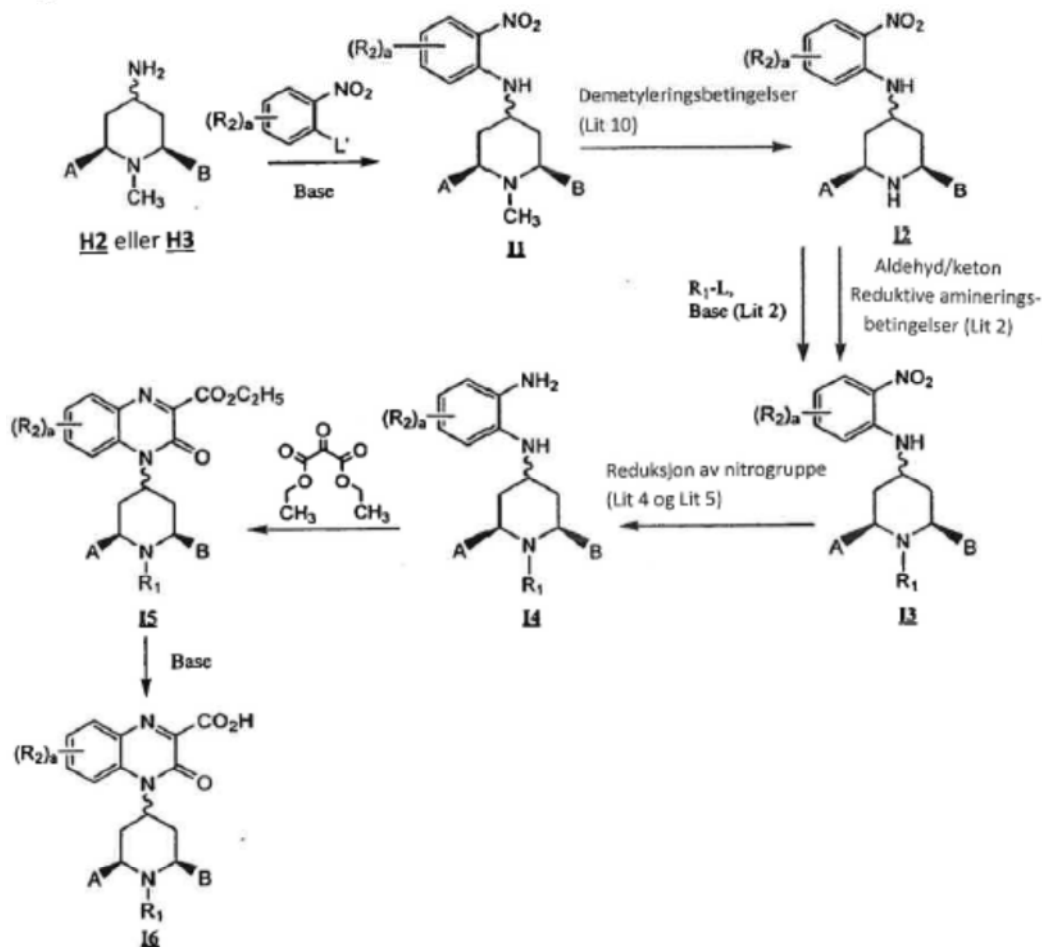
Skjema H

I skjema H og de andre skjemaene, refererer "Lit 8" til "A Modified Palladium Catalyzed Reductive Amination Procedure," M. Allegretti *et al.*, *Tetrahedron Let.*, 58:5669-5674 (2002) og "Lit 9" refererer til "Molecular Features Associated with Polyamine Modulation of NMDA Receptors," A.H. Lewin *et al.*, *J. Med. Chem.* 41:988-995 (1998).

Forbindelsen med formel **H1**, hvori substituentgrupper A og B sammen danner en bro, *f.eks.* en to-karbon-bro, er kommersielt tilgjengelig eller kan bli fremstilt ved fremgangsmåter kjent for faget.

Når substituentgrupper A og B sammen danner en bro, *f.eks.* en to-karbon-bro, kan forbindelse **H1** bli omformet til forbindelse **H2**, "endo" isomerer, under reductive amineringsbetingelser ved anvendelse av, *f.eks.* ammoniumformiat og en edelmetallkatalysator, *f.eks.* palladium på karbon, i et løsemiddel så som EtOH eller MeOH som beskrevet i referanse "Lit 8." Likeledes, der substituentgrupper A og B sammen danner en bro, *f.eks.* en to-karbon-bro, kan forbindelse **H1** bli reagert med vandig hydroksylamin i et løsemiddel så som heksaner for å danne et intermediært hydroksylamin, som kan bli omformet til dets oksim ved dehydratisering i et løsemiddel med et høyt kokepunkt så som toluen, under Dean-stark betingelser. Oksim-mellomproduktet kan bli omformet til forbindelse **H3**, "ekso"-isomerer, ved reduksjon ved anvendelse av, *f.eks.* natrium i propanol som beskrevet i referanse "Lit 9."

Skjema I

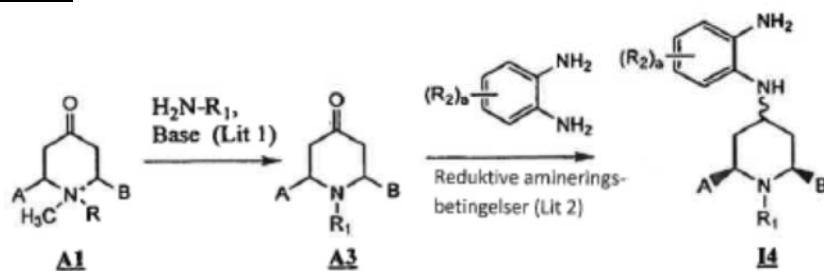


I skjema I og de andre skjemaene, refererer "Lit 4" til referansen P.N. Rylander, *Hydrogenation Methods*, Academic Press, 104-116 (1994), som tilveiebringer en gjennomgang av fremgangsmåtene tilgjengelige for reduksjonen av nitrogrupper, "Lit 5" refererer til Zinin-reduksjonsprosedyrene beskrevet i referansen Porter, *Organic Reactions*, 20:455-481 (1973), og "Lit 10" refererer til prosedyrene beskrevet av R.A. Olofson *et al.* i *J. Org. Chem.*, 49:2081-2082 (1984) og til R.A. Olofson *et al.* i *Tetrahedron Let.*, 18:1571 (1977).

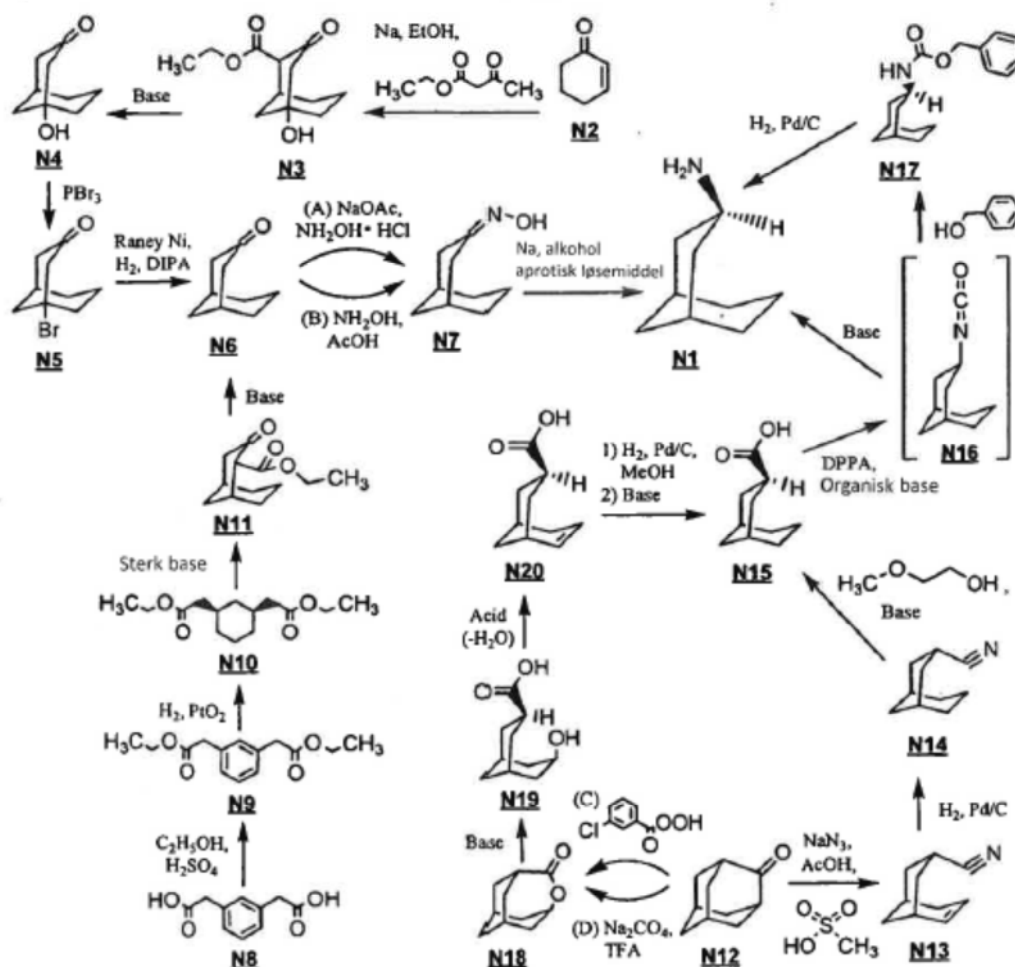
Substituert kinoksalintype brodannede piperidinforbindelser så som **I6** hvor substituentgrupper A og B sammen danner en bro, *f.eks.* en to-karbon-bro, kan bli fremstilt som beskrevet i skjema I. Forbindelse **H2** ("*endo*"-isomeren) eller **H3** ("*ekso*"-isomeren) (hvor substituentgrupper A og B sammen danner en bro, *f.eks.* en to-karbon-bro) kan bli omformet til forbindelse **I1** ved reaksjon med et substituert eller usubstituert 2-halo-1-nitrobenzen (hvor halo er fluorid eller

klorid) og en base så som K_2CO_3 , i et egnet løsemiddel så som DMF eller MeCN ved en temperatur fra omkring 20 °C til omkring 100 °C. Forbindelse **I1** kan bli demetylert for å gi forbindelse **I2** ved anvendelse av, *f.eks.* 1-klormetylklorformiat i et løsemiddel så som 1,2-diklorethan, fulgt av behandling med MeOH som beskrevet i "Lit 10." Forbindelse **I2** kan bli omformet til forbindelse **I3** (lignende trinn beskrevet i referanse "Lit 2" i skjema A). Forbindelse **I3** kan bli omformet til forbindelse **I4** ved hydrogenering ved anvendelse av en katalysator under en hydrogenatmosfære eller ved kjemiske metoder ved anvendelse av et reduksjonsmiddel lignende trinn beskrevet i "Lit 4" og "Lit 5". Forbindelse **I4** kan bli omformet til forbindelse **I5** ved reaksjon med dietyl 2-oksomalonat i et løsemiddel med et høyt kokepunkt så som toluen eller xylen under refluxbetingelser. Forbindelse **I5** kan bli omformet til karboksylsyrederivat **I6** ved hydrolyse, ved anvendelse av en base så som vandig NaOH i et egnet løsemiddel så som MeOH eller EtOH, fulgt av nøytralisering ved anvendelse av en syre så som fortynnet HCl.

Skjema L



Forbindelse **I4** kan bli fremstilt, som vist i skjema L, fra forbindelse **A1** (lignende trinn beskrevet i skjema A). Der substituentgrupper A og B av forbindelse **I4** danner en bro, *f.eks.* en to-karbon-bro, kan de to isomerene, "ekso" og "endo," bli separert ved kromatografi og kan bli separat omformet til forbindelser så som **F1**, **F2** og lignende som beskrevet tidligere i skjema F.

Skjema N

Som vist i skjema N, kan forbindelse **N1**, som kan omfatte en R₁-gruppe, bli fremstilt ved en rekke syntetiske ruter. For eksempel ved å ta hensyn til prosedyrene vist i "Improved synthetic methods for bicyclo[3.3.1]nonan-3-one," T. Mosose og O. Muraoka, *Chem. Pharmaceut. Bull.* **26**(1):288-295 (1978), kan forbindelse **N2** bli reagert med etyl 3-oksobutanoat og en base, så som natrium-etoksid eller kalium *tert*-butoksid som eventuelt er dannet fra metallisk natrium og den tilsvarende alkoholen, i et alkoholisk løsemiddel, så som MeOH eller EtOH, under reflux i fra omkring 24 t til omkring 48 t for å tilveiebringe forbindelse **N3**. Forbindelse **N3** kan bli omformet til forbindelse **N4** ved anvendelse av en base, så som NaOH eller KOH, i et løsemiddel, så som MeOH eller EtOH, og vann ved en temperatur på fra omkring 70 °C til omkring 100 °C i fra omkring 4 t til omkring 6 t. Forbindelse **N4** kan bli reagert med fosfortribromid i et ikke-polart løsemiddel, så som DCM, 1,2-dikloreten eller CHCl₃, ved en temperatur på fra omkring 0 °C til omkring 25 °C for å

tilveiebringe forbindelse **N5**, som umiddelbart kan bli behandlet med Raney nikkell og diisopropylamin i et løsemiddel, så som THF eller DME, under en atmosfære av hydrogen for å tilveiebringe forbindelse **N6**.

5 Deretter, kan forbindelse **N6** bli reagert med hydroksylamin eller et salt derav og en base, så som natriumacetat, i et løsemiddel, så som EtOH, for å tilveiebringe forbindelse **N7** (vist som "(A)" i skjema N). Alternativt kan forbindelse **N7** bli fremstilt fra forbindelse **N6** ved anvendelse av en vandig løsning av hydroksylamin og en svak syre, så som eddiksyre, i et løsemiddel, så som THF, 10 DME eller 1,4-dioksan (vist som "(B)" i skjema N). Forbindelse **N7** kan bli omformet til forbindelse **N1** ved anvendelse av et alkalimetall, så som natrium eller kalium, og en alkohol, så som EtOH eller isopropanol, i et inert løsemiddel, så som toluen eller xylen, ved en temperatur på fra omkring 100 °C til omkring 130 °C.

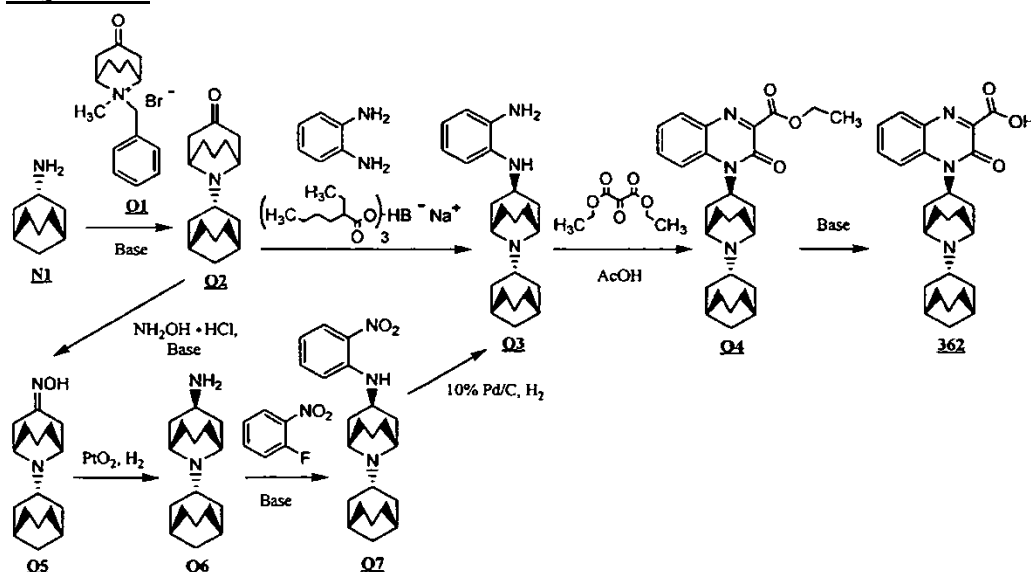
15 Hvis ønsket, ved å ta hensyn til prosedyrene tilveiebrakt i H.K. Hall, *J. Org. Chem.* **28**:3213-3214 (1963), kan forbindelse **N6** bli fremstilt fra forbindelse **N8**, 2,2'-(1,3-fenylend)dieddiksyre. Forbindelse **N8** kan bli omformet til diylesteren ved anvendelse av, for eksempel, oksalylklorid, tionylklorid eller svovelsyre, i et 20 inert løsemiddel, så som DCM, fulgt av behandling med EtOH. Esterforbindelsen **N9** kan bli oppløst i et løsemiddel, så som eddiksyre, og behandlet med en katalysator, så som en platinametallkatalysator, f.eks. platinaoksid, under fra omkring 1 atm til omkring 10 atm hydrogengasstrykk for å tilveiebringe forbindelse **N10** som en blanding av *cis*- og *trans*-isomerer med en overvekt av 25 *cis*-isomerer. Forbindelse **N10** kan bli oppløst i et løsemiddel, så som THF, DME eller 1,4-dioksan, og reagert med en sterk base, så som natriumhydrid eller kalium *tert*-butoksid, ved en temperatur på fra omkring 50 °C til omkring 100 °C for å tilveiebringe forbindelse **N11**, som kan bli omformet til forbindelse **N6** ved anvendelse av en sterk base, så som NaOH eller KOH, i et løsemiddel, så som 30 MeOH eller EtOH.

Alternativt kan forbindelse **N1** bli fremstilt fra forbindelse **N12**, adamantan-2-on. Ved én rute kan forbindelse **N12** bli omformet til forbindelse **N15** via forbindelser **N13** og **N14** ved anvendelse av prosedyrer tilveiebrakt i J.A. Peters, J.M. Van Der Toorn og H. Van Bekkum, *Tetrahedron* **31**:2273-2281 (1975). 35 Forbindelse **N15** kan bli omformet til forbindelse **N17** ved anvendelse av

Curtius-omleiringsprosedyren tilveiebrakt i "Diphenylphosphoryl azide a new convenient reagent for a modified Curtius rearrangement and for peptide synthesis," T. Shioiri, K. Ninomiya, S. Yamada, *J. Amer. Chem. Soc.* 94:6202-6205 (1972), hvorved forbindelse **N15** blir reagert med difenylfosforylazid og en organisk base, så som trietylamin, i et inert løsemiddel, så som benzen eller toluen, ved en temperatur på omkring 70 °C for å tilveiebringe intermediær isocyanatforbindelse **N16** som, etter reaksjon med benzylalkohol, tilveiebringer forbindelse **N17**. Forbindelse **N17** kan bli omformet til forbindelse **N1** ved hydrogenolyse ved anvendelse av en katalysator, så som en platinagruppermetallkatalysator, f.eks. palladium på trekull, i et løsemiddel så som MeOH eller EtOH under en hydrogenatmosfære.

Hvis ønsket kan forbindelse **N1** bli fremstilt fra forbindelse **N15** ved å syntetisere intermediær isocyanatforbindelse **N16** som beskrevet over, så reagere den med en base, så som vandig NaOH eller vandig KOH, i et løsemiddel, så som THF, ved en temperatur på fra omkring -5 °C til omkring 0 °C for å tilveiebringe forbindelse **N1**, som kan bli isolert som enten dens hydroklorid eller difenylfosfatsalt.

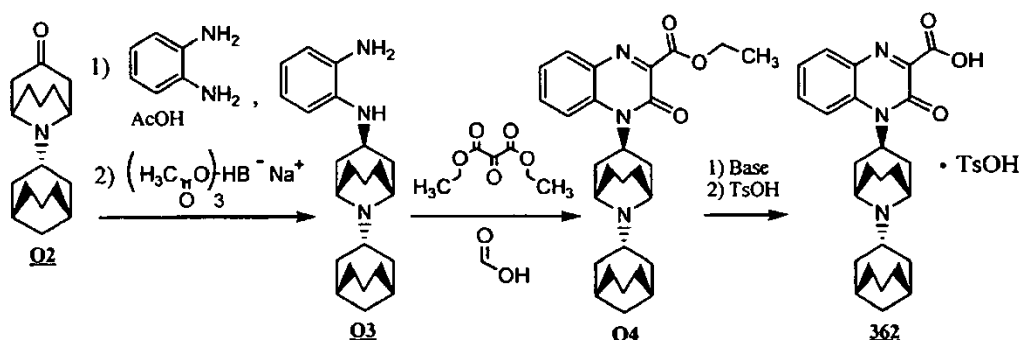
Hvis ønsket kan forbindelse **N18** bli fremstilt fra forbindelse **N12** ved reaksjon av forbindelse **N12** med 3-klorbenzoperoksosyre i et løsemiddel, så som CHCl₃ eller DCM, ved en temperatur på omkring 25 °C (vist som "(C)" i skjema N). Alternativt kan forbindelse **N18** bli fremstilt fra forbindelse **N12** ved anvendelse av natriumperkarbonat i trifluoreddiksyre som løsemiddel og reagens ved en temperatur på fra omkring 25 °C til omkring 40 °C (vist som "(D)" i skjema N). Forbindelse **N18** kan bli omformet til forbindelse **N19** ved anvendelse av en base, så som NaOH eller KOH, i vann og et løsemiddel, så som MeOH, EtOH eller 2-metoksyetanol, under reflux i fra omkring 24 t til omkring 48 t. Forbindelse **N19** kan bli omformet til forbindelse **N20** ved syrekatalysert dehydratisering ved anvendelse av, for eksempel, *p*-toluensulfonsyre eller metansulfonsyre, i et løsemiddel, så som toluen eller xylen. Forbindelse **N20** kan bli omformet til forbindelse **N15** ved hydrogenering ved anvendelse av en katalysator, så som palladium på trekull, i MeOH fulgt av behandling av produktet med NaOH eller KOH i vann.

Skjema O

Som vist i skjema O, kan en eksempelvis substituert kinoksalintype brodannet piperidin-forbindelse omfattende en R_1 -gruppe dannet fra forbindelse **N1** bli fremstilt ved en rekke syntetiske ruter. Bare for eksemplifiseringsformål, selv om produktet illustrert i skjema O er substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse **362**, vil fagfolk erkjenne at dette skjemaet er selvsagt ikke-begrensende og anvendbart for fremstillingen av andre substituert kinoksalintype brodannede piperidinforbindelser. For eksempel kan forbindelse **N1**, dens hydroklorid, eller dens difenylfosfatsalt bli reagert med forbindelse **Q1**, pseudopelletierin benzylbromidsalt, i et løsemiddel, så som EtOH og vann, og en base, så som K_2CO_3 eller Na_2CO_3 , ved en temperatur på fra omkring 25 °C til omkring 100 °C for å tilveiebringe forbindelse **Q2**. Forbindelse **Q2** kan bli omformet til forbindelse **Q3** ved behandling med overskudd 1,2-fenylendiamin og et sterisk hindret reduksjonsmiddel, så som natrium tris-(2-etylheksanoyl)borhydrid, i et løsemiddel, så som DCM, ved en temperatur på fra omkring 25 °C til omkring 40 °C. Forbindelse **Q3** kan bli omformet til forbindelse **Q4** ved reaksjon med dietyl 2-oksomalonat og eddisyre i et løsemiddel, så som toluen eller xylen, ved en temperatur på fra omkring 80 °C til omkring 110 °C. Forbindelse **Q4** kan bli omformet til den eksempelvis substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelsen **362** ved anvendelse av en base, så som NaOH eller KOH, i vann og et løsemiddel, så som MeOH, EtOH eller THF.

Alternativt kan forbindelse **03** bli fremstilt fra forbindelse **02** i en fire-trinns prosedyre som følger. Forbindelse **02** kan bli reagert med hydroksylaminhydroklorid i en base, så som en uorganisk base, *f.eks.* natriumacetat, eller en organisk base, *f.eks.* pyridin, i et løsemiddel, så som EtOH, for å tilveiebringe oksimforbindelse **05**. Forbindelse **05** kan bli redusert til *endo*-amin-isomeren forbindelse **06** i god stereoselektivitet ved anvendelse av en katalysator, så som en platinagruppe-metallkatalysator, *f.eks.* platinaoksid eller palladium på trekull, i et løsemiddel, så som eddiksyre, under en atmosfære av fra omkring 1 atm til omkring 5 atm hydrogen. Forbindelse **06** kan bli omformet til forbindelse **07** ved reaksjon med et 1-halo-2-nitrobenzen, så som 2-fluor-nitrobenzen eller 2-klor-nitrobenzen, og en base, så som K₂CO₃ eller TEA, i et løsemiddel, så som DMF, *N*-metylpyrrolidon, MeCN eller 1,4-dioksan, ved en temperatur på fra omkring 100 °C til omkring 110 °C. Forbindelse **07** kan bli omformet til forbindelse **03** under hydrogeneringsbetingelser ved anvendelse av en katalysator, så som Raney nikkel, palladium på trekull eller platinaoksid, i et løsemiddel, så som MeOH eller EtOH.

Skjema P



Alternativt, som vist i skjema P kan en eksempelvis substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse omfattende en R₁-gruppe dannet fra forbindelse **N1** bli fremstilt ved en fremgangsmåte som begynner med en to-trinns, "ett-kars" prosedyre for å omforme forbindelse **02** til forbindelse **03**. Bare for eksemplifiseringsformål, selv om produktet illustrert i skjema P er substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse **362**, er, som fagpersonene vil erkjenne, dette skjemaet selvsagt ikke-begrensende og anvendbart for fremstillingen av andre substituert kinoksalintype brodannede piperidinforbindelser. Forbindelse **02** kan bli reagert med et overskudd av 1,2-fenylendiamin, fra 1,2 til 3,0 ekvivalenter, og eddiksyre i et løsemiddel, så som

THF eller DME (diglyme), og det intermediære imin (omfattende en C=N gruppe) kan umiddelbart bli reagert med et reduksjonsmiddel, så som natrium triacetoksyborhydrid, for å tilveiebringe forbindelse **03**. Forbindelse **03** kan bli omformet til forbindelse **04** ved reaksjon med dietyl 2-oksomalonat og maursyre i et løsemiddel, så som toluen eller xylen, ved en temperatur på fra omkring 80 °C til omkring 110 °C. Forbindelse **04** kan bli omformet til den eksemplise substituert kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsen ved reaksjon med en base, så som NaOH eller KOH, i vann og et med-løsemiddel, så som THF eller DME. Etter at reaksjonen er fullført, kan overskudd TsOH i THF bli tilsatt for å tilveiebringe tosylatsaltet av den eksemplise substituert kinoksalintype brodannede piperidin-forbindelsen **362**.

4.6 Terapeutiske anvendelser av de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene

I samsvar med oppfinnelsen blir substituert kinoksalintype brodannede piperidinforbindelser administrert til et dyr med behov for behandling eller forebygging av en tilstand.

I én utførelsesform kan en effektiv mengde av en substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse bli brukt for å behandle eller forhindre en hvilken som helst tilstand som kan behandles eller forebygges ved å inhibere aktiviteten av ORL-1-reseptoren. Eksempler på tilstander som kan behandles eller forebygges ved å inhibere aktiviteten av ORL-1-reseptoren inkluderer, men er ikke begrenset til, smerte (CNS-virkning), hukommelseslidelser, obesitet, konstipasjon, depresjon, demens og Parkinsonisme.

I en annen utførelsesform kan en effektiv mengde av en substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse bli brukt for å behandle eller forebygge en hvilken som helst tilstand som kan behandles eller forebygges ved å aktivere ORL-1-reseptoren. Eksempler på tilstander som kan behandles eller forebygges ved å aktivere ORL-1-reseptoren inkluderer, men er ikke begrenset til, smerte (PNS-virkning), angst, hoste, diaré, blodtrykkslidelse (via vasodilatasjon og via diurese), epilepsi, anoreksi/kakeksi, urininkontinens og narkotikamisbruk.

De substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene kan bli brukt for å behandle eller forebygge akutt eller kronisk smerte. Eksempler på smerte som kan bli behandlet eller forebygget ved anvendelse av en substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse inkluderer, men er ikke begrenset til, kreftsmerte, nevropatisk smerte, veer, myokardialinfarkt smerte, pankreatisk smerte, kolikksmerte, post-operativ smerte, hodepinesmerte, muskelsmerte, artritisk smerte og smerte assosiert med en periodontal sykdom, inkludert gingivitt og periodontitt.

De substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene kan også bli anvendt for å behandle eller forhindre smerte assosiert med inflammasjon eller med en inflammatorisk sykdom i et dyr. Slik smerte kan oppstå hvor der er en inflammasjon av kroppsvevet som kan bli en lokal inflammatorisk respons eller en systemisk inflammasjon. For eksempel kan en substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse bli brukt for å behandle eller forebygge smerte assosiert med inflammatoriske sykdommer inkludert, men ikke begrenset til, organtransplantasjonsavvisning; reoksygeneringsskade som resulterer fra organtransplantasjon (se Grupp *et al.*, *J. Mol. Cell Cardiol.* 31:297-303 (1999)) inkludert, men ikke begrenset til, transplantasjon av hjertet, lungene, leveren eller nyrene; kronisk inflammatoriske sykdommer i leddene, inkludert artritt, revmatoid artritt, osteoartritt og bensykdommer assosiert med øket benresorpsjon; inflammatoriske tarmsykdommer, så som ileitt, ulcerativ kolitt, Barretts syndrom og Crohns sykdom; inflammatoriske lungesykdommer, så som astma, akutt lungesviktsyndrom, og kronisk obstruktiv luftveissykdom; inflammatoriske sykdommer i øyet, inkludert korneal dystrofi, trakom, onkocerkose, uveitt, sympatetisk oftalmitt og endoftalmitt; kronisk inflammatorisk sykdom i tannkjøttet, inkludert gingivitt og periodontitt; tuberkulose; lepra; inflammatoriske sykdommer i nyrene, inkludert uremiske komplikasjoner, glomerulonefritt og nefrose; inflammatorisk sykdom i huden, inkludert sklerodermatitt, psoriasis og eksem; inflammatoriske sykdommer i sentralnervesystemet, inkludert kronisk demyeliniserende sykdommer i nervesystemet, multippel sklerose, AIDS-relatert nevrodegenerering og Alzheimers sykdom, infeksjøs meningitt, encefalomyelitt, Parkinsons sykdom, Huntingtons sykdom, amyotrofisk lateral sklerose og viral eller autoimmun encefalitt; autoimmune sykdommer, inkludert Type I og Type II diabetes mellitus; diabetiske komplikasjoner, inkludert, men ikke begrenset til, diabetisk

- 5 katarakt, glaukom, retinopati, nefropati (slik som mikroalbuminuri og progressiv diabetisk nefropati), gangren i føttene, aterosklerotisk koronar arteriesykdom, perifer arteriesykdom, ikke-ketotisk hyperglykemisk-hyperosmolært koma, fotsår, leddproblemer og en hud- eller slimhinnekomplikasjon (slik som en
- 10 infeksjon, en hudfleck, en candidainfeksjon eller necrobiosis lipoidica diabeticorum), immunkompleks vaskulitt og systemisk lupus erythematosus (SLE); inflammatorisk sykdom i hjertet, så som kardiomyopati, iskemisk hjertesykdom hyperkolesterolemi og arterosklerose; så vel som ulike andre sykdommer som kan ha betydelige inflammatoriske komponenter, inkludert
- 15 preeklampsi, kronisk leversvikt, hjerne- og ryggmargstraume og kreft. En substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse kan også bli anvendt for å behandle eller forebygge smerte assosiert med inflammatorisk sykdom som kan, for eksempel, være en systemisk inflammasjon i kroppen, eksemplifisert ved gram-positivt eller gram negativt sjokk, hemoragisk eller anafylaktisk sjokk, eller sjokk indusert ved kreft kjemoterapi som respons til pro-inflammatoriske
- cytokiner, *f.eks.* sjokk assosiert med pro-inflammatoriske cytokiner. Slik sjokk kan bli indusert, *f.eks.* ved et kjemoterapeutisk middel som blir administrert som en behandling for kreft.
- 20 De substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene kan også bli anvendt for å behandle eller forebygge smerte assosiert med nerveskade (*dvs.* nevropatisk smerte). Kronisk nevropatisk smerte er en heterogen sykdomstilstand med en uklar etiologi. I kronisk nevropatisk smerte, kan smerten bli mediert ved flere mekanismer. Denne typen smerte oppstår generelt
- 25 fra skade på det perifere eller sentrale nervevevet. Syndromene inkluderer smerte assosiert med ryggmargsskade, multippel sklerose, post-herpetisk nevralgi, trigeminal nevralgi, fantomsmerte, kausalgi og refleks sympatetisk dystrofi og lumbago. Den kroniske smerten er forskjellig fra akutt smerte ved at pasienter med kronisk nevropatisk smerte lider av de abnormale
- 30 smertefornemmelsene som kan bli beskrevet som spontan smerte, kontinuerlig overfladisk brenning og/eller dyp verkende smerte. Smerten kan bli fremkalt ved varme-, kulde- og mekanisk-hyperalgesi, eller ved varme-, kulde- eller mekanisk-allodyn.
- 35 Kronisk nevropatisk smerte kan være forårsaket av skade eller infeksjon av perifere sensoriske nerver. Det inkluderer, men er ikke begrenset til, smerte fra

perifert nervetrauma, herpes virus infeksjon, diabetes mellitus, kausalgi, plexusavrivning, nevrom, lemamputasjon og vaskulitt. Nevropatisk smerte kan også være forårsaket av nerveskade fra kronisk alkoholisme, humant immunsviktvirusinfeksjon, hypothyroidisme, uremi eller vitaminmangler. Slag (spinal- eller hjerne-) og ryggmargsskade kan også indusere nevropatisk smerte. Kreftrelatert nevropatisk smerte resulterer fra tumorvekstkompresjon av tilgrensende nerver, hjerne eller ryggmarg. I tillegg kan kreftbehandlinger, inkludert kjemoterapi og strålingsterapi forårsake nerveskade. Nevropatisk smerte inkluderer men er ikke begrenset til smerte forårsaket av nerveskade slik som, for eksempel, smerten som diabetikere lider av.

De substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene kan bli brukt for å behandle eller forhindre en migrene, inkludert men ikke begrenset til, migrene uten aura ("vanlig migrene"), migrene med aura ("klassisk migrene"), migrene uten hodepine, basilaris migrene, familiær hemiplegisk migrene, migrainøst infarkt og migrene med forlenget aura.

I henhold til oppfinnelsen er noen av de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene agonister ved ORL-1-reseptoren, noen av de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene er delvis agonister ved ORL-1-reseptoren og noen av de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene er antagonist ved ORL-1-reseptoren. I en annen utførelsesform er en substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse en agonist ved ORL-1-reseptoren og en agonist ved en μ -, κ - og/eller δ -opioidreseptor, spesielt ved en μ -opioidreseptor. I en annen utførelsesform er en substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse en delvis agonist ved ORL-1-reseptoren og en agonist ved en μ -, κ - og/eller δ -opioidreseptor, spesielt ved en μ -opioidreseptor. I en annen utførelsesform er en substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse en antagonist ved ORL-1-reseptoren og en agonist ved en μ -, κ - og/eller δ -opioidreseptor, spesielt ved en μ -opioidreseptor. I en annen utførelsesform er en substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse en delvis agonist ved ORL-1-reseptoren og en antagonist ved en μ -, κ - og/eller δ -opioidreseptor, spesielt ved en μ -

opioidreseptor. I en annen utførelsesform er en substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse en antagonist ved ORL-1-reseptoren og en antagonist ved en μ -, κ - og/eller δ -opioidreseptor, spesielt ved en μ -opioidreseptor.

5

Oppfinnelsen tilveiebringer også fremgangsmåter for å inhibere ORL-1-reseptorfunksjon i en celle, omfattende å bringe en celle som er i stand til å uttrykke ORL-1-reseptoren i kontakt med en mengde av en substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse effektiv til å inhibere ORL-1-reseptorfunksjon i cellen. Denne fremgangsmåten kan bli tilpasset for anvendelse *in vitro* som del av en analyse for å velge forbindelser som kan være nyttige for behandling eller forebygging av en tilstand i et dyr. Alternativt kan denne fremgangsmåten bli tilpasset for anvendelse *in vivo*, (dvs. i et dyr så som et menneske) ved å bringe en celle i dyret i kontakt med en effektiv mengde av en substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse. I én utførelsesform er fremgangsmåten nyttig for behandling eller forebygging av smerte i et dyr med behov for slik behandling eller forebygging. I en annen utførelsesform er fremgangsmåten nyttig for behandling eller forebygging av en hukommelseslidelse, obesitet, konstipasjon, depresjon, demens eller Parkinsonisme i et dyr med behov for slik behandling eller forebygging.

Oppfinnelsen omhandler også fremgangsmåter for aktivering av ORL-1-reseptorfunksjon i en celle, omfattende å bringe en celle som er i stand til å uttrykke ORL-1-reseptoren i kontakt med en mengde av en substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse effektiv til å aktivere ORL-1-reseptorfunksjon i cellen. Denne fremgangsmåten kan bli tilpasset for anvendelse *in vitro* som del av en analyse for å velge forbindelser nyttige for behandling eller forebygging av smerte, angst, hoste, diaré, høyt blodtrykk, epilepsi, anoreksi/kakeksi, urininkontinens eller narkotikamisbruk. Alternativt kan fremgangsmåten bli tilpasset for anvendelse *in vivo* (dvs. i et dyr så som et menneske), ved å bringe en celle i dyret i kontakt med en effektiv mengde av en substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse. I én utførelsesform er fremgangsmåten nyttig for behandling eller forebygging av smerte i et dyr med behov for slik behandling eller forebygging. I en annen utførelsesform er fremgangsmåten nyttig for behandling eller forebygging av angst, hoste, diaré,

høyt blodtrykk, epilepsi, anoreksi/kakeksi, urininkontinens eller narkotikamisbruk i et dyr med behov for slik behandling eller forebygging.

Eksempler på vev som omfatter celler som er i stand til å uttrykke ORL-1-reseptoren inkluderer men er ikke begrenset til hjerne, ryggmarg, vas deferens og vev i den gastrointestinale kanalen. Fremgangsmåter for å analysere celler som uttrykker ORL-1-reseptoren er kjent innen faget; for eksempel, se Y. Shimohigashi *et al.*, "Sensitivity of opioid-receptor-like receptor ORL1 for chemical modification on nociceptin, a naturally occurring nociceptive peptide," *J. Biol. Chem.* **271**(39):23642-23645 (1996); M. Narita *et al.*, "Identification of the G-protein coupled ORL1 receptor in the mouse spinal cord by [³⁵S]-GTPγS binding and immunohistochemistry," *Brit. J. Pharmacol.* **128**:1300-1306 (1999); G. Milligan, "Principles: Extending then utility of [³⁵S]GTPγS binding assays," *TIPS* **14**:110-112 (2003); og S. Lazareno, "Measurement of agonist-stimulated [³⁵S]GTPγS binding to cell membranes," *Methods in Molecular Biology* bind **106**:231245 (1999).

4.7 Terapeutisk/profylaktisk administrasjon og sammensetninger ifølge oppfinnelsen

På grunn av deres aktivitet, er de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene fordelaktig nyttige i human og veterinær medisin. Som beskrevet over er de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene nyttige for behandling eller forebygging av en tilstand i et dyr med behov for det. De substituerte kinoksalintype brodannende piperidinforbindelsene ifølge oppfinnelsen kan bli administrert til et hvilket som helst dyr som krever modulering av opioid- og/eller ORL-1-reseptorene.

Når administrert til et dyr kan en substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse bli administrert som en komponent av en sammensetning som omfatter en farmasøytisk akseptabel bærer eller eksipiens. Oppfinnelsens sammensetninger, som omfatter en substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse, kan bli administrert oralt. En substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse kan også bli administrert ved en hvilken som helst annen praktisk rute, for eksempel, ved infusjon eller bolusinjeksjon, ved absorpsjon gjennom epiteliale eller mukokutane beklædninger (*f.eks.* oral, rektal og intestinal slimhinne, etc.) og kan bli administrert sammen med et andre

terapeutisk aktivt middel. Administrasjon kan være systemisk eller lokal. Ulike leveringsystemer er kjent, *f.eks.* innkapsling i liposomer, mikropartikler, mikrokapsler, multipartikler, kapsler, etc., og kan bli brukt for å administrere en substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse.

5

Fremgangsmåter for administrasjon inkluderer, men er ikke begrenset til, intradermal, intramuskulær, intraperitoneal, parenteral, intravenøs, subkutan, intranasal, epidural, oral, sublingval, intracerebral, intravaginal, transdermal, rektal, ved inhalasjon eller topisk, spesielt til ørene, nesen, øynene eller huden.

10

Fremgangsmåten for administrasjon får være opp til praktikerens å avgjøre. I de fleste tilfeller vil administrasjon resultere i frigivelsen av en substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse til blodstrømmen.

15

I spesifikke utførelsesformer kan det være ønskelig å administrere en substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse lokalt. Dette kan bli oppnådd, for eksempel og ikke ved begrensnig, ved lokal infusjon i løpet av kirurgi, topisk påføring, *f.eks.* i forbindelse med en sårforbinding etter kirurgi, ved injeksjon, ved hjelp av et kateter, ved hjelp av et suppositorium eller klystér, eller ved hjelp av et implantat, nevnte implantat er av et porøst, ikke-porøst eller gelatinaktig materiale, inkludert membraner, så som sialastiske membraner, eller fibre.

20

25

I visse utførelsesformer kan det være ønskelig å introdusere en substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse til sentralnervesystemet eller den gastrointestinale kanalen ved en hvilken som helst egnet rute, inkludert intraventrikulær, intratekal og epidural injeksjon, og klystér. Intraventrikulær injeksjon kan bli fremmet av et intraventrikulært kateter, for eksempel, knyttet til et reservoar, så som et Ommaya-reservoar.

30

Pulmonal administrasjon kan også bli anvendt, *f.eks.* ved anvendelse av en inhalator eller forstøver, og formulering med et aerosoliserende middel, eller via perfusjon i et fluorkarbon eller syntetisk pulmonal surfaktant. I visse utførelsesformer kan en substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse bli formulert som en suppositorium, med tradisjonelle bindemidler og ekspiensers så som triglyserider.

35

Når en substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse ifølge oppfinnelsen blir inkorporert for parenteral administrasjon ved injeksjon (*f.eks.* kontinuerlig infusjon eller bolusinjeksjon), kan formuleringen for parenteral administrasjon være i form av en suspensjon, løsning, emulsjon i et oljeaktig eller vandig vehikkel, og slike formuleringer kan videre omfatte farmasøytisk nødvendige additiver så som ett eller flere stabiliseringsmidler, suspenderingsmidler, dispergeringsmidler og lignende. En substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse ifølge oppfinnelsen kan også være i form av et pulver for rekonstitusjon som en injiserbar formulering.

I en annen utførelsesform, kan en substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse bli levert i en vesikkel, spesielt et liposom (se Langer, *Science* 249:1527-1533 (1990); og Treat *et al.*, *Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer* 317-327 og 353-365 (1989)).

I enda en annen utførelsesform kan en substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse bli levert i et kontrollert-frigivelsessystem eller forlenget-frigivelsessystem (se, *f.eks.* Goodson, "Dental Applications" (s. 115-138) i *Medical Applications of Controlled Release*, bind 2, *Applications and Evaluation*, R.S. Langer og D.L. Wise red., CRC Press (1984)). Andre kontrollert- eller forlenget-frigivelsessystemer diskutert i gjennomgangen ved Langer, *Science* 249:1527-1533 (1990) kan bli anvendt. I én utførelsesform, kan en pumpe bli brukt (Langer, *Science* 249:1527-1533 (1990); Sefton, *CRC Crit. Ref. Biomed. Eng.* 14:201 (1987); Buchwald *et al.*, *Surgery* 88:507 (1980); og Saudek *et al.*, *N. Engl. J. Med.* 321:574 (1989)). I en annen utførelsesform kan polymere materialer bli brukt (se *Medical Applications of Controlled Release* (Langer og Wise red., 1974); *Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance* (Smolen og Ball red., 1984); Ranger og Peppas, *J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem.* 23:61 (1983); Levy *et al.*, *Science* 228:190 (1985); During *et al.*, *Ann. Neurol.* 25:351 (1989); og Howard *et al.*, *J. Neurosurg.* 71:105 (1989)). I enda en annen utførelsesform kan et kontrollert- eller forlenget-frigivelsessystem bli plassert i nærheten av et mål for en substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse, *f.eks.* ryggsøylen, hjernen eller den gastrointestinale kanalen, og derved kreve bare en brøkdel av den systemiske dosen.

Oppfinnelsens sammensetninger kan eventuelt omfatte en egnet mengde av en farmasøytisk akseptabel eksipiens for å tilveiebringe formen for høvelig administrasjon til dyret. En slik farmasøytisk eksipiens kan være et fortynningsmiddel, suspenderingsmiddel, løsningsformidler, bindemiddel, desintegreringsmiddel, konserveringsmiddel, fargestoff, smøremiddel og lignende. Den farmasøytiske eksipiensen kan være en væske, så som vann eller en olje, inkludert de av petroleum, animalsk, vegetabilsk eller syntetisk opphav, så som peanøttolje, sojaolje, mineralolje, sesamolje og lignende. Den farmasøytiske eksipiensen kan være saltløsning, gummi arabicum, gelatin, stivelsespasta, talk, keratin, kolloidal silika, urea og lignende. I tillegg kan ytterligere stabiliserende, fortykkende, smørende og fargende midler bli anvendt. I én utførelsesform er den farmasøytisk akseptable eksipiensen steril når administrert til et dyr. Vann er en spesielt nyttig eksipiens når en substituert kinoksalintype broddannet piperidinforbindelse blir administrert intravenøst. Saltløsningsoppløsninger og vandige dekstrose- og glyserolløsninger kan også bli anvendt som flytende eksipienser, spesielt for injiserbare løsninger. Egnede farmasøytiske eksipienser inkluderer også stivelse, glukose, laktose, sukrose, gelatin, malt, ris, mel, kritt, silikagel, natriumstearat, glyserolmonostearat, talk, natriumklorid, tørket skummet melk, glyserol, propylenglykol, vann, etanol og lignende. Oppfinnelsens sammensetninger kan hvis ønsket også inneholde mindre mengder av fuktende eller emulgerende midler, eller pH-bufrende midler. Spesifikke eksempler på farmasøytisk akseptable bærere og eksipienser som kan bli brukt for å formulere orale doseringsformer er beskrevet i *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, American Pharmaceutical Association (1986).

Oppfinnelsens sammensetninger kan ta form av løsninger, suspensjoner, emulsjoner, tabletter, piller, pellets, kapsler, kapsler som inneholder væsker, pulvere, forlenget-frigivelsesformuleringer, suppositorier, emulsjoner, aerosoler, sprayer, suspensjoner, eller en hvilken som helst annen form egnet for bruk. I én utførelsesform er sammensetningen i form av en kapsel (se, f.eks. U.S. Patent nr. 5,698,155). Andre eksempler på egnede farmasøytiske eksipienser er beskrevet i *Remington's Pharmaceutical Sciences* 1447-1676 (Alfonso R. Gennaro red., 19. utg. 1995), inkorporert heri ved referanse.

I én utførelsesform blir de substituerte kinoksalintype broddannede piperidinforbindelsene formulert i samsvar med rutineprosedyrer som en

sammensetning tilpasset for oral administrasjon til mennesker. En substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse som skal bli oralt levert kan være i form av tabletter, kapsler, gelkapsler, kapletter, sugetabletter, vandige eller oljeaktige løsninger, suspensjoner, granuler, pulvere, emulsjoner, siruper eller eliksirer, for eksempel. Når en substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse blir inkorporert i orale tabletter, kan slike tabletter bli komprimert, tablett-triturerer, enteriskbelagt, sukkerbelagt, filmbelagt, komprimert flere ganger eller med flere lag. Teknikker og sammensetninger for fremstilling av faste orale doseringsformer er beskrevet i *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets* (Lieberman, Lachman og Schwartz, red., 2. utg.) publisert ved Marcel Dekker, Inc. Teknikker og sammensetninger for fremstilling av tabletter (komprimert og støpte), kapsler (harde og myke gelatin) og piller er også beskrevet i *Remington's Pharmaceutical Sciences* 1553-1593 (Arthur Osol, red., 16. utg., Mack Publishing, Easton, PA 1980).

Flytende orale doseringsformer inkluderer vandige og ikke-vandige løsninger, emulsjoner, suspensjoner, og løsninger og/eller suspensjoner rekonstituert fra ikke-brusende granuler, som eventuelt inneholder ett eller flere egnede løsemidler, konserveringsmidler, emulgeringsmidler, suspenderingsmidler, fortynningsmidler, søtstoffer, fargestoffer, smaksstoffer og lignende. Teknikker og sammensetning for fremstillingen av flytende orale doseringsformer er beskrevet i *Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems*, (Lieberman, Rieger og Banker, red.) publisert ved Marcel Dekker, Inc.

Når en substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse skal bli injisert parenteralt, kan den være, f.eks. i form av en isotonisk steril løsning. Alternativt, når en substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse skal bli inhalert, kan den bli formulert til en tørr aerosol eller kan bli formulert til en vandig eller delvis vandig løsning.

En oralt administrert substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse kan inneholde ett eller flere midler, for eksempel, søtningsmidler så som fruktose, aspartam eller sakkarin; smaksstoffer så som peppermynte, olje av vintergrønn, eller kirsebær; fargestoffer; og konserveringsmidler, for å tilveiebringe et farmasøytisk tiltalende preparat. Der de er i tablett- eller pilleform, kan sammensetningene dessuten være belagt for å forsinke

desintegrering og absorpsjon i den gastrointestinale kanalen og derved tilveiebringe en forlenget virkning over en utstrakt tidsperiode. Selektivt permeable membraner som omgir en osmotisk aktiv drivende forbindelse er også egnet for oralt administrerte sammensetninger. I disse sistnevnte plattformer, blir væske fra miljøet som omgir kapselen suget opp ved den drivende forbindelse, som sveller for å forskyve midlet eller middelsammensetningen gjennom en åpning. Disse leveringsplattformene kan tilveiebringe en grunnleggende nullte ordens leveringsprofil i motsetning til de spissede profilene av umiddelbar frigivelsesformuleringer. Et tidsforsinkelsesmateriale så som glyserolmonostearat eller glyserolstearat kan også bli anvendt. Orale sammensetninger kan inkludere standard eksipienser så som mannitol, laktose, stivelse, magnesiumstearat, natriumsakkarin, cellulose og magnesiumkarbonat. I én utførelsesform er eksipiensene av farmasøytisk kvalitet.

I en annen utførelsesform kan den substituerte kinoksalintype brodannede piperidin-forbindelsen være formulert for intravenøs administrasjon. Sammensetninger for intravenøs administrasjon omfatter typisk steril isotonisk vandig buffer. Ved behov kan sammensetningene også inkludere et solubiliseringsmiddel. En substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse for intravenøs administrasjon kan eventuelt inkludere en lokalbedøvelse så som benzokain eller prilokain for å minske smerte på injeksjonsstedet. Generelt blir ingrediensene levert enten separat eller blandet sammen i enhetsdoseringsform, for eksempel, som et tørt lyofilisert pulver eller vannfritt konsentrat i en hermetisk forseglet beholder så som en ampulle eller dosepose som indikerer kvantiteten av aktivt middel. Der en substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse skal bli administrert ved infusjon, kan den bli dispensert, for eksempel, med en infusjonsflaske som inneholder sterilt vann eller saltløsning av farmasøytisk kvalitet. Der en substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse blir administrert ved injeksjon, kan en ampulle av sterilt vann for injeksjon eller saltløsning være tilveiebrakt slik at ingrediensene kan bli blandet før administrasjon.

En substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse kan bli administrert ved kontrollert-frigivelse eller forlenget-frigivelsesmetoder eller ved leveringsanordninger som er kjent for fagpersonene. Eksempler inkluderer, men

er ikke begrenset til, de beskrevet i U.S. patenter nr.: 3,845,770; 3,916,899; 3,536,809; 3,598,123; 4,008,719; 5,674,533; 5,059,595; 5,591,767; 5,120,548; 5,073,543; 5,639,476; 5,354,556; og 5,733,566, hver av disse er
5 tilveiebringe kontrollert- eller forlenget-frigivelse av én eller flere aktive ingredienser ved anvendelse av, for eksempel, hydropropylmetylcellulose, andre polymere matrikser, geler, permeable membraner, osmotiske systemer, flerlagsbelegg, mikropartikler, multipartikler, liposomer, mikrosfærer eller en
10 kombinasjon derav for å tilveiebringe den ønskede frigivelsesprofilen i varierende proporsjoner. Egnede kontrollert- eller forlenget-frigivelsesformuleringer kjent for fagpersonene, inkludert de beskrevet heri, kan lett bli valgt for anvendelse med de aktive ingrediensene ifølge oppfinnelsen. Oppfinnelsen omfatter derfor
15 enslige enhetsdoseringsformer egnet for oral administrasjon slik som, men ikke begrenset til, tabletter, kapsler, gelkapsler og kapletter som er tilpasset for kontrollert- eller forlenget-frigivelse.

Farmasøytisk kontrollert- eller forlenget-frigivelsessammensetninger kan ha et felles mål med å forbedre legemiddelterapi i forhold til det oppnådd ved deres
20 ikke-kontrollerte eller ikke-forlengede-frigivelsesmotstykker. I én utførelsesform omfatter en kontrollert- eller forlenget-frigivelsessammensetning en minimal mengde av en substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse for å behandle eller forhindre tilstanden eller et symptom derav i en minimum
25 tidslengde. Fordeler ved kontrollert- eller forlenget-frigivelsessammensetninger inkluderer utstrakt aktivitet for legemidlet, redusert doseringsfrekvens og øket etterlevelse. I tillegg kan kontrollert- eller forlenget-frigivelsessammensetninger på gunstig måte påvirke tiden for begynnelse av virkning eller andre
30 karakteristikk, så som blodnivåer av substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse, og kan således redusere forekomsten av ugunstige bivirkninger.

Kontrollert- eller forlenget-frigivelsessammensetninger kan innledende frigi en mengde av en substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse som
35 øyeblikkelig produserer den ønskede terapeutiske eller profylaktiske virkningen, og gradvis og kontinuerlig frigir andre mengder av substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse for å opprettholde dette nivået av terapeutisk eller profylaktisk virkning over en lengre tidsperiode. For å opprettholde et

konstant nivå av den substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsen i kroppen, kan den substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsen bli frigitt fra doseringsformen ved en hastighet som vil erstatte mengden substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse som blir metabolisert og utskilt fra kroppen. Kontrollert- eller forlenget-frigivelse av en aktiv ingrediens kan bli stimulert ved ulike betingelser, inkludert men ikke begrenset til, endringer i pH, endringer i temperatur, konsentrasjon eller tilgjengelighet av enzymer, konsentrasjon eller tilgjengelighet av vann, eller andre fysiologiske betingelser eller forbindelser.

Mengden av substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelsen som er effektiv for behandlingen eller forebyggingen av en tilstand kan bli bestemt ved standard kliniske teknikker. I tillegg kan *in vitro* og/eller *in vivo* analyser eventuelt bli anvendt for å hjelpe til med å identifisere optimale doseringsområder. Den nøyaktige dosen som skal bli anvendt vil også avhenge av, *f.eks.* administrasjonsruten og alvorlighetsgraden av tilstanden, og kan bli avgjort i henhold til vurderingen av en praktiker og/eller hvert dyrs omstendigheter. I andre eksempler derav, vil variasjoner nødvendigvis forekomme avhengig av vekten og den fysiske tilstanden (*f.eks.* hepatisk og renal funksjon) for dyret som blir behandlet, plagen som skal bli behandlet, alvorlighetsgraden av symptomene, frekvensen av doseringsintervallet, nærværet av eventuelle skadelige bivirkninger, og den spesielle forbindelsen som blir utnyttet, blant andre ting.

Egnede effektive doseringsmengder spenner imidlertid fra omkring 0,01 mg/kg kroppsvekt til omkring 3000 mg/kg kroppsvekt av dyret per dag, selv om de typisk er fra omkring 0,01 mg/kg kroppsvekt til omkring 2500 mg/kg kroppsvekt av dyret per dag eller fra omkring 0,01 mg/kg kroppsvekt til omkring 1000 mg/kg kroppsvekt av dyret per dag. I én utførelsesform er den effektive doseringsmengden omkring 100 mg/kg kroppsvekt av dyret per dag eller mindre. I en annen utførelsesform spenner den effektive doseringsmengden fra omkring 0,01 mg/kg kroppsvekt til omkring 100 mg/kg kroppsvekt av dyret per dag av en substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse, i en annen utførelsesform, omkring 0,02 mg/kg kroppsvekt til omkring 50 mg/kg kroppsvekt av dyret per dag, og i en annen utførelsesform, omkring 0,025 mg/kg kroppsvekt til omkring 20 mg/kg kroppsvekt av dyret per dag.

- Administrasjon kan være som en enkel dose eller som en oppdelt dose. I én utførelsesform, blir en effektiv doseringsmengde administrert omkring hver 24. t inntil tilstanden er lindret. I en annen utførelsesform blir en effektiv doseringsmengde administrert omkring hver 12. t inntil tilstanden er lindret. I en annen utførelsesform blir en effektiv doseringsmengde administrert omkring hver 8. t inntil tilstanden er lindret. I en annen utførelsesform blir en effektiv doseringsmengde administrert omkring hver 6. t inntil tilstanden er lindret. I en annen utførelsesform blir en effektiv doseringsmengde administrert omkring hver 4. t inntil tilstanden er lindret. De effektive doseringsmengdene beskrevet heri refererer til totale mengder administrert; det vil si hvis mer enn én substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse blir administrert, tilsvarer de effektive doseringsmengdene den totale mengden administrert.
- Der en celle som er i stand til å uttrykke ORL-1-reseptoren, μ -opioidreseptoren, κ -opioidreseptoren og/eller δ -opioidreseptoren blir brakt i kontakt med en substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse *in vitro*, vil mengden effektiv for å inhibere eller aktivere den reseptorfunksjonen i en celle typisk spenne fra omkring 10^{-12} mol/l til omkring 10^{-4} mol/l, i én utførelsesform, fra omkring 10^{-12} mol/l til omkring 10^{-5} mol/l, i en annen utførelsesform, fra omkring 10^{-12} mol/l til omkring 10^{-6} mol/l, og i en annen utførelsesform, fra omkring 10^{-12} mol/l til omkring 10^{-9} mol/l av en løsning eller suspensjon av en farmasøytisk akseptabel bærer eller eksipiens. I én utførelsesform vil volumet av løsning eller suspensjon som omfatter den substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsen være fra omkring 0,01 μ l til omkring 1 ml. I en annen utførelsesform vil volumet av løsning eller suspensjon være omkring 200 μ l.
- Substituert kinoksalintype brodannede piperidinforbindelser vil ha en bindingsaffinitet (K_i) for den humane ORL-1-reseptoren på omkring 1000 nM eller mindre i én utførelsesform, eller omkring 500 nM eller mindre i en annen utførelsesform, omkring 100 nM eller mindre i en annen utførelsesform, omkring 50 nM eller mindre i en annen utførelsesform, eller omkring 20 nM eller mindre i en annen utførelsesform, eller omkring 5 nM eller mindre i en annen utførelsesform. Bindingsaffiniteten K_i kan bli målt på måter kjent for faget, *f.eks.* ved en analyse som utnytter membraner fra rekombinante HEK-293 celler som uttrykker ORL-1-reseptoren.

Typisk vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ha en K_i (nM) på omkring 300 eller mindre for binding til ORL-1-reseptorer. I én utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ifølge oppfinnelsen ha en K_i (nM) på omkring 100 eller mindre. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ifølge oppfinnelsen ha en K_i (nM) på omkring 35 eller mindre. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ifølge oppfinnelsen ha en K_i (nM) på omkring 20 eller mindre. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ifølge oppfinnelsen ha en K_i (nM) på omkring 15 eller mindre. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ifølge oppfinnelsen ha en K_i (nM) på omkring 10 eller mindre. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ifølge oppfinnelsen ha en K_i (nM) på omkring 4 eller mindre. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ifølge oppfinnelsen ha en K_i (nM) på omkring 1 eller mindre. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ifølge oppfinnelsen ha en K_i (nM) på omkring 0,4 eller mindre. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ifølge oppfinnelsen ha en K_i (nM) på omkring 0,1 eller mindre.

ORL-1 GTP EC_{50} er konsentrasjonen av en forbindelse som tilveiebringer 50 % av den maksimale responsen for forbindelsen ved en ORL-1-reseptor. Substituert kinoksalintype brodannede piperidinforbindelser vil typisk ha en ORL-1 GTP EC_{50} (nM) på omkring 5000 eller mindre for å stimulere ORL-1-reseptorfunksjon. I én utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ifølge oppfinnelsen ha en ORL-1 GTP EC_{50} (nM) på omkring 1000 eller mindre. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ifølge oppfinnelsen ha en ORL-1 GTP EC_{50} (nM) på omkring 100 eller mindre. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ifølge oppfinnelsen ha en ORL-1 GTP EC_{50} (nM) på omkring 80 eller mindre. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ifølge oppfinnelsen ha en ORL-1 GTP EC_{50} (nM) på

omkring 50 eller mindre. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ifølge oppfinnelsen ha en ORL-1 GTP EC₅₀ (nM) på omkring 35 eller mindre. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ifølge oppfinnelsen ha en ORL-1 GTP EC₅₀ (nM) på omkring 15 eller mindre. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ha en ORL-1 GTP EC₅₀ (nM) på omkring 10 eller mindre. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ha en ORL-1 GTP EC₅₀ (nM) på omkring 4 eller mindre. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ha en ORL-1 GTP EC₅₀ (nM) på omkring 1 eller mindre. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ha en ORL-1 GTP EC₅₀ (nM) på omkring 0,4 eller mindre. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ha en ORL-1 GTP EC₅₀ (nM) på omkring 0,1 eller mindre.

ORL-1 GTP Emax (%) er den maksimale virkningen utløst ved en forbindelse i forhold til virkningen utløst ved nociceptin, en standard ORL-1 agonist. Typisk vil en substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse ifølge oppfinnelsen som virker som en agonist ha en ORL-1 GTP Emax (%) på omkring 50 % eller mer. I én utførelsesform vil agonist substituert kinoksalintype brodannede piperidinforbindelser ha en ORL-1 GTP Emax (%) på omkring 75 % eller mer. I en annen utførelsesform vil agonist substituert kinoksalintype brodannede piperidinforbindelser ha en ORL-1 GTP Emax (%) på omkring 85 % eller mer. I en annen utførelsesform vil agonist substituert kinoksalintype brodannede piperidinforbindelser ha en ORL-1 GTP Emax (%) på omkring 95 % eller mer. I en annen utførelsesform vil agonist substituert kinoksalintype brodannede piperidinforbindelser ha en ORL-1 GTP Emax (%) på omkring 100 % eller mer. Typisk vil en substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse ifølge oppfinnelsen som virker som en delvis agonist ha en ORL-1 GTP Emax (%) på mindre enn omkring 10 %. I én utførelsesform vil delvis agonist substituert kinoksalintype brodannede piperidinforbindelser ha en ORL-1 GTP Emax (%) på mindre enn omkring 20 %. I en annen utførelsesform vil delvis agonist substituert kinoksalintype brodannede piperidinforbindelser ha en ORL-1 GTP Emax (%) på mindre enn omkring 30 %. I en annen utførelsesform vil delvis agonist substituert kinoksalintype brodannede piperidinforbindelser ha en ORL-1

GTP Emax (%) på mindre enn omkring 40 %. I en annen utførelsesform vil delvis agonist substituert kinoksalintype brodannede piperidinforbindelser ha en ORL-1 GTP Emax (%) på mindre enn omkring 50 %.

- 5 De substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene vil ha en bindingsaffinitet (K_i) for de humane μ -opioidreseptorene på omkring 3000 nM eller mindre i én utførelsesform, eller omkring 1000 nM eller mindre i en annen utførelsesform, eller omkring 525 nM eller mindre i en annen utførelsesform, eller omkring 100 nM eller mindre i en annen utførelsesform, eller omkring 50
- 10 nM eller mindre i en annen utførelsesform, eller omkring 20 nM eller mindre i en annen utførelsesform, eller omkring 5 nM eller mindre i en annen utførelsesform.

- Typisk vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ha en K_i (nM) på omkring 3000 eller mindre for binding til μ -opioidreseptorer. I én
- 15 utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ifølge oppfinnelsen ha en K_i (nM) på omkring 1000 eller mindre. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ifølge oppfinnelsen ha en K_i (nM) på omkring 650 eller mindre. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede
- 20 piperidinforbindelsene ifølge oppfinnelsen ha en K_i (nM) på omkring 525 eller mindre. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ifølge oppfinnelsen ha en K_i (nM) på omkring 250 eller mindre. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede
- 25 piperidinforbindelsene ifølge oppfinnelsen ha en K_i (nM) på omkring 100 eller mindre. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ifølge oppfinnelsen ha en K_i (nM) på omkring 10 eller mindre. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede
- 30 piperidinforbindelsene ifølge oppfinnelsen ha en K_i (nM) på omkring 1 eller mindre.

- μ GTP EC_{50} er konsentrasjonen av en forbindelse som tilveiebringer 50 % av den maksimale responsen for forbindelsen ved en μ -opioidreseptor. Substituert kinoksalintype brodannede piperidinforbindelser vil typisk ha en μ GTP EC_{50} (nM) på omkring 5000 eller mindre for å stimulere μ -opioidreseptorfunksjon. I én
- 35 utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ifølge oppfinnelsen ha en μ GTP EC_{50} (nM) på omkring

4100 eller mindre. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ifølge oppfinnelsen ha en μ GTP EC_{50} (nM) på omkring 3100 eller mindre. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ifølge oppfinnelsen ha en μ GTP EC_{50} (nM) på omkring 2000 eller mindre. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ifølge oppfinnelsen ha en μ GTP EC_{50} (nM) på omkring 1000 eller mindre. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ifølge oppfinnelsen ha en μ GTP EC_{50} (nM) på omkring 100 eller mindre. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ha en μ GTP EC_{50} (nM) på omkring 10 eller mindre. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ha en μ GTP EC_{50} (nM) på omkring 1 eller mindre. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ha en μ GTP EC_{50} (nM) på omkring 0,4 eller mindre.

μ GTP E_{max} (%) er den maksimale virkningen utløst ved en forbindelse i forhold til virkningen utløst ved DAMGO, en standard μ agonist. Typisk vil substituert kinoksalintype brodannede piperidinforbindelser ifølge oppfinnelsen ha en μ GTP E_{max} (%) på omkring 10 % eller mer. I én utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ha en μ GTP E_{max} (%) på omkring 20 % eller mer. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ha en μ GTP E_{max} (%) på omkring 50 % eller mer. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ha en μ GTP E_{max} (%) på omkring 65 % eller mer. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ha en μ GTP E_{max} (%) på omkring 75 % eller mer. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ha en μ GTP E_{max} (%) på omkring 88 % eller mer.

Typisk vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ha en K_i (nM) på omkring 20.000 eller mindre for κ -reseptorer. I én utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ha hovedsakelig ingen aktivitet. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ha en K_i (nM) på omkring

10.000 eller mindre. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ha en K_i (nM) på omkring 5000 eller mindre. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ha en K_i (nM) på omkring 1000 eller mindre. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ha en K_i (nM) på omkring 500 eller mindre. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ha en K_i (nM) på omkring 300 eller mindre. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ha en K_i (nM) på omkring 100 eller mindre. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ha en K_i (nM) på omkring 50 eller mindre. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ha en K_i (nM) på omkring 20 eller mindre. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ha en K_i (nM) på omkring 15 eller mindre.

κ GTP EC_{50} er konsentrasjonen av en forbindelse som tilveiebringer 50 % av den maksimale responsen for forbindelsen ved en κ -reseptor. Substituert kinoksalintype brodannede piperidinforbindelser vil typisk ha en κ GTP EC_{50} (nM) på omkring 20.000 eller mindre for å stimulere κ -opioidreseptorfunksjon. I én utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ha en κ GTP EC_{50} (nM) på omkring 10.000 eller mindre. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ha en κ GTP EC_{50} (nM) på omkring 5000 eller mindre. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ha en κ GTP EC_{50} (nM) på omkring 2000 eller mindre. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ha en κ GTP EC_{50} (nM) på omkring 1500 eller mindre. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ha en κ GTP EC_{50} (nM) på omkring 800 eller mindre. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ha en κ GTP EC_{50} (nM) på omkring 500 eller mindre. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ha en κ GTP EC_{50} (nM) på omkring 300 eller mindre. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede

piperidinforbindelsene ha en κ GTP EC_{50} (nM) på omkring 100 eller mindre. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ha en κ GTP EC_{50} (nM) på omkring 50 eller mindre. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ha en κ GTP EC_{50} (nM) på omkring 25 eller mindre.

κ GTP E_{max} (%) er den maksimale virkningen utløst ved en forbindelse i forhold til virkningen utløst ved U69,593. Typisk vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ifølge oppfinnelsen ha en κ GTP E_{max} (%) på omkring 10 % eller mer. I én utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ha en κ GTP E_{max} (%) på omkring 15 % eller mer. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ha en κ GTP E_{max} (%) på omkring 30 % eller mer. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ha en κ GTP E_{max} (%) på omkring 40 % eller mer. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ha en κ GTP E_{max} (%) på omkring 45 % eller mer. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ha en κ GTP E_{max} (%) på omkring 75 % eller mer. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ha en κ GTP E_{max} (%) på omkring 90 % eller mer.

Typisk vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ha en K_i (nM) på omkring 20.000 eller mindre for δ -reseptorer. I én utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ha hovedsakelig ingen aktivitet. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ha en K_i (nM) på omkring 10.000 eller mindre. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ha en K_i (nM) på omkring 9000 eller mindre. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ha en K_i (nM) på omkring 7500 eller mindre. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ha en K_i (nM) på omkring 6500 eller mindre. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ha en K_i (nM) på omkring 5000 eller mindre. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede

- piperidinforbindelsene ha en K_i (nM) på omkring 3000 eller mindre. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ha en K_i (nM) på omkring 2500 eller mindre. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede
- 5 piperidinforbindelsene ha en K_i (nM) på omkring 1000 eller mindre. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ha en K_i (nM) på omkring 500 eller mindre. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ha en K_i (nM) på omkring 350 eller mindre. I en annen
- 10 utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ha en K_i (nM) på omkring 250 eller mindre. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ha en K_i (nM) på omkring 100 eller mindre.
- 15 δ GTP EC_{50} er konsentrasjonen av en forbindelse som tilveiebringer 50 % av den maksimale responsen for forbindelsen ved en δ -reseptor. Substituert kinoksalintype brodannede piperidinforbindelser typisk vil ha en δ GTP EC_{50} (nM) på omkring 20.000 eller mindre for å stimulere δ -opioidreseptorfunksjon. I én utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede
- 20 piperidinforbindelsene ha en δ GTP EC_{50} (nM) på omkring 10.000 eller mindre. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ha en δ GTP EC_{50} (nM) på omkring 1000 eller mindre. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ha en δ GTP EC_{50} (nM) på omkring 100 eller mindre. I en
- 25 annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ha en δ GTP EC_{50} (nM) på omkring 90 eller mindre. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ha en δ GTP EC_{50} (nM) på omkring 50 eller mindre. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede
- 30 piperidinforbindelsene ha en δ GTP EC_{50} (nM) på omkring 25 eller mindre.
- δ GTP E_{max} (%) er den maksimale virkningen utløst ved en forbindelse i forhold til virkningen utløst ved met-enkefalin. Typisk vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ifølge oppfinnelsen ha en δ GTP E_{max} (%) på
- 35 omkring 10 % eller mer. I én utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ha en δ GTP E_{max} (%) på omkring 30 % eller

mer. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ha en δ GTP Emax (%) på omkring 50 % eller mer. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ha en δ GTP Emax (%) på omkring 75 % eller mer. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ha en δ GTP Emax (%) på omkring 90 % eller mer. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ha en δ GTP Emax (%) på omkring 100 % eller mer.

5

10

De substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene kan bli analysert *in vitro* eller *in vivo* for den ønskede terapeutiske eller profylaktiske aktivitet før bruk i mennesker. Dyremodellsystemer kan bli brukt for å bevise sikkerhet og virksamhet.

15

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse for anvendelse i behandling eller forebygging av en tilstand i et dyr med behov for det kan videre omfatte koadministrering av et andre terapeutisk middel til dyret som blir administrert en substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse (*dvs.* et første terapeutisk middel). I én utførelsesform blir det andre terapeutiske midlet administrert i en effektiv mengde.

20

En effektiv mengde av det andre terapeutiske midlet vil være kjent for fagpersonene avhengig av midlet. Det er imidlertid godt innenfor den erfarne fagpersons evner å bestemme det andre terapeutiske midlets optimale effektive mengdeområde. I én utførelsesform av oppfinnelsen, hvor et andre terapeutisk middel blir administrert til et dyr for behandling av en tilstand (*f.eks.* smerte), vil den minimale effektive mengde av substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse være mindre enn dens minimale effektive mengde ville være der det andre terapeutiske midlet ikke blir administrert. I denne utførelsesformen kan substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse og det andre terapeutiske midlet virke synergistisk for å behandle eller forebygge en tilstand.

25

30

35

Det andre terapeutiske midlet kan være, men er ikke begrenset til, en opioidagonist, et ikke-opioid analgetikum, et ikke-steroid anti-inflammatorisk middel, et antimigrenemiddel, en Cox-II inhibitor, en 5-lipoksygenase-inhibitor,

- et anti-emetikum, en β -adrenerg blokkerer, en antikonvulsant, et antidepressiva, en Ca^{2+} -kanal-blokkerer, et anti-kreft-middel, et middel for behandling eller forebygging av UI, et middel for behandling eller forebygging av angst, et middel for behandling eller forebygging av en hukommelseslidelse, et middel for behandling eller forebygging av obesitet, et middel for behandling eller forebygging av konstipasjon, et middel for behandling eller forebygging av hoste, et middel for behandling eller forebygging av diaré, et middel for behandling eller forebygging av høyt blodtrykk, et middel for behandling eller forebygging av epilepsi, et middel for behandling eller forebygging av anoreksi/kakeksi, et middel for behandling eller forebygging av narkotikamisbruk, et middel for behandling eller forebygging av en ulcus, et middel for behandling eller forebygging av IBD, et middel for behandling eller forebygging av IBS, et middel for behandling eller forebygging av avhengighetslidelse, et middel for behandling eller forebygging av Parkinsons sykdom og parkinsonisme, et middel for behandling eller forebygging av et slag, et middel for behandling eller forebygging av et anfall, et middel for behandling eller forebygging av en kløende tilstand, et middel for behandling eller forebygging av psykose, et middel for behandling eller forebygging av Huntingtons korea, et middel for behandling eller forebygging av ALS, et middel for behandling eller forebygging av en kognitiv lidelse, et middel for behandling eller forebygging av en migrene, et middel for inhibering av oppkast, et middel for behandling eller forebygging av dyskinesi, et middel for behandling eller forebygging av depresjon, eller en hvilken som helst blanding derav.
- Eksempler på nyttige opioidagonister inkluderer, men er ikke begrenset til, alfentanil, allylprodin, alfaprodin, anileridin, benzylmorfin, bezitramid, buprenorfin, butorfanol, klonitazen, kodein, desomorfin, dekstromoramid, dezocin, diampromid, diamorfon, dihydrokodein, dihydromorfin, dimenoksadol, dimepheptanol, dimetyltiambuten, dioksafetyl butyrat, dipipanon, eptazocin, etoheptazin, etylmetyltiambuten, etylmorfin, etonitazen, fentanyl, heroin, hydrokodon, hydromorfon, hydroksypetidin, isometadon, ketobemidon, levorfanol, levofenacylmorfan, lofentanil, meperidin, meptazinol, metazocin, metadon, metopon, morfin, myrofin, nalbufin, narcein, nikomorfin, norlevorfanol, normetadon, nalorfin, normorfin, norpipanon, opium, oksykodon, oksymorfon, papaveretum, pentazocin, fenadokson, fenomorfan, fenazocin, fenoperidin, piminodin, piritramid, proheptazin, promedol, properidin, propiram, propoksyfen,

sufentanil, tilidin, tramadol, farmasøytisk akseptable derivater derav, eller en hvilken som helst blanding derav.

5 I visse utførelsesformer er opioidagonisten valgt fra kodein, hydromorfon, hydrokodon, oksykodon, dihydrokodein, dihydromorfin, morfin, tramadol, oksymorfon, farmasøytisk akseptable derivater derav, eller en hvilken som helst blanding derav.

10 Eksempler på nyttige ikke-opioide analgetika inkluderer, men er ikke begrenset til, ikkesteroid anti-inflammatoriske midler, så som aspirin, ibuprofen, diklofenak, naproksen, benoksaprofen, flurbiprofen, fenoprofen, flubufen, ketoprofen, indoprofen, piroprofen, karprofen, oksaprozin, pramoprofen, muroprofen, trioksaprofen, suprofen, aminoprofen, tiaprofensyre, fluprofen, bukloksinsyre, indometacin, sulindak, tolmetin, zomepirak, tiopinak, 15 zidometacin, acemetacin, fentiazak, klidanak, okspinak, mefenaminsyre, meklofenaminsyre, flufenaminsyre, nifluminsyre, tolfenaminsyre, diflurisal, flufenisal, piroksikam, sudoksiksam, isoksiksam, et farmasøytisk akseptabelt derivat derav, eller en hvilken som helst blanding derav. Andre egnede ikke-opioide analgetika inkluderer de følgende, ikke-begrensede, kjemiske klasser av analgetikum, antipyretikum, nonsteroid anti-inflammatoriske legemidler: 20 salicylsyrederivater, inkludert aspirin, natriumsalicylat, kolin magnesiumtrisalicylat, salsalat, diflunisal, salicylsalicylsyre, sulfasalazin og olsalazin; para-aminofenolderivater inkludert acetaminofen og fenacetin; indol- og indeneddiksyre, inkludert indometacin, sulindak og etodolak; 25 heteroaryleddiksyre, inkludert tolmetin, diklofenak og ketorolak; antranilsyre (fenamater), inkludert mefenaminsyre og meklofenaminsyre; enolsyre, inkludert oksikamer (piroksikam, tenoksikam), og pyrazolidindioner (fenylbutazon, oksyfentartazon); alkanoner, inkludert nabumeton; et farmasøytisk akseptabelt derivat derav; eller en hvilken som helst blanding 30 derav. For en mer detaljert beskrivelse av NSAIDene, se Paul A. Insel, *Analgesic-Antipyretic and Anti-inflammatory Agents and Drugs Employed in the Treatment of Gout*, i *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* 617-57 (P.B. Molinoff og R.W. Ruddon red., 9. utg. 1996), og G.R. Hanson, *Analgesic, Antipyretic and Anti-Inflammatory Drugs* i *Remington: The Science and Practice of Pharmacy Vol II* 1196-1221 (A.R. Gennaro red. 19. utg. 1995). 35

Eksempler på nyttige Cox-II inhibitorer og 5-lipoksygenase-inhibitorer, så vel som kombinasjoner derav, er beskrevet i U.S. Patent nr. 6,136,839. Eksempler på nyttige Cox-II inhibitorer inkluderer, men er ikke begrenset til, celekoksib, DUP-697, flosulid, meloksiksam, 6-MNA, L-745337, rofekoksib, nabumeton, nimesulid, NS-398, SC-5766, T-614, L-768277, GR-253035, JTE-522, RS-57067-000, SC-58125, SC-078, PD-138387, NS-398, flosulid, D-1367, SC-5766, PD-164387, etorikoksib, valdekoksib, parekoksib, et farmasøytisk akseptabelt derivat derav, eller en hvilken som helst blanding derav.

Eksempler på nyttige antimigrenemidler inkluderer, men er ikke begrenset til, alpioprid, bromokriptin, dihydroergotamin, dolasetron, ergokornin, ergokorninin, ergokriptin, ergonovin, ergot, ergotamin, flumedroxon acetat, fonazin, ketanserin, lisurid, lomerizin, metylergonovin, metysergid, metoprolol, naratriptan, oxetoron, pizotylin, propranolol, risperidon, rizatriptan, sumatriptan, timolol, trazodon, zolmitriptan, et farmasøytisk akseptabelt derivat derav, eller en hvilken som helst blanding derav.

Eksempler på nyttige antikonvulsiva inkluderer, men er ikke begrenset til, acetylfeneturid, albutoin, aloxidon, aminoglutetimid, 4-amino-3-hydroksysmørsyre, atrolaktamid, beklamid, buramat, kalsiumbromid, karbamazepin, cinromid, klometiazol, klonazepam, decimemid, dietadion, dimetadion, doxenitroin, eterobarb, etadion, etosuksimid, etotoin, felbamat, fluoreson, gabapentin, 5-hydroksytryptofan, lamotrigin, magnesiumbromid, magnesiumsulfat, mefenytoin, mefobarbital, metarbital, metetoin, metsuksimid, 5-metyl-5-(3-fenantryl)-hydantoin, 3-metyl-5-fenylhydantoin, narcobarbital, nimetazepam, nitrazepam, okskarbazepin, parametadion, fenacemid, fenetarbital, feneturid, fenobarbital, fensuksimid, fenylmetylbarbiturinsyre, fenytoin, fetenylat natrium, kaliumbromid, pregabalin, primidon, progabid, natriumbromid, solanum, strontiumbromid, suklofenid, sultiam, tetrantoin, tiagabin, topiramat, trimetadion, valproinsyre, valpromid, vigabatrin, zonisamid, et farmasøytisk akseptabelt derivat derav, eller en hvilken som helst blanding derav.

Eksempler på nyttige Ca²⁺-kanal blokkerere inkluderer, men er ikke begrenset til, bepridil, clentiazem, diltiazem, fendilin, gallopamil, mibefradil, prenylamin, semotiadil, terodilin, verapamil, amlodipin, aranidipin, barnidipin, benidipin,

5 cilnidipin, efonidipin, elgodipin, felodipin, isradipin, lacidipin, lercanidipin, manidipin, nikardipin, nifedipin, nilvadipin, nimodipin, nisoldipin, nitrendipin, cinnarizin, flunarizin, lidoflazin, lomerizin, bencyklan, etafenon, fantofaron, perhexilin, et farmasøytisk akseptabelt derivat derav, eller en hvilken som helst blanding derav.

10 Eksempler på nyttige terapeutiske midler for behandling eller forebygging av UI inkluderer, men er ikke begrenset til, propantelin, imipramin, hyoscyamin, oksybutynin, dicyklomin, et farmasøytisk akseptabelt derivat derav, eller en hvilken som helst blanding derav.

15 Eksempler på nyttige terapeutiske midler for behandling eller forebygging av angst inkluderer, men er ikke begrenset til, benzodiazepiner, så som alprazolam, brotizolam, klordiazepoksid, klobazam, klonazepam, klorazepat, demoxepam, diazepam, estazolam, flumazenil, flurazepam, halazepam, lorazepam, midazolam, nitrazepam, nordazepam, oksazepam, prazepam, quazepam, temazepam og triazolam; ikke-benzodiazepinmidler, så som buspiron, gepiron, ipsapiron, tiospiron, zoplikon, zolpidem og zaleplon; beroligende midler, så som barbituater, f.eks. amobarbital, aprobarbital, butabarbital, butalbital, mefobarbital, metohexital, pentobarbital, fenobarbital, sekobarbital og tiopental; propandiolkarbamater, så som meprobamat og tybamat; et farmasøytisk akseptabelt derivat derav; eller en hvilken som helst blanding derav.

25 Eksempler på nyttige terapeutiske midler for behandling eller forebygging av diaré inkluderer, men er ikke begrenset til, difenoksyilat, loperamid, et farmasøytisk akseptabelt derivat derav, eller en hvilken som helst blanding derav.

30 Eksempler på nyttige terapeutiske midler for behandling eller forebygging av epilepsi inkluderer, men er ikke begrenset til, karbamazepin, etosuksimid, gabapentin, lamotrigin, fenobarbital, fenytoin, primidon, valproinsyre, trimetadion, benzodiazepiner, γ vinyl GABA, acetazolamid, felbamat, et farmasøytisk akseptabelt derivat derav, eller en hvilken som helst blanding derav.

35

Eksempler på nyttige terapeutiske midler for behandling eller forebygging av narkotikamisbruk inkluderer, men er ikke begrenset til, metadon, desipramin, amantadin, fluoksetin, buprenorfin, en opiatagonist, 3-fenoksyropyridin, levometadyl acetat hydroklorid, serotoninantagonister, et farmasøytisk akseptabelt derivat derav, eller en hvilken som helst blanding derav.

Eksempler på ikke-steroide anti-inflammatoriske midler, 5-lipoksygenaseinhibitorer, anti-emetika, β -adrenerge blokkerere, antidepressiva og anti-kreft-midler er kjent i faget og kan bli valgt ved fagpersonene.

Eksempler på nyttige terapeutiske midler for behandling eller forebygging av hukommelsesslidelse, obesitet, konstipasjon, hoste, høyt blodtrykk, anoreksi/kakeksi, en ulcus, IBD, IBS, avhengighetslidelse, Parkinsons sykdom og parkinsonisme, et slag, et anfall, en kløende tilstand, psykose, Huntingtons korea, ALS, en kognitiv lidelse, en migrene, dyskinesi, depresjon, og/eller behandling, forebygging eller inhibering av oppkast inkluderer de som er kjent i faget og kan bli valgt av fagpersonene.

En substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse og det andre terapeutiske midlet kombinert kan virke enten additivt eller synergistisk for å behandle den samme tilstanden, eller de kan virke uavhengig av hverandre slik at den substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsen behandler eller forebygger en første tilstand og det andre terapeutiske midlet behandler eller forebygger en andre lidelse, som kan være den samme som den første tilstanden eller en annen lidelse. I én utførelsesform blir en substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse administrert samtidig med et andre terapeutisk middel som en enkel sammensetning omfattende en effektiv mengde av en substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse og en effektiv mengde av det andre terapeutiske midlet. Alternativt blir en sammensetning omfattende en effektiv mengde av en substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse og en andre sammensetning omfattende en effektiv mengde av det andre terapeutiske midlet administrert samtidig. I en annen utførelsesform blir en effektiv mengde av en substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse administrert før eller etter administrasjon av en effektiv mengde av det andre terapeutiske midlet. I denne utførelsesformen blir den substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsen administrert mens det andre terapeutiske midlet utøver sin terapeutiske virkning, eller det

andre terapeutiske midlet blir administrert mens den substituerte kinoksalintype brodannede piperidin-forbindelsen utøver sin terapeutiske virkning for behandling eller forebygging av en tilstand.

- 5 En sammensetning ifølge oppfinnelsen blir fremstilt ved en fremgangsmåte omfattende å blande sammen en substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse eller et farmasøytisk akseptabelt derivat derav med en farmasøytisk akseptabel bærer eller eksipiens. Sammenblanding kan bli gjennomført ved anvendelse av metoder kjent for sammenblanding av en
- 10 forbindelse (eller derivat) og en farmasøytisk akseptabel bærer eller eksipiens. I én utførelsesform foreligger den substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsen i sammensetningen i en effektiv mengde.

4.8 Kits

- 15 Oppfinnelsen tilveiebringer videre kits som kan forenkle håndteringen og administrasjonen av en substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse til et dyr.

- 20 Et typisk kit ifølge oppfinnelsen omfatter en enhetsdoseringsform av en substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse. I én utførelsesform, omfatter enhetsdoseringsformen en første beholder, som kan være steril, som inneholder en effektiv mengde av en substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse og en farmasøytisk akseptabel bærer eller eksipiens. Kitet kan videre omfatte en etikett eller trykte instruksjoner som instruerer
- 25 anvendelsen av den substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsen for å behandle eller forebygge en tilstand. Kitet kan videre omfatte en enhetsdoseringsform av et andre terapeutisk middel, for eksempel, en andre beholder som inneholder en effektiv mengde av det andre terapeutiske midlet og en farmasøytisk akseptabel bærer eller eksipiens. I en annen utførelsesform omfatter kitet en beholder som inneholder en effektiv mengde av en substituert
- 30 kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse, en effektiv mengde av et andre terapeutisk middel og en farmasøytisk akseptabel bærer eller eksipiens. Eksempler på andre terapeutiske midler inkluderer, men er ikke begrenset til, de listet opp over.

Kits ifølge oppfinnelsen kan videre omfatte en anordning som er nyttig for administrering av enhetsdoseringsformene. Eksempler på en slik anordning inkluderer, men er ikke begrenset til, en sprøyte, en drypp-pose, et plaster, en inhalator og en klystérpose.

5

Oppfinnelsen omhandler fremgangsmåter for fremstilling av substituert kinoksalintype brodannede piperidinforbindelser og/eller farmasøytisk akseptable derivater derav, så som illustrert i de følgende eksemplene. De følgende eksemplene er presentert for å bistå i forståelse av oppfinnelsen og skulle ikke bli fortolket som å spesifikt begrense oppfinnelsen beskrevet og krevet heri. Slike variasjoner av oppfinnelsen, inkludert substitusjonen av alle ekvivalenter som nå er kjent eller senere blir utviklet, som ville være innen evnene til fagpersonene, og endringer i formulering eller endringer i eksperimentell design, skal bli vurdert til å falle innen omfanget av oppfinnelsen inkorporert heri.

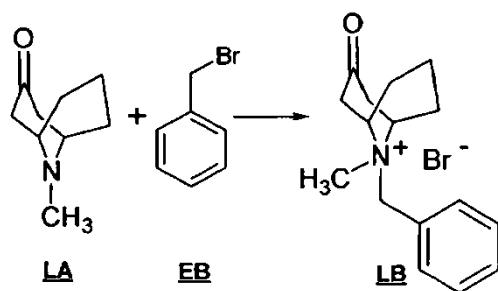
15

5. EKSEMPLER

De følgende eksempler illustrerer ulike aspekter ved oppfinnelsen, og skal ikke bli fortolket som å begrense kravene på noen som helst måte.

20

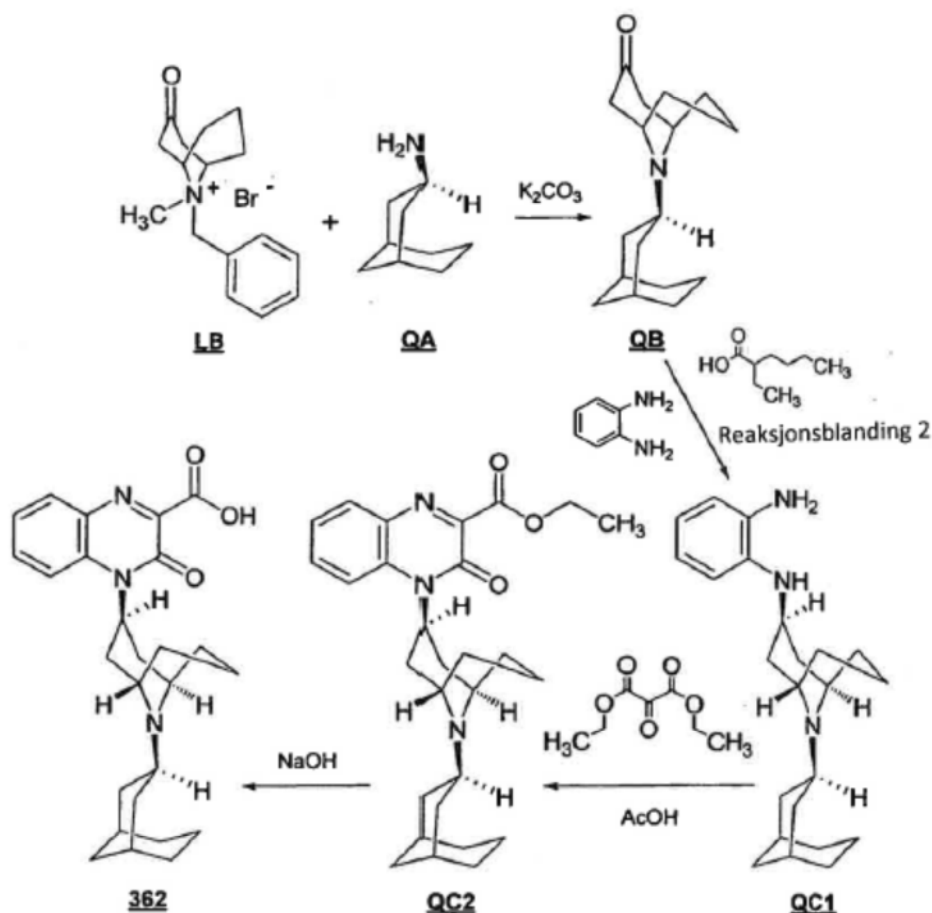
5.1 Eksempel 1



25

En blanding av forbindelsen med formel **LA** (10,00 g, 65,4 mmol, Trans World Chemicals, Inc., Rockville, MD) og forbindelsen med formel **EB** (brommetyl)benzen (17 g, 65,4 mmol, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) ble refluksert i aceton (150 ml) i 3 h, avkjølt, filtrert, vasket to ganger med Et₂O (30 ml for hver vask), vasket to ganger med heksaner (30 ml for hver vask) og tørket under redusert trykk for å tilveiebringe 10 g av forbindelsen med formel **LB**, 9-metyl-9-benzyl-9-azabisyklo[3.3.1]nonan-3-on bromid, som hvitt faststoff (utbytte 47 %).

30



Til en blanding av forbindelsen med formel **QA** ((*ekso*)-bisyklo[3.3.1]nonan-3-amin, 1222 mg, 8,78 mmol), K_2CO_3 (121,3 mg, 0,878 mmol), EtOH (10 ml) og vann (3 ml) ved en temperatur på omkring 25 °C ble det tilsatt en blanding av forbindelsen med formel **LB** (2846 mg, 8,78 mmol), EtOH (14 ml) og vann (16 ml). Etter tilsetningen ble den resulterende reaksjonsblandingen varmet til en temperatur på 90 °C og omrørt i 4 t. Deretter ble reaksjonsblandingen avkjølt til en temperatur på omkring 25 °C og is-vann (50 ml) ble helt i reaksjonsblandingen for å tilveiebringe et fargeløst bunnfall. Til bunnfallet ble det tilsatt mettet vandig $NaHCO_3$ (10 ml). Blandingen ble ultralydbehandlet; et bunnfall ble dannet. Bunnfallet ble filtrert, vasket to ganger med vann (8 ml for hver vask) og tørket ved 70 °C i 8 t under redusert trykk for å tilveiebringe 1020 mg av forbindelsen med formel **QB** som et fargeløst faststoff (utbytte 45 %).

Identiteten av forbindelsen med formel **QB**, 9-((*ekso*)-bisyklo[3.3.1]nonan-3-yl)-9-azabisyklo[3.3.1]nonan-3-on, ble bekreftet ved anvendelse av 1H NMR og LC/MS.

Forbindelse **QB**: ^1H NMR: δ_{H} (400 MHz, CDCl_3): 1,26 (s, 1H), 1,43-1,69 (m, 13H), 1,85 (m, 2H), 2,01 (m, 4H), 2,22 (d, 2H), 2,63 (dd, $J=16,42$, 6,32 Hz, 2H), 3,35-3,41 (m, 1H), 3,69 (s, 2H); LC/MS: $m/z=262,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Ber: 261).

5

Under en nitrogenatmosfære, til en løsning av forbindelsen med formel **QB** (1020 mg, 3,90 mmol) i CH_2Cl_2 (15 ml) ved en temperatur på omkring 25 °C ble det tilsatt 1,2-fenylendiamin (1266 mg, 11,71 mmol, Sigma-Aldrich) og 2-etylheksansyre (0,938 ml, 5,85 mmol, Sigma-Aldrich). Blandingen ble omrørt ved en temperatur på omkring 25 °C i 30 min for å tilveiebringe reaksjonsblanding 1.

10

Under en nitrogenatmosfære, til en løsning av natrium tetrahydroborat (590 mg, 15,61 mmol, Sigma-Aldrich) i CH_2Cl_2 (10 ml) ved en temperatur på omkring 25 °C ble det tilsatt 2-etylheksansyre (8,75 ml, 54,6 mmol). Blandingen ble omrørt ved en temperatur på omkring 25 °C i 30 min for å tilveiebringe reaksjonsblanding 2.

15

Under en nitrogenatmosfære, til reaksjonsblanding 1 ved 0 °C ble det tilsatt reaksjonsblanding 2 dråpevis over en 15 min periode. Etter tilsetningen ble den resulterende reaksjonsblandingen varmet til en temperatur på omkring 25 °C og omrørt i 30 min. Deretter ble reaksjonsblandingen varmet til en temperatur på 60 °C og omrørt i 16 t. Etter kjøling av reaksjonsblandingen til en temperatur på omkring 25 °C, ble mettet vandig NaHCO_3 (20 ml) tilsatt, blandingen omrørt i 10 min, så ekstrahert to ganger med 1 M vandig $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{EtOAc}$ (200 ml for hver ekstraksjon). De organiske andelene ble kombinert, tørket (Na_2SO_4), og konsentrert under redusert trykk for å tilveiebringe et brunt faststoff. Faststoffet ble kromatografert med en amino-silikagelkolonne (Yamazen Corp. W091-01) eluert med en gradient av fra 0 %:100 % EtOAc :n-heksan til 30 %:70 % EtOAc :n-heksan for å tilveiebringe 815 mg av forbindelsen med formel **QC1** som et fargeløst faststoff (utbytte 59 %).

20

25

30

Identiteten av forbindelsen med formel **QC1**, $N^1-((endo)-9-((ekso)-bisyklo[3.3.1]nonan-3-yl)-9-azabisyklo[3.3.1]nonan-3-yl)benzen-1,2-diamin$, ble bekreftet ved anvendelse av ^1H NMR og LC/MS.

35

Forbindelse **QC1**: ^1H NMR: δ_{H} (400 MHz, CDCl_3): 1,02-1,83 (m, 17H), 2,01 (m, 5H), 2,40-2,48 (m, 2H), 3,06-3,45 (m, 6H), 3,76 (br, 1H), 6,61-6,82 (m, 4H); LC/MS: $m/z=354,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Ber: 353).

- 5 Under en nitrogenatmosfære, til en løsning av forbindelsen med formel **QC1** (815 mg, 2,305 mmol) i toluen (16 ml) ved en temperatur på omkring 25 °C ble det tilsatt dietyl 2-oksomalonat (0,407 ml, 2,54 mmol, Sigma-Aldrich) og AcOH (0,145 ml, 2,54 mmol). Etter tilsetningen ble den resulterende reaksjonsblandingen varmet til en temperatur på 130 °C og omrørt i 1 t.
- 10 Deretter ble reaksjonsblandingen avkjølt til en temperatur på omkring 25 °C og konsentrert under redusert trykk for å tilveiebringe en klebrig olje. Oljen ble fortynnet med mettet vandig NaHCO_3 , ekstrahert to ganger med $\text{CHCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (100 ml for hver ekstraksjon), tørket (Na_2SO_4) og konsentrert under redusert trykk for å tilveiebringe et oransje faststoff. Faststoffet ble kromatografert med en
- 15 amino-silika gelkolonne (Yamazen Corp. W091-01) eluert med en gradient av fra 0 %:100 % EtOAc:n-heksan til 20 %:80 % EtOAc:n-heksan for å tilveiebringe 560 mg av forbindelsen med formel **QC2** som et fargeløst faststoff (utbytte 52 %).
- 20 Identiteten av forbindelsen med formel **QC2**, etyl 4-((endo)-9-((ekso)-bisyklo[3.3.1]nonan-3-yl)9-azabisyklo[3.3.1]nonan-3-yl)-3-okso-3,4-dihydrokinoksalin-2-karboksylat, ble bekreftet ved anvendelse av ^1H NMR og LC/MS.
- 25 Forbindelse **QC2**: ^1H NMR: δ_{H} (400 MHz, CDCl_3): 1,04-1,11 (m, 2H), 1,35-1,86 (m, 17H), 1,92-2,02 (m, 6H), 2,37-2,47 (m, 1H), 2,67-2,79 (m, 1H), 3,46-3,56 (m, 3H), 4,51 (q, $J=7,07$ Hz, 2H), 5,20 (m, 1H), 7,34-7,37 (m, 1H), 7,63 (t, $J=6,57$ Hz, 2H), 7,92 (d, $J=8,08$ Hz, 1H); LC/MS: $m/z=464,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Ber: 463).
- 30 Til en suspensjon av forbindelsen med formel **QC2** (561 mg, 1,21 mmol) i EtOH (15 ml) ved en temperatur på omkring 25 °C ble det tilsatt 2 N vandig NaOH (1,812 ml, 3,62 mmol). Den resulterende reaksjonsblandingen ble omrørt ved en temperatur på omkring 25 °C i 1 t. Deretter ble reaksjonsblandingen konsentrert
- 35 under redusert trykk for å tilveiebringe en rest. Resten ble fortynnet med vann (10 ml) for å danne en fargeløs løsning, nøytralisert med 2 N vandig HCl (2,3 ml)

og ultralydbehandlet for å tilveiebringe et hvitt bunnfall. Bunnfallet ble samlet ved filtrering, vasket med vann og tørket ved 75 °C i 5 t under redusert trykk for å tilveiebringe 396 mg substituert kinoksalintype brodannet-piperidinforbindelse **362** som et fargeløst faststoff (utbytte 75 %).

5

Identiteten av substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse **362**, 4-((endo)-9-((ekso)-bisyklo[3.3.1]nonan-3-yl)-9-azabisyklo[3.3.1]nonan-3-yl)-3-okso-3,4-dihydrokinoksalin-2-karboksylsyre, ble bekreftet ved anvendelse av ^1H NMR og LC/MS.

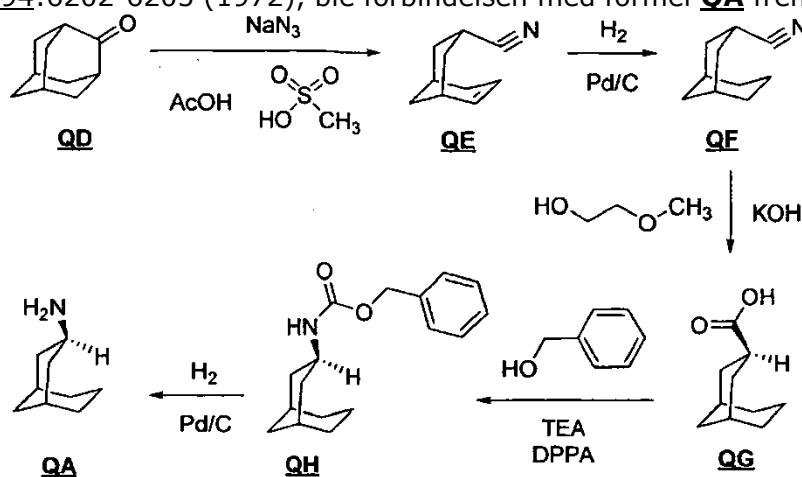
10

Substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse **362**: ^1H NMR: δ_{H} (400 MHz, CDCl_3): 0,83 (dq, $J=8,72$, 2,78 Hz, 1H), 1,22 (s, 1H), 1,38 (br, 1H), 1,54 (d, $J=12,63$ Hz, 1H), 1,69 (s, 6H), 1,87 (m, 4H), 2,05 (t, $J=13,89$ Hz, 2H), 2,22 (s, 2H), 2,51 (dd, $J=19,71$, 11,12 Hz, 2H), 2,70 (m, 3H), 2,98 (t, $J=12,38$ Hz, 2H), 4,11-4,22 (m, 3H), 6,65 (br, 1H), 7,51-7,62 (m, 4H), 7,93 (t, $J=7,83$ Hz, 1H), 8,16 (d, $J=8,08$ Hz, 1H), 8,96 (dd, $J=7,83$, 6,32 Hz, 1H), 10,89 (s, 1H); LC/MS (100 %, $t_{\text{r}}=1,55$ min): $m/z=436,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Ber: 436).

15

Ved å ta hensyn til prosedyrene tilveiebrakt i J.A. Peters, J.M. Van Der Toorn og H. Van Bekkum, *Tetrahedron* **31**:2273-2281 (1975) og "Diphenylphosphoryl azide a new convenient reagent for a modified Curtius rearrangement and for peptide synthesis," T. Shioiri, K. Ninomiya, S. Yamada, *J. Amer. Chem. Soc.* **94**:6202-6205 (1972), ble forbindelsen med formel **QA** fremstilt som følger.

20



25

Under en nitrogenatmosfære, til en løsning av forbindelsen med formel **QD** (adamantan-2-on, 60 g, 399 mmol, Sigma-Aldrich) i AcOH (251 ml, 4394 mmol) og metansulfonsyre (182,00 ml, 2803 mmol, Sigma-Aldrich) ved en temperatur

på 20 °C ble det tilsatt natriumazid (29,9 g, 459 mmol) porsjonsvis over 45 min. Etter tilsetningen ble den resulterende reaksjonsblandingen omrørt i 30 min ved en temperatur på fra 20 °C til 25 °C. Deretter ble is-vann (1 l) helt i reaksjonsblandingen for å tilveiebringe et hvitt bunnfall som ble samlet ved filtrering, vasket med vann (400 ml), og tørket ved 60 °C i 4 t under redusert trykk for å tilveiebringe 40,78 g av forbindelsen med formel **QE** som et fargeløst faststoff (utbytte 69 %).

Identiteten av forbindelsen med formel **QE** bisyklo[3.3.1]non-6-en-3-karbonitril, ble bekreftet ved anvendelse av ¹H NMR.

Forbindelse **QE**: ¹H NMR: δ_H (400 MHz, CDCl₃): 1,53 (d, J=12,67 Hz, 1H), 1,72-2,05 (m, 5H), 2,23 (dt, J=17,91 Hz, 8,11 Hz, 2H), 2,41-2,50 (m, 2H), 2,96 (dd, J=9,63, 4,06 Hz, 1H), 5,85-5,95 (m, 2H).

Under en hydrogenatmosfære ble en blanding av forbindelsen med formel **QE** (5260 mg, 35,7 mmol), 10 % palladium på karbon (570 mg, 0,536 mmol, Sigma-Aldrich) og MeOH (150 ml) omrørt ved en temperatur på omkring 25 °C i 4 t. Etter at Pd/C var filtrert av, ble blandingen konsentrert under redusert trykk for å tilveiebringe en fargeløs olje. Oljen ble kromatografert med en silikagelkolonne eluert med en gradient av fra 3 %:97 % EtOAc:n-heksan til 20 %:80 % EtOAc:n-heksan for å tilveiebringe 3500 mg av forbindelsen med formel **QE** som et fargeløst faststoff (utbytte 66 %).

Identiteten av forbindelsen med formel **QE**, bisyklo[3.3.1]nonan-3-karbonitril, ble bekreftet ved anvendelse av ¹H NMR.

Forbindelse **QE**: ¹H NMR: δ_H (400 MHz, CDCl₃): 1,22 (m, 1H), 1,38-1,59 (m, 8H), 1,72-1,82 (m, 1H), 2,04-2,08 (m, 2H), 2,20-2,28 (m, 2H), 2,60-2,69 (m, 1H).

Under en nitrogenatmosfære, til en løsning av forbindelsen med formel **QE** (2530 mg, 16,95 mmol) i 2-metoksyetanol (26,9 ml, 339 mmol) ved en temperatur på omkring 25 °C ble det tilsatt KOH (4280 mg, 76 mmol). Etter tilsetningen ble den resulterende reaksjonsblandingen varmet til en temperatur på 120 °C og omrørt i 16 t. Deretter ble reaksjonsblandingen avkjølt til en temperatur på omkring 25 °C, 2 N vandig HCl ble tilsatt slik at pH-verdien var innen 3 til 4, og

et blek-brunt bunnfall ble dannet. Bunnfallet ble samlet ved filtrering, vasket med vann og tørket ved 70 °C i 3 t under redusert trykk for å tilveiebringe et blek-brunt faststoff, som ^1H NMR viste å være 1:9 blanding av *endo:ekso* isomerer.

5

Under en nitrogenatmosfære, til en løsning av *endo:ekso* isomer-blandingen fra over i 2-metoksyetanol (73,5 ml, 932 mmol) ved en temperatur på omkring 25 °C ble det tilsatt KOH (4756 mg, 85 mmol). Etter tilsetningen ble den resulterende reaksjonsblandingen varmet til en temperatur på 120 °C og omrørt i 16 t. Deretter ble reaksjonsblandingen avkjølt til en temperatur på omkring 25 °C, 2 N vandig HCl ble tilsatt slik at pH-verdien var innen 3 til 4, og et blek-brunt bunnfall ble dannet. Bunnfallet ble samlet ved filtrering, vasket med vann og tørket ved 70 °C i 3 t under redusert trykk for å tilveiebringe 2187 mg av forbindelsen med formel **QG** som et blek-brunt faststoff, med et smeltepunkt på 126-128 °C og som foreligger bare som *ekso*-isomeren (utbytte 77 %).

10

15

Identiteten av forbindelsen med formel **QG**, (*ekso*)-bisyklo[3.3.1]nonan-3-karboksylsyre, ble bekreftet ved anvendelse av ^1H NMR.

20

Forbindelse **QG**: ^1H NMR: δ_{H} (400 MHz, CDCl_3): 1,52-1,85 (m, 10H), 1,96 (t, $J=6,59$ Hz, 4H), 3,10-3,19 (m, 1H).

25

30

35

Under en nitrogenatmosfære, til en løsning av forbindelsen med formel **QG** (2680 mg, 15,93 mmol) i toluen (25 ml) ved en temperatur på omkring 25 °C ble det tilsatt TEA (2,65 ml, 19,12 mmol, Sigma-Aldrich) og DPPA (4,51 ml, 19,12 mmol, Sigma-Aldrich). Etter tilsetningen ble den resulterende reaksjonsblandingen varmet til en temperatur på 70 °C og omrørt i 1 t. Deretter ble reaksjonsblandingen avkjølt til en temperatur på omkring 25 °C og konsentrert under redusert trykk for å tilveiebringe en blek-gul olje, som ble tørket under redusert trykk ved en temperatur på omkring 25 °C. Til oljen ble det tilsatt fenylmetanol (4,77 ml, 45,9 mmol, Sigma-Aldrich). Etter tilsetningen ble den resulterende reaksjonsblandingen varmet til en temperatur på 90 °C og omrørt i 1,5 t. Deretter ble reaksjonsblandingen avkjølt til en temperatur på omkring 25 °C og kromatografert med en silikagelkolonne eluert med en gradient av fra 2 %:98 % EtOAc:n-heksan til 10 %:90 % EtOAc:n-heksan for å

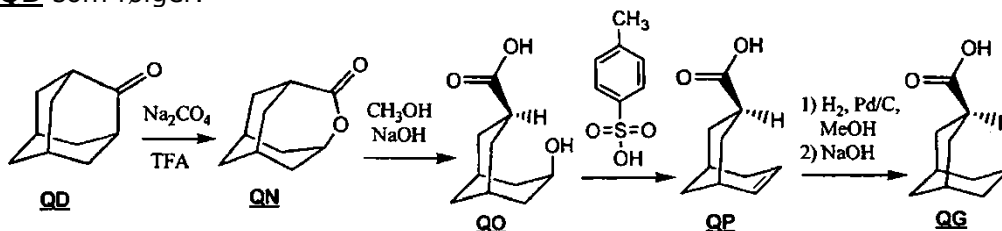
tilveiebringe 4270 mg av forbindelsen med formel **QH** som et fargeløst faststoff (utbytte 98 %).

Identiteten av forbindelsen med formel **QH**, benzyl (ekso)-bisyklo[3.3.1]nonan-3-ylkarbammat, ble bekreftet ved anvendelse av ^1H NMR og LC/MS.

Forbindelse **QH**: ^1H NMR: δ_{H} (400 MHz, CDCl_3): 1,32 (td, $J=12,25, 3,71$ Hz, 2H), 1,44-1,80 (m, 8H), 1,97-2,09 (m, 4H), 4,28-4,46 (m, 2H), 5,08 (s, 2H), 7,26-7,35 (m, 5H); LC/MS: $m/z=274,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Ber: 273).

Under en hydrogenatmosfære ble en blanding av forbindelsen med formel **QH** (4456 mg, 16,30 mmol), 10 % palladium på karbon (694 mg, 0,652 mmol) og EtOH (50 ml) omrørt ved en temperatur på omkring 25 °C i 3 t. Etter avfiltrering av Pd/C og vasking med EtOH, ble blandingen konsentrert under redusert trykk til et volum på 20 ml. EtOH-løsningen inneholdt 2270 mg (16,30 mmol) av forbindelsen med formel **QA**.

Alternativt ble forbindelsen med formel **QG** fremstilt fra forbindelsen med formel **QD** som følger.



Forbindelsen med formel **QD** (200 g, 1,33 mol) ble oppløst i 2,2,2-trifluoreddiksyre (1 l, Sigma-Aldrich) og avkjølt til 0 °C ved et is/MeOH bad. Til denne mekanisk-omrørte blandingen ble det tilsatt natriumperkarbonat (417,64 g, 2,66 mol) porsjonsvis slik at temperaturen på reaksjonsblandingens ble holdt under 5 °C. Det kalde badet ble fjernet og reaksjonsblandingens ble tillatt å varme til en temperatur på omkring 25 °C. Etter 2,5 t omrøring ved omkring 25 °C, ble avionisert vann (1 l) tilsatt over 5 min fulgt av tilsetningen av DCM (2 l). DCM laget ble separert, tørket (MgSO_4) filtrert og konsentrert til tørrhet under redusert trykk for å tilveiebringe 209 g av forbindelsen med formel **QN** som et hvitt krystallinsk faststoff (utbytte 95 %).

Identiteten av forbindelsen med formel **QN**, 4-oksa-trisyklo[4.3.1.1*3,8*]undekan-5-on, ble bekreftet ved anvendelse av ^1H NMR og TLC.

- 5 Forbindelse **QN**: ^1H NMR: δ_{H} (400 MHz, CDCl_3): 4,48 (1H, s), 3,06 (1H, m), 2,09 (2H, m), 2,00 (3H, m), 1,95 (2H, m), 1,81 (2H, m), 1,70 (2H, m); TLC (SiO_2 , 1:1 EtOAc:heksaner) $R_f=0,8$ (visualisert med molybdenblått sprayreagens).

- 10 Til en blanding av forbindelsen med formel **QN** (165,52 g, 1,0 mol) og MeOH (200 ml) ble det tilsatt 10 M NaOH (600 ml). Deretter, med omrøring ble den resulterende reaksjonsblandingen varmet ved reflux i 24 t. Etter kjøling til en temperatur på omkring 25 °C, ble blandingen konsentrert under redusert trykk og avionisert vann (4 l) ble tilsatt. Den resulterende løsningen ble omrørt og surgjort med konsentrert HCl til en pH på omkring 2,5. Det hvite bunnfallet som
15 ble dannet ble tillatt å omrøres med isbadkjøling i 1 t og så filtrert under redusert trykk for å tilveiebringe den delvis tørkede forbindelsen med formel **QO**.

- Identiteten av forbindelsen med formel **QO**, *ekso*-7-hydroksybisiklo[3.3.1]nonan-3-karboksylsyre, ble bekreftet ved anvendelse av
20 ^1H NMR og TLC.

- Forbindelse **QO**: ^1H NMR: δ_{H} (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 11,88 (1H, s), 4,44 (1H, s), 3,73 (1H, m), 1,95 (4H, m), 1,63 (2H, m), 1,41 (3H, m), 1,22 (2H, m), 1,16 (1H, m); TLC (SiO_2 , 2:1:0,1 EtOAc:heksaner:AcOH) $R_f=0,3$ (visualisert med molybdenblått sprayreagens). ^1H -NMR indikerte at forbindelsen med formel **QO**
25 var omkring 97 % til 98 % ren og kjerne Overhauser forsterkningsspektroskopi ("NOESY") NMR indikerte at bare *ekso*-isomeren var til stede.

- Forbindelsen med formel **QO** fra trinnet over ble suspendert i toluen (1,2 l) og til
30 dette ble det tilsatt TsOH (35,6 ml, 0,5 mol, Sigma-Aldrich). Med omrøring ble den resulterende reaksjonsblandingen varmet til reflux med azeotropisk fjerning av vann i 2 t. Etter kjøling til en temperatur på omkring 25 °C, ble avionisert vann (1 l) tilsatt. Toluenulaget ble separert, tørket (MgSO_4), filtrert og konsentrert under redusert trykk for å tilveiebringe forbindelsen med formel **QP**, som kunne
35 bli, hvis ønsket, men som ikke ble, omkrystallisert fra cykloheksan.

Identiteten av forbindelsen med formel **QP**, *ekso*-bisyklo[3.3.1]non-6-en-3-karboksytsyre, ble bekreftet ved anvendelse av ^1H NMR og TLC.

5 Forbindelse **QP**: ^1H NMR: δ_{H} (400 MHz, CDCl_3): 10,45 (1H, bs), 5,85 (1H, m), 5,70 (1H, m), 2,79 (1H, m), 2,37 (2H, m), 2,11 (1H, m), 1,81 (3H, m), 1,61 (4H, m); TLC (SiO_2 , 1:1:0,1 EtOAc:heksaner:AcOH) $R_f=0,8$ (visualisert med molybdenblått sprayreagens). ^1H -NMR indikerte at forbindelsen med formel **QP** var omkring 97 % til 98 % ren og NOESY indikerte at bare *ekso*-isomeren var til stede.

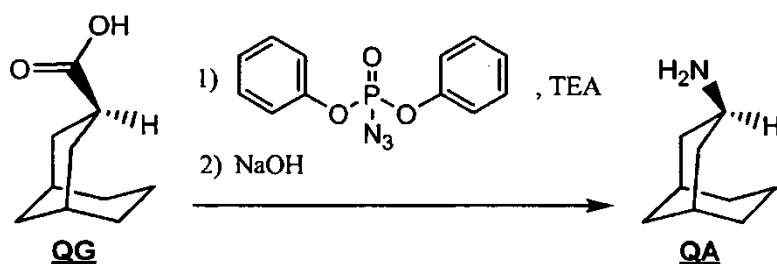
10

Forbindelsen med formel **QP** fra trinnet over ble tilsatt til 6:1 EtOAc:MeOH (700 ml). Denne blandingen ble splittet i to satser og til hver sats ble det tilsatt 10 % palladium på karbon (0,01 mol). Under en 50 psi hydrogenatmosfære, ble hver sats omrørt ved en temperatur på omkring 25 °C i 2 t. Satsene ble kombinert, 15 filtrert gjennom CELITE, og konsentrert til tørrhet under redusert trykk ved 50 °C for å tilveiebringe et kremfarget klebrig faststoff som ble bestemt til å være en blanding av det ønskede produktet og dets metylester. Til faststoffet ble det tilsatt MeOH (600 ml) og 3 M NaOH (300 ml). Den resulterende reaksjonsblanding ble omrørt ved en temperatur på omkring 25 °C i 1 t. 20 Blandingen ble helt i avionisert vann (3 l) og konsentrert HCl ble tilsatt inntil pH-verdien var omkring 2. Så ble DCM (3 l) tilsatt. De resulterende lagene ble separert og det vandige laget ble vasket med DCM (2 l). De organiske andelene ble kombinert, tørket (MgSO_4), filtrert og konsentrert til tørrhet under redusert trykk for å tilveiebringe 147,34 g av forbindelsen med formel **QG** som et hvitt 25 krystallinsk faststoff (utbytte 88 % for tre trinn).

Identiteten av forbindelsen med formel **QG** ble bekreftet ved anvendelse av ^1H NMR og TLC.

30 Forbindelse **QG**: ^1H NMR: δ_{H} (400 MHz, CDCl_3): 9,25 (1H, bs), 3,13 (1H, m), 1,97 (4H, m), 1,80 (2H, m), 1,70 (5H, m), 1,57 (3H, m); TLC (SiO_2 , 1:1:0,1 EtOAc:heksaner:AcOH) $R_f=0,8$ (visualisert med molybdenblått sprayreagens).

Alternativt ble forbindelsen med formel **QA** fremstilt fra forbindelsen med formel 35 **QG** som følger.



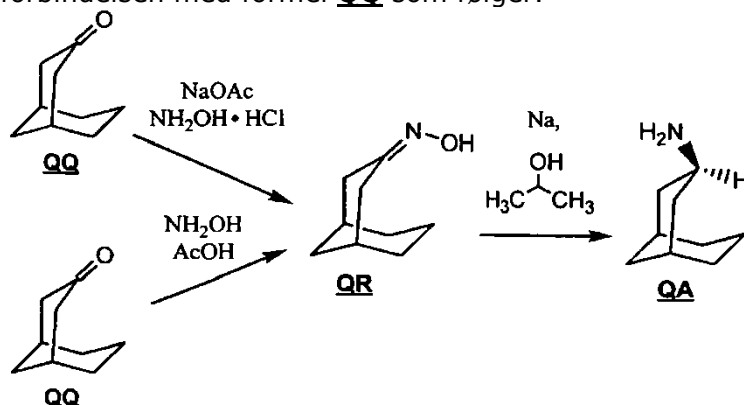
Under en argonatmosfære, til en løsning av forbindelsen med formel **QG** (5,23 g, 31,13 mmol) i toluen (50 ml) ved en temperatur på omkring 25 °C ble det tilsatt TEA (4,77 ml, 34,24 mmol) og DPPA (7,40 ml, 34,24 mmol). Etter tilsetningen ble den resulterende reaksjonsblandingen varmet til en temperatur på 75 °C og omrørt i 1 t. Deretter ble reaksjonsblandingen avkjølt til en temperatur på 70 °C og konsentrert til tørrhet under redusert trykk for å tilveiebringe en gul olje. Oljen ble avkjølt til 5 °C og THF (50 ml) ble tilsatt. Under omrøring ble blandingen avkjølt videre til 0 °C og en løsning av NaOH (3,73 g, 93,39 mmol) i avionisert vann (25 ml) ble tilsatt dråpevis over 15 min mens en opprettholder temperaturen på reaksjonsblandingen under 5 °C. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 1 t ved 0 °C så behandlet med konsentrert HCl inntil pH-verdien var omkring 8. Avionisert vann (100 ml) ble tilsatt; et hvitt bunnfall ble dannet. Blanding ble omrørt i ytterligere 30 min ved 0 °C. Bunnfallet ble samlet ved filtrering under redusert trykk så suspendert i 1:1 1 M NaOH:Et₂O (500 ml). Blanding ble omrørt inntil alle faststoffer forsvant. Etter avsluttet omrøring, ble lagene som ble dannet separert og det vandige laget ble vasket med Et₂O (250 ml). De organiske andelene ble kombinert, tørket (MgSO₄) og filtrert. Til filtratet ble det tilsatt 2 M HCl i Et₂O (38 ml, 77,83 mmol); et hvitt faststoff ble dannet. Blanding ble avkjølt til -5 °C og omrørt i ytterligere 1 t. Faststoffet ble samlet ved filtrering og tørket under redusert trykk ved 50 °C for å tilveiebringe 4,1 g av forbindelsen med formel **QA** som difenylfosfatsaltet (utbytte 75 %).

Identiteten av forbindelsen med formel **QA** ble bekreftet ved anvendelse av ¹H NMR og TLC.

Forbindelse **QA**: ¹H NMR: δ_H (400 MHz, CD₃OD): 3,91 (1H, m), 2,08 (4H, m), 1,71 (4H, m), 1,59 (6H, m); TLC (SiO₂, 1:1:0,1 DCM:MeOH:NH₃) R_f=0,4 (visualisert med molybdenblått sprayreagens).

Alternativt, ved å ta hensyn til prosedyrene tilveiebrakt i F.I. Carroll, M.S. Melvin, M.C. Nuckols, S.W. Mascarella, H.A. Navarro og J.B. Thomas, *J. Med.*

Chem. 49:1781-1791 (2006), ble forbindelsen med formel **QA** fremstilt fra forbindelsen med formel **QQ** som følger.



5 Under en nitrogenatmosfære, til en løsning av forbindelsen med formel **QQ** (bicyklo[3.3.1]nonan-3-on, 975 mg, 7,05 mmol) i EtOH (40 ml) ved en temperatur på omkring 25 °C ble det tilsatt natriumacetat (1,157 mg, 14,11 mmol, Sigma-Aldrich) og hydroksylamin hydroklorid (980 mg, 14,11 mmol, Sigma-Aldrich). Den resulterende reaksjonsblandingen ble omrørt ved en

10 temperatur på omkring 25 °C i 2 t. Deretter ble blandingen fortynnet med mettet vandig NaHCO_3 så ekstrahert tre ganger med EtOAc (30 ml for hver ekstraksjon). De organiske andelene ble kombinert, vasket med mettet vandig NaCl , tørket (MgSO_4) og dampet inn under redusert trykk for å tilveiebringe 800 mg av forbindelsen med formel **QR** som et gult faststoff (utbytte 76 %).

15 Identiteten av forbindelsen med formel **QR**, bisyklo[3.3.1]nonan-3-on oksim, ble bekreftet ved anvendelse av ^1H NMR.

20 Forbindelse **QR**: ^1H NMR: δ_{H} (CDCl_3): 1,40 (m, 1H), 1,50-1,80 (m, 8H), 1,99-2,17 (m, 3H), 2,40 (d, $J=8,0$ Hz, 2H), 3,20 (d, $J=16$ Hz, 1H).

25 Alternativt ble forbindelsen med formel **QR** fremstilt fra forbindelsen med formel **QQ** som følger. Til en løsning av forbindelsen med formel **QQ** (390 g, 2,822 mol) i tørr THF (2 l) ved en temperatur på omkring 25 °C ble det tilsatt 50 % vandig hydroksylamin (207,5 ml, 3,386 mol, Sigma-Aldrich) fulgt av eddiksyre (204 ml, 3,386 mol); deretter steg temperaturen i den resulterende reaksjonsblandingen til 35 °C. Under omrøring ble reaksjonsblandingen varmet ved 40 °C i 2 t. Blandingene ble helt i vann (2 l) og nøytralisert med natriumbikarbonat. Den organiske andelen ble separert og den vandige andelen ble ekstrahert med

EtOAc (2 l). De organiske andelene ble kombinert, tørket (MgSO_4) og konsentrert til tørrhet under redusert trykk for å tilveiebringe en rest. Resten ble tørket ved 50 °C i 16 t under redusert trykk i en vakuumovn for å tilveiebringe 417 g av forbindelsen med formel **QR** som et hvitt faststoff (utbytte 96,5 %).

5

Under en nitrogenatmosfære, til en refluksende suspensjon av natrium (2,401 g, 104 mmol, Sigma-Aldrich) i toluen (20 ml) ved 115 °C ble det tilsatt en blanding av forbindelsen med formel **QR** (1,60 g, 10,44 mmol) og 2-propanol (8 ml) dråpevis over 30 min. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved refluks i 2 t. Ytterligere 2-propanol (3 ml) ble tilsatt dråpevis. Reaksjonsblandingen ble refluksert inntil natriumen var forbrukt. Deretter ble blandingen avkjølt til en temperatur på omkring 25 °C så quenched ved tilsetningen av vann (20 ml). Den organiske andelen ble separert og vasket to ganger med 1N HCl (30 ml for hver vask). Den sure løsningen ble gjort alkalisk ved tilsetningen av 2 N NaOH (50 ml) og ekstrahert tre ganger med Et_2O (50 ml for hver ekstraksjon). De organiske andelene ble kombinert, vasket med mettet vandig NaCl (50 ml), tørket (Na_2SO_4), filtrert og konsentrert under redusert trykk for å tilveiebringe forbindelsen med formel **QA**.

10

15

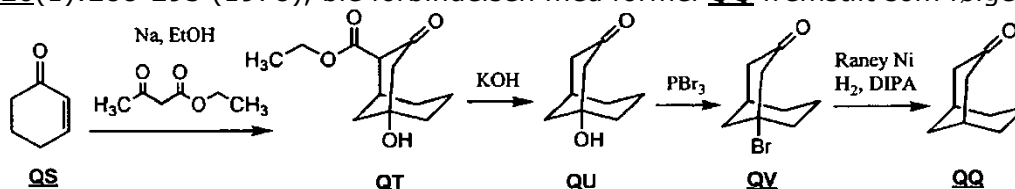
20

Identiteten av forbindelsen med formel **QA** ble bekreftet ved anvendelse av ^1H NMR.

Forbindelse **QA**: ^1H NMR: δ_{H} (CDCl_3): 3,38 (m, 1H), 1,90 (m, 4H), 1,70-1,20 (m, 10H).

25

Ved å ta hensyn til prosedyrene tilveiebrakt i "Improved synthetic methods for bicyclo[3.3.1]nonan-3-one," T. Mosose og O. Muraoka, *Chem. Pharmaceut. Bull.* 26(1):288-295 (1978), ble forbindelsen med formel **QQ** fremstilt som følger.



30

Under en nitrogenatmosfære og med mekanisk omrøring, ble det til EtOH (2 l) tilsatt små biter av natrium (63,2 g, 2,746 mol). Den resulterende suspensjonen ble varmet til refluks og omrørt under forsiktige refluksbetingelser inntil

natriumen var oppløst (omkring 1 h). Deretter ble etyl 3-oksobutanoat (357,4 g, 2,746 mol, Sigma-Aldrich) tilsatt og blandingen ble omrørt i 5 min. Deretter ble forbindelsen med formel **QS** (sykloheks-2-enon, 220 g, 2,288 mol, Sigma-Aldrich) tilsatt dråpevis over 30 min. Den resulterende oransje reaksjonsblanding ble omrørt under reflux i 48 h. Denne første satsen av blandingen ble konsentrert under redusert trykk til omkring halvparten av dens opprinnelige volum og helt i knust is (omkring 2 kg). Prosedyren over ble gjentatt for å tilveiebringe en andre sats. De to satsene ble kombinert, blandingen ble surgjort til en pH på 5 med konsentrert HCl, og ekstrahert to ganger med EtOAc (2 l for hver ekstraksjon). De organiske andelene ble kombinert, tørket (MgSO₄) og konsentrert til tørrhet under redusert trykk for å tilveiebringe en oransje olje. Oljen ble adsorbent på silikagel (1 kg) og påført til en flashkromatograf med en silikagelkolonne (2 kg) eluert med en gradient av fra 0 %:100 % EtOAc:heksaner til 50 %:50 % EtOAc:heksaner for å tilveiebringe en gul olje. Oljen ble oppløst i heksaner (1 l). Med mekanisk omrøring ble løsningen avkjølt til -10 °C ved et is/MeOH bad, sådd med en krystall av det ønskede produktet, omrørt i omkring 1 t, så filtrert og tørket under redusert trykk for å tilveiebringe 753 g av forbindelsen med formel **QT**, etyl 5-hydroksy-3-oksobisyklo[3.3.1]nonan-2-karboksylat, som et hvitt faststoff (utbytte 73 %).

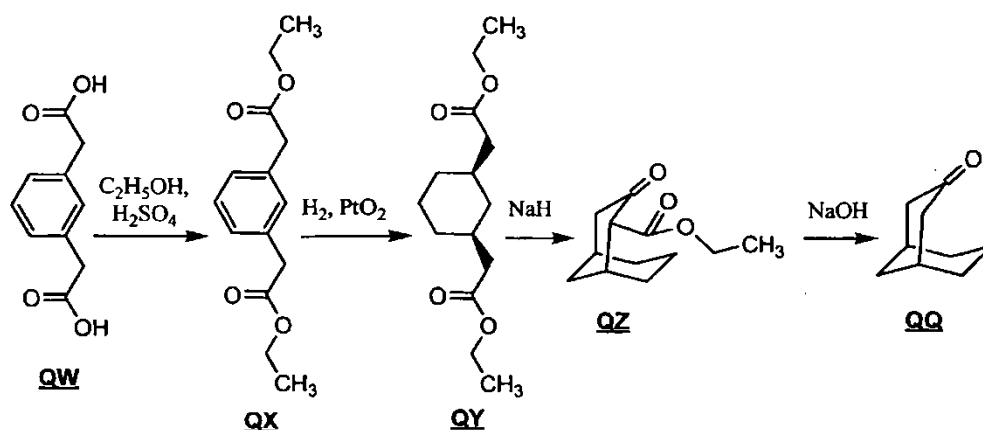
Forbindelsen med formel **QT** (500 g, 2,210 mol) ble oppløst i EtOH (2,5 l). KOH (371,8 g, 6,63 mol) i vann (2,5 l) ble tilsatt og den resulterende reaksjonsblanding ble refluksert med omrøring i 5,5 t. Blanding ble konsentrert under redusert trykk til omkring halvparten av dens opprinnelige volum, helt i vann (3 l), og ekstrahert to ganger med DCM (3 l for hver ekstraksjon). De organiske andelene ble kombinert, tørket (MgSO₄) og konsentrert til tørrhet under redusert trykk for å tilveiebringe et gult faststoff. Faststoffet ble oppløst i toluen (2 l). Løsningen ble mekanisk-omrørt i 1 t så filtrert for å tilveiebringe 300 g av forbindelsen med formel **QU**, 1-hydroksybisiklo[3.3.1]nonan-3-on, som et blek-gult faststoff (utbytte 88 %).

Med mekanisk omrøring, ble forbindelsen med formel **QU** (500 g, 3,2425 mol) oppløst i tørr DCM (2 l) og avkjølt til -30 °C. Fosfortribromid (965,5 g, 3,5667 mol, Sigma-Aldrich) i DCM (1 l) ble tilsatt porsjonsvis over 30 min. Den resulterende oransje-røde løsningen ble tillatt å varme langsomt til 10 °C over 3

t. Med mekanisk omrøring ble blandingen helt i knust is (3 kg), fortynnet med heksaner (3 l), og den organiske andelen ble separert. Den organiske andelen ble vasket med vann (4 l), vasket med vandig natriumbikarbonat løsning (4 l), tørket (MgSO_4) og dampet inn til tørrhet under redusert trykk for å tilveiebringe 570,5 g av forbindelsen med formel **QV**, 1-brombisyklo[3.3.1]nonan-3-on, som blek-gule krystaller som ble tørket under redusert trykk og så lagret ved under 0 °C under argon (utbytte 81 %). Siden dette er relativt ustabilt, er det viktig at den organiske andelen blir korrekt gjort basisk og også godt tørket ellers kan forbindelsen med formel **QV** dekomponere når den står. Hvis en emulsjon dannes når en anvender DCM, kan reaksjonen bli utført i tørr toluen isteden, for å fremme opparbeidingen.

Raney nikkel (omkring 10 g, Sigma-Aldrich) ble vasket to ganger med tørr THF (50 ml for hver vask) så suspendert i tørr THF (50 ml). Til dette ble det tilsatt en blanding av forbindelsen med formel **QV** (100 g, 0,4604 mol) og tørr THF. Deretter ble diisopropylamin (DIPA, 71 ml, Sigma-Aldrich) tilsatt og under en hydrogenatmosfære og den resulterende reaksjonsblanding ble ristet i en Parr hydrogenator ved 60 psi i omkring 3 t inntil intet videre hydrogen ble tatt opp. Det er viktig å sikre at reaksjonen har gått hovedsakelig til fullføring før en fortsetter. Dette kan bli gjort ved anvendelse av TLC (SiO_2 , 1:1 heksaner:DCM) i hvilken forbindelsen med formel **QQ** har en litt lavere R_f enn forbindelsen med formel **QV**. Under en nitrogenatmosfære ble blandingen forsiktig filtrert gjennom CELITE, filterputen vasket med EtOAc (250 ml), og filtratet dampet inn til tørrhet under redusert trykk for å tilveiebringe en lysegul gummi. Gummien ble flashkromatografert med en silikagelkolonne eluert med 5:1 heksaner:EtOAc for å tilveiebringe et hvitt faststoff. Faststoffet ble krystallisert ved -30 °C fra heksaner (100 ml) for å tilveiebringe 60 g av forbindelsen med formel **QQ** som et hvitt faststoff (utbytte 95 %).

Alternativt, ved å ta hensyn til prosedyrene tilveiebrakt i H.K. Hall, *J. Org. Chem.* **28**:3213-3214 (1963), ble forbindelsen med formel **QQ** fremstilt som følger.



Til en løsning av forbindelsen med formel **QW** (2,2'-(1,3-fenylene)dieddiksyre, 50 g, 0,26 mol, TCI-US, Portland, OR) i EtOH (500 ml) ved en temperatur på omkring 25 °C ble det tilsatt konsentrert svovelsyre (2 ml). Den resulterende reaksjonsblandingen ble refluksert i 24 t. Etter kjøling til en temperatur på omkring 25 °C, ble blandingen konsentrert til omkring 200 ml under redusert trykk og fortynnet med toluen (400 ml). Blandingen ble vasket med vann (100 ml), vasket med saltvann (100 ml) og konsentrert til tørrhet under redusert trykk for å tilveiebringe 63 g av forbindelsen med formel **QX** som en fargeløs olje (utbytte 98 %).

Identiteten av forbindelsen med formel **QX** dietyl 2,2'-(1,3-fenylene)diacetat, ble bekreftet ved anvendelse av ^1H NMR.

Forbindelse **QX**: ^1H NMR: δ_{H} (400 MHz, CDCl_3): 7,26-7,3 (m, 1H), 7,18-7,21 (m, 3H), 4,15 (q, $J=7,1$ Hz, 4H), 3,6 (s, 4H), 1,25 (t, $J=7,2$ Hz, 6H).

Under en hydrogenatmosfære, ble en blanding av forbindelsen med formel **QX** (63 g, 0,25 mol), platinadioksid (2 g, 0,09 mol, Sigma-Aldrich), og eddiksyre (250 ml) ved 30 °C avgasset og omrørt i 15 t. Blandingen ble spylt med argon og fortynnet med vann (40 ml). Katalysatoren ble fjernet ved filtrering. Blandingen ble konsentrert under redusert trykk til omkring (200 ml) så fortynnet med toluen (400 ml). Blandingen ble vasket to ganger med vann (100 ml for hver vask), vasket to ganger med NaHCO_3 (100 ml for hver vask), og vasket med saltvann (100 ml). Blandingen ble konsentrert under redusert trykk for å tilveiebringe forbindelsen med formel **QY** som en fargeløs olje.

Identiteten av forbindelsen med formel **QY**, dietyl 2,2'-((*cis*)-sykloheksan-1,3-diyl)diacetat, ble bekreftet ved anvendelse av ^1H NMR.

5 Forbindelse **QY**: ^1H NMR: δ_{H} (400 MHz, CDCl_3): 4,15 (q, $J=7,2$ Hz, 4H), 2,17 (d, $J=7,0$ Hz, 4H), 1,4-1,9 (m, 6H), 1,25 (t, $J=7,1$ Hz, 6H), 0,83-0,92 (m, 2H), 0,71 (dd, $J=11,8, 11,9$ Hz, 2H).

10 Forbindelsen med formel **QY** fra trinnet over ble oppløst i tørr DME (300 ml). Natriumhydrid (15 g, Sigma-Aldrich) ble tilsatt og den resulterende suspensjonen ble varmet ved 94 °C og omrørt i 16 t. Etter kjøling til en temperatur på omkring 25 °C, ble blandingen langsomt helt i is-vann (500 ml). Blanding ble så ekstrahert fire ganger med EtOAc (200 ml for hver ekstraksjon). De organiske andelene ble kombinert, vasket med saltvann og konsentrert under redusert trykk for å tilveiebringe forbindelsen med formel **QZ**,
15 etyl 3-oksobisyklo[3.3.1]nonan-2-karboksylat.

Forbindelsen med formel **QZ** fra trinnet over ble oppløst i EtOH (150 ml). NaOH (30 g, 0,75 mol) i vann (150 ml) ble tilsatt og den resulterende reaksjonsblanding ble varmet ved 70 °C i 8 t. Deretter ble blandingen konsentrert under redusert trykk, fortynnet med saltvann (150 ml) og ekstrahert tre ganger med Et_2O (150 ml for hver ekstraksjon). De organiske andelene ble kombinert og konsentrert til tørrhet under redusert trykk for å tilveiebringe 18 g av forbindelsen med formel **QQ** som et hvitt faststoff (utbytte 51 % for tre trinn).

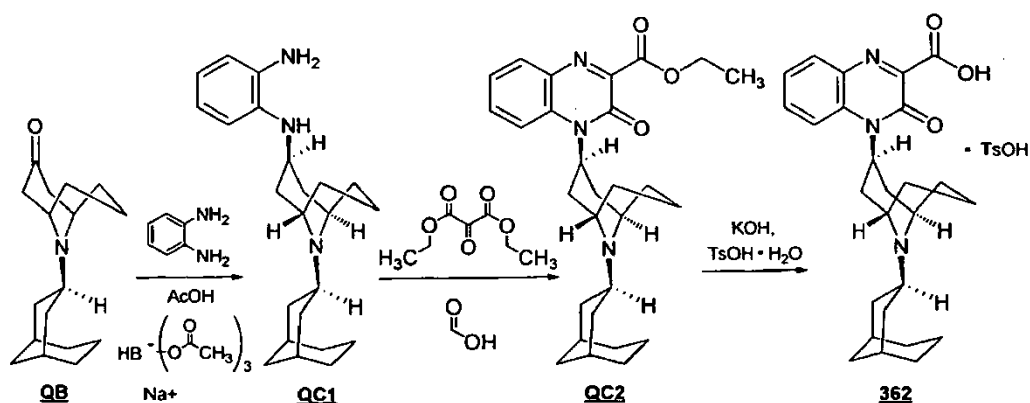
25

Identiteten av forbindelsen med formel **QQ** ble bekreftet ved anvendelse av ^1H NMR.

30 Forbindelse **QQ**: ^1H NMR: δ_{H} (CDCl_3): 2,52-1,31 (m, 6H), 1,82 (m, 2H), 1,70-1,56 (m, 5H), 1,54-1,32 (m, 2H).

5.2 Eksempel 2

Substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse **362** ble også fremstilt som følger.



Under en nitrogenatmosfære, til en løsning av forbindelsen med formel **QB** (15 g, 57,38 mmol) og 1,2-fenylendiamin (18,62 g, 172,14 mmol) i DME (38 ml) ved en temperatur på omkring 25 °C ble det tilsatt eddiksyre (15 ml). Blandingen ble omrørt ved en temperatur på omkring 25 °C i 16 t for å tilveiebringe reaksjonsblanding 3. Til en suspensjon av natrium triacetoksyborhydrid (42,56 g, 200,53 mmol) i DME (75 ml) ved en temperatur på omkring 25 °C ble det tilsatt dråpevis reaksjonsblanding 3 over 1 t. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med ytterligere DME (23 ml) så omrørt ved en temperatur på omkring 25 °C i 5 t. Deretter ble reaksjonsblandingen avkjølt til 0 °C så ble vann (75 ml) tilsatt dråpevis over 30 min mens temperaturen på reaksjonsblandingen steg fra 0 °C til en temperatur på omkring 25 °C. Blandingen ble så ekstrahert med CHCl₃:H₂O (225 ml:75 ml) og CHCl₃ ekstrakten ble vasket med 10 % vandig AcOH (75 ml). De vandige porsjonene ble kombinert og ekstrahert med CHCl₃ (75 ml). Deretter ble CHCl₃ porsjonene kombinert, tørket (Na₂SO₄) og konsentrert til tørrhet under redusert trykk for å tilveiebringe en olje. Til oljen ble det tilsatt MeOH; blandingen ble så konsentrert under redusert trykk. Produktet ble varmet til 40 °C og tilsatt ble MeOH (45 ml) og 8 N NaOH (38 ml) slik at pH-verdien var innen 8 til 9 for å tilveiebringe en svart løsning. Etter såing med en liten mengde av det ønskede produktet (forbindelsen med formel **QC1**), dannet det seg et hvitt bunnfall. Til suspensjonen som inneholder bunnfallet ble det tilsatt vann (150 ml) og MeCN (45 ml) og suspensjonen ble omrørt ved en temperatur på omkring 25 °C i omkring 1,5 t. Etter filtrering ble det resulterende faststoffet vasket med 1:1 MeCN:H₂O (75 ml) og tørket under redusert trykk ved en temperatur på omkring 25 °C for å tilveiebringe 12,05 g av forbindelsen med formel **QC1** (utbytte 59,4 %). Til filtratet ved en temperatur på omkring 25 °C ble det tilsatt 8 N NaOH (1,5 ml) og filtratet ble omrørt i 1 t for å tilveiebringe et hvitt bunnfall som ble samlet ved filtrering og vasket med 1:1 MeCN:H₂O 1:1 (75 ml) for å

tilveiebringe ytterligere 3,93 g av forbindelsen med formel **QC1** (utbytte 19,4 %; totalt utbytte 78,8 %).

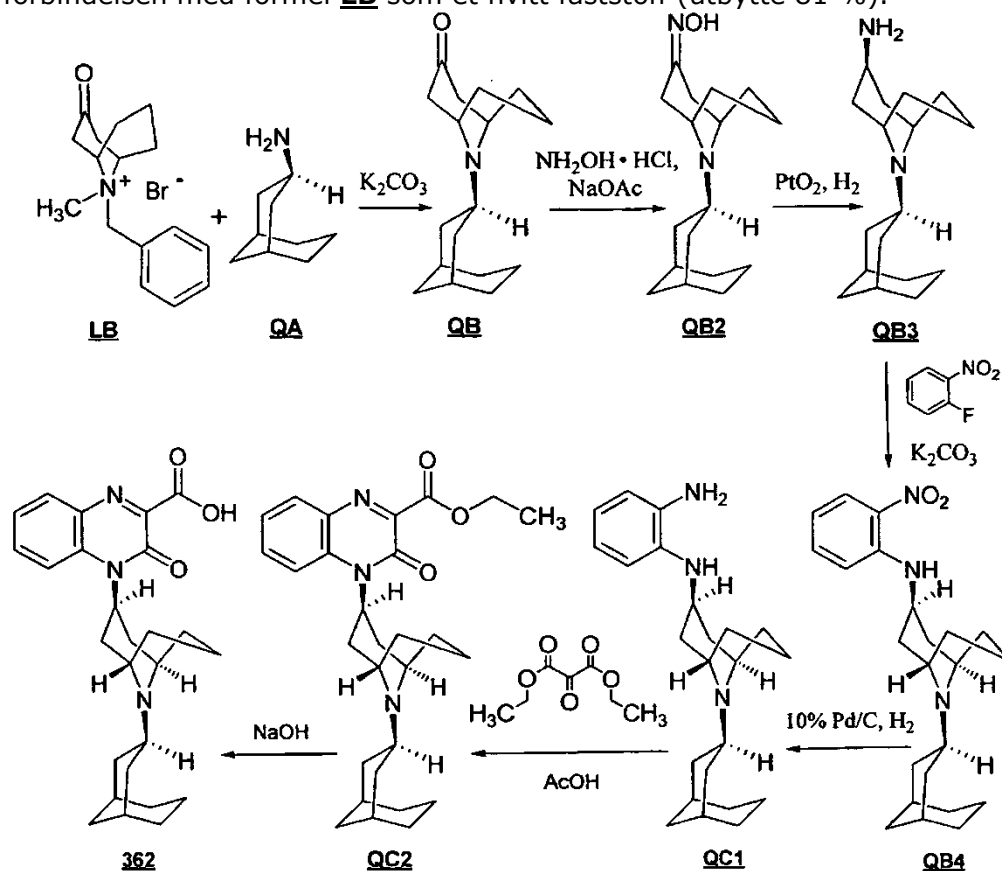
5 Under en nitrogenatmosfære ble det til en suspensjon av forbindelsen med formel **QC1** (14 g, 39,6 mmol) i toluen (140 ml) ved en temperatur på omkring 25 °C tilsatt dietyl 2-oksomalonat (8,28 g, 47,52 mmol) og maursyre (3,34 ml, 87,12 mmol). Etter tilsetningen ble den resulterende reaksjonsblandingen varmet til en temperatur innen området fra 100 °C til 110 °C og omrørt i omkring 75 min. Deretter ble reaksjonsblandingen avkjølt til en temperatur på 10 50 °C og EtOAc (98 ml) ble tilsatt, fulgt av tilsetningen av 5 % vandig NaHCO₃ (112 ml) og THF (15 ml) slik at pH-verdien i blandingen var innen 6 til 7. Den organiske andelen ble separert og den vandige andelen ekstrahert med EtOAc (102 ml). De organiske andelene ble kombinert, tørket (Na₂SO₄) og konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Resten ble oppløst i THF (50 ml) ved en 15 temperatur innen området fra 50 °C til 55 °C. Til løsningen ble det tilsatt MeOH (280 ml); et blek-gult bunnfall ble dannet ved en temperatur innen området fra 40 °C til 45 °C. Etter kjøling til omkring 25 °C, ble vann (70 ml) tilsatt til suspensjonen som inneholder bunnfallet. Etter filtrering ble det resulterende faststoffet vasket med MeOH (70 ml) for å tilveiebringe et hvitt faststoff som ble 20 tørket under redusert trykk ved en temperatur på omkring 25 °C for å tilveiebringe 13,69 g av forbindelsen med formel **QD** (utbytte 80,3 %).

Til en løsning av forbindelsen med formel **QC2** (500 mg, 1,078 mmol) i THF (5 ml) ved en temperatur på omkring 25 °C ble det tilsatt 8 N KOH (0,202 ml, 25 1,618 mmol) i vann (0,5 ml). Den resulterende reaksjonsblandingen ble omrørt ved en temperatur på 80 °C i 1 t slik at den ble klar. Etter kjøling av reaksjonsblandingen til en temperatur mellom 40 °C og 50 °C, ble para-toluen sulfonsyre monohydrat (615 mg, 3,24 mmol, Sigma-Aldrich) i THF (2 ml) tilsatt. Den klare blandingen ble omrørt ved en temperatur på 50 °C i 1 t; et blek-gult 30 bunnfall ble dannet. Bunnfallet ble samlet ved filtrering, vasket to ganger med 4:1 THF:H₂O (5 ml for hver vask) og tørket under redusert trykk ved 100 °C i 8 t for å tilveiebringe 539 mg av tosylatsaltet av substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse **362** som et blek-gult faststoff (utbytte 82 %).

35 5.3 Eksempel 3

Substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse **362** ble også fremstilt som følger.

5 Til en løsning av forbindelsen med formel **LA** (20,00 g, 130,5 mmol) i aceton (100 ml) ved en temperatur på omkring 25 °C ble det tilsatt forbindelsen med formel **EB** (15,5 ml, 130,55 mmol). Etter tilsetningen ble den resulterende reaksjonsblandingen varmet til reflux og refluksert i 24 t. Blandingen ble avkjølt til en temperatur på omkring 25 °C og filtrert for å tilveiebringe 34 g av forbindelsen med formel **LB** som et hvitt faststoff (utbytte 81 %).



10
15 Til en løsning av forbindelsen med formel **QA** (1,453 g, 10,44 mmol) i EtOH (3,1 ml) og vann (0,7 ml) ved en temperatur på omkring 25 °C ble det tilsatt en blanding av K_2CO_3 (144 mg, 1,04 mmol), forbindelsen med formel **LB** (4,06 g, 12,53 mmol), EtOH (29 ml) og vann (18 ml). Etter tilsetningen ble den resulterende reaksjonsblandingen varmet til en temperatur på 90 °C og omrørt i 5 t. Deretter ble reaksjonsblandingen avkjølt til en temperatur på 0 °C; et hvitt bunnfall ble dannet. Bunnfallet ble filtrert, renset med vann og samlet for å

tilveiebringe 1,58 g av forbindelsen med formel **QB** som et hvitt faststoff (utbytte 58 %).

5 Identiteten av forbindelsen med formel **QB** ble bekreftet ved anvendelse av ^1H NMR.

Forbindelse **QB**: ^1H NMR: δ_{H} (CDCl_3): 1,50-1,70 (m, 14H), 1,75-1,90 (m, 2H), 1,90-2,10 (m, 4H), 2,20 (d, $J=15,0$ Hz, 2H), 2,60 (m, 2H), 3,35 (m, 1H), 3,66 (m, 2H).

10

Under en nitrogenatmosfære, til en suspensjon av forbindelsen med formel **QB** (10,77 g, 41,2 mmol) i EtOH (215 ml) ved en temperatur på omkring 25 °C ble det tilsatt hydroksylamin hydroklorid (4,29 g, 61,8 mmol) og natriumacetat (5,07 g, 61,8 mmol). Den resulterende reaksjonsblandingen ble omrørt ved en
15 temperatur på omkring 25 °C i 1,5 t. Deretter ble blandingen avkjølt til en temperatur på omkring 25 °C, quenched ved tilsetningen av vann (50 ml), så ekstrahert to ganger med en blanding av mettet vandig $\text{NaHCO}_3:\text{CHCl}_3$ (200 ml for hver ekstraksjon). De organiske andelene ble kombinert, tørket (Na_2SO_4), og konsentrert under redusert trykk for å tilveiebringe 11,39 g av forbindelsen med
20 formel **QB2** som et blek-gult faststoff (utbytte > 99,5 %).

Identiteten av forbindelsen med formel **QB2**, 9-((ekso)-bisyklo[3.3.1]nonan-3-yl)-9-azabisyklo[3.3.1]nonan-3-on oksim, ble bekreftet ved anvendelse av LC/MS.

25

Forbindelse **QB2**: LC/MS: $m/z=277,45$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Ber: 276,42).

Til en løsning av forbindelsen med formel **QB2** (11,39 g, 41,2 mmol) i AcOH (203 ml) ved en temperatur på omkring 25 °C ble det tilsatt platina(IV) oksid (1,871 g, 8,24 mmol, Sigma-Aldrich). Under en hydrogenatmosfære ved 5 atm trykk, ble den resulterende reaksjonsblandingen omrørt ved en temperatur på omkring 25 °C i 24 t. Deretter ble blandingen filtrert, vasket med EtOAc (100 ml), og konsentrert under redusert trykk for å tilveiebringe en klebrig gul olje.
30 Vann ble tilsatt til oljen og blandingen ble nøytralisert ved 28 % vandig ammoniakk for å tilveiebringe et hvitt gelaktig bunnfall. Blandingene ble så ekstrahert to ganger med en blanding av $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}$ (700 ml for hver
35

ekstraksjon), tørket (MgSO_4) og konsentrert under redusert trykk for å tilveiebringe 9,07 g av *endo*-azabisyklo[3.3.1]nonan-3-amin-formen av forbindelsen med formel **QB3** som et fargeløst faststoff (utbytte 84 %).

- 5 Identiteten av forbindelsen med formel **QB3**, 9-(*ekso*-bisyklo[3.3.1]nonan-3-yl)-9-*endo*-azabisyklo[3.3.1]nonan-3-amin, ble bekreftet ved anvendelse av ^1H NMR og LC/MS.

10 Forbindelse **QB3**: ^1H NMR: δ_{H} (400 MHz, DMSO-d_6): 0,92-0,99 (m, 4H), 1,23-1,65 (m, 16H), 1,98 (m, 7H), 3,12 (s, 1H), 3,28 (s, 2H); LC/MS: $m/z=263,15$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Ber: 262,43).

15 Under en nitrogenatmosfære, til en løsning av forbindelsen med formel **QB3** (9,07 g, 34,6 mmol) i DMF (136 ml) ved en temperatur på omkring 25 °C ble det tilsatt K_2CO_3 (7,16 g, 51,8 mmol) og 1-fluor-2-nitrobenzen (3,65 ml, 34,6 mmol, Sigma-Aldrich). Den resulterende reaksjonsblandingen ble varmet ved 100 °C og omrørt i 2 t. Deretter ble blandingen avkjølt til en temperatur på omkring 25 °C og quenched ved tilsetningen av is-vann (100 ml) og mettet vandig NaHCO_3 (10 ml); et gult bunnfall ble dannet. Bunnfallet ble samlet ved filtrering, vasket to
20 ganger med vann (50 ml for hver vask) og tørket ved 70 °C i 8 t under redusert trykk for å tilveiebringe 11,98 g av forbindelsen med formel **QB4** som et gult faststoff (utbytte 90 %).

25 Identiteten av forbindelsen med formel **QB4**, 9-((*ekso*)-bisyklo[3.3.1]nonan-3-yl)-*N*-(2-nitrofenyl)-9-(*endo*)-azabisyklo[3.3.1]nonan-3-amin, ble bekreftet ved anvendelse av ^1H NMR og LC/MS.

30 Forbindelse **QB4**: ^1H NMR: δ_{H} (400 MHz, CDCl_3): 0,85-2,02 (m, 26H), 2,45 (m, 2H), 3,49 (m, 3H), 4,03 (t, $J=3,79$ Hz, 1H), 6,58 (t, $J=7,58$ Hz, 1H), 6,93 (d, $J=8,08$ Hz, 1H), 7,40 (t, $J=7,33$ Hz, 1H), 8,09 (dd, $J=48,50$, 7,58 Hz, 2H); LC/MS: $m/z=384,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Ber: 383,5).

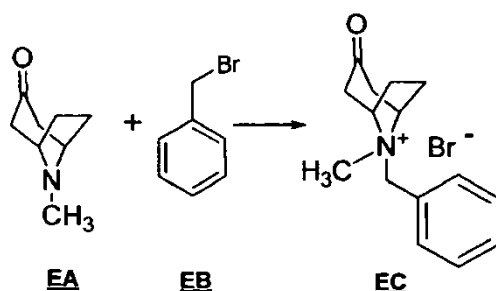
35 Under en hydrogenatmosfære, til en suspensjon av forbindelsen med formel **QB4** (11,98 g, 31,2 mmol) i MeOH (50 ml) ved en temperatur på omkring 25 °C ble det tilsatt 10 % palladium på karbon (1,330 g, 1,249 mmol). Etter tilsetningen ble den resulterende reaksjonsblandingen omrørt ved en temperatur

på omkring 25 °C i 1,5 t. Deretter ble CHCl_3 (150 ml) tilsatt og blandingen ble filtrert, vasket med CHCl_3 , og konsentrert under redusert trykk for å tilveiebringe 11,04 g av forbindelsen med formel **QC1** som et blek-grønt faststoff (utbytte > 99,5 %). Identiteten av forbindelsen med formel **QC1** ble bekreftet ved anvendelse av ^1H NMR og LC/MS.

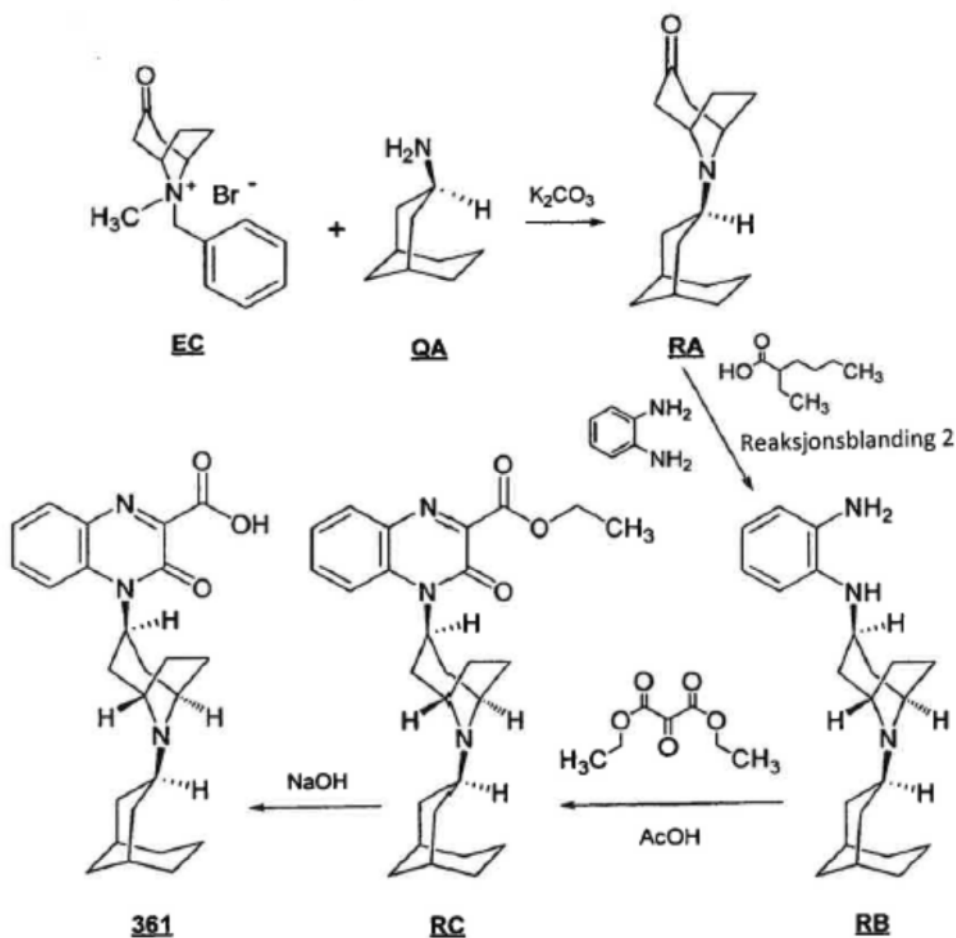
Under en nitrogenatmosfære, til en løsning av forbindelsen med formel **QC1** (11,04 g, 31,2 mmol) i toluen (220 ml) ved en temperatur på omkring 25 °C ble det tilsatt dietyl 2-oksomalonat (6,02 ml, 37,5 mmol) og AcOH (2,143 ml, 37,5). Etter tilsetningen ble den resulterende reaksjonsblandingen varmet til en temperatur på 130 °C og omrørt i 1 t. Deretter ble reaksjonsblandingen avkjølt til en temperatur på omkring 25 °C og konsentrert under redusert trykk for å tilveiebringe en klebrig olje. Oljen ble fortynnet med mettet vandig NaHCO_3 , ekstrahert to ganger med CHCl_3 (600 ml for hver ekstraksjon), tørket (Na_2SO_4) og konsentrert under redusert trykk for å tilveiebringe et oransje faststoff. Faststoffet ble ultralydbehandlet ved anvendelse av 4:1 n-heksan: Et_2O , samlet ved filtrering, og tørket under redusert trykk ved 65 °C i 8 t for å tilveiebringe en første andel av forbindelsen med formel **QC2** som et blek-gult faststoff. Det gjenværende filtratet ble kromatografert med en silikagelkolonne eluert med en gradient av fra 100 %:0 % CHCl_3 :MeOH til 95 %:5 % CHCl_3 :MeOH for å tilveiebringe en andre andel av forbindelsen med formel **QC2** som et blek-gult faststoff; totalt 9,83 g ble oppnådd (kombinert utbytte 67 %). Identiteten av forbindelsen med formel **QC2** ble bekreftet ved anvendelse av ^1H NMR og LC/MS.

Deretter ble substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse **362** fremstilt fra forbindelsen med formel **QC2** som beskrevet i eksempel 1. Identiteten av substituert-kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse **362** ble bekreftet ved anvendelse av ^1H NMR og LC/MS.

5.4 Eksempel 4



Forbindelsen med formel **EB** (6,5 g, 38 mmol) ble tilsatt til en blanding av forbindelsen med formel **EA**, 8-metyl-8-azabisyklo[3.2.1]oktan-3-on (5 g, 36 mmol, Sigma-Aldrich), i aceton (100 ml) over 30 min ved en temperatur på omkring 25 °C. Den resulterende reaksjonsblandingen ble omrørt ved en temperatur på omkring 25 °C i 1 t så ved 38 °C i 2 t. Deretter ble blandingen avkjølt til en temperatur på omkring 25 °C, filtrert og vasket to ganger med heksaner (10 ml for hver vask) for å tilveiebringe 10 g av forbindelsen med formel **EC**, 8-benzyl-8-metyl-3-okso-8-azoniabisyklo[3.2.1]oktan bromid, som hvitt faststoff (utbytte 85 %).



- Til en blanding av forbindelsen med formel **QA** (2270 mg, 16,30 mmol), K_2CO_3 (225,3 mg, 1,63 mmol), EtOH (20 ml) og vann (5 ml) ved en temperatur på omkring 25 °C ble det tilsatt dråpevis en blanding av forbindelsen med formel **EC** (5058 mg, 16,30 mmol), EtOH (20 ml) og vann (27 ml). Etter tilsetningen ble den resulterende reaksjonsblandingen varmet til en temperatur på 90 °C og omrørt i 4 t. Deretter ble reaksjonsblandingen avkjølt til en temperatur på omkring 25 °C, fortynnet med mettet vandig $NaHCO_3$, så ekstrahert to ganger med EtOAc:H₂O (100 ml for hver ekstraksjon). De organiske andelene ble kombinert, tørket (Na_2SO_4) og konsentrert under redusert trykk for å tilveiebringe en olje. Oljen ble kromatografert med en silikagelkolonne eluert med en gradient av fra 20 %:80 % EtOAc:n-heksan til 80 %:20 % EtOAc:n-heksan for å tilveiebringe 2030 mg av forbindelsen med formel **RA** som et fargeløst faststoff (utbytte 50 %).
- Identiteten av forbindelsen med formel **RA**, 8-((ekso)-bisyklo[3.3.1]nonan-3-yl)-8-azabisyklo[3.2.1]oktan-3-on, ble bekreftet ved anvendelse av 1H NMR og LC/MS.
- Forbindelse **RA**: 1H NMR: δ_H (400 MHz, $CDCl_3$): 1,79 (m, 12H), 2,26 (m, 8H), 2,87 (d, $J=13,64$ Hz, 2H), 3,52 (td, $J=11,12, 5,56$ Hz, 1H), 3,99 (s, 2H); LC/MS: $m/z=248,5$ $[M+H]^+$ (Ber: 247).
- Under en nitrogenatmosfære, til en løsning av forbindelsen med formel **RA** (2029 mg, 8,20 mmol) i CH_2Cl_2 (25 ml) ved en temperatur på omkring 25 °C ble det tilsatt 1,2-fenylendiamin (2661 mg, 24,61 mmol) og 2-etylheksansyre (1,971 ml, 12,30 mmol). Blandingen ble omrørt ved en temperatur på omkring 25 °C i 30 min for å tilveiebringe reaksjonsblanding 1.
- Under en nitrogenatmosfære, til en løsning av natrium tetrahydroborat (1241 mg, 32,8 mmol) i CH_2Cl_2 (17 ml) ved en temperatur på omkring 25 °C ble det tilsatt 2-etylheksansyre (18,40 ml, 115 mmol). Blandingen ble omrørt ved en temperatur på omkring 25 °C i 30 min for å tilveiebringe reaksjonsblanding 2.
- Under en nitrogenatmosfære, til reaksjonsblanding 1 ved 0 °C ble reaksjonsblanding 2 tilsatt dråpevis over en 15 min periode. Etter tilsetningen

ble den resulterende reaksjonsblandingen varmet til en temperatur på omkring 25 °C og omrørt i 30 min. Deretter ble reaksjonsblandingen varmet til en temperatur på 60 °C og omrørt i 16 t. Etter kjøling av reaksjonsblandingen til en temperatur på omkring 25 °C, ble mettet vandig NaHCO₃ (20 ml) tilsatt, blandingen omrørt i 10 min, så ekstrahert to ganger med 1 M vandig K₂CO₃/EtOAc (150 ml for hver ekstraksjon). De organiske andelene ble kombinert, tørket (Na₂SO₄), og konsentrert under redusert trykk for å tilveiebringe en gul olje. Oljen ble kromatografert med en silikagelkolonne eluert med en gradient av fra 97 %:3 % CHCl₃:(10 % NH₃ i MeOH) til 80 %:20 % CHCl₃:(10 % NH₃ i MeOH) for å tilveiebringe 874 mg av forbindelsen med formel **RB** som et blek-gult amorf faststoff (utbytte 31 %).

Identiteten av forbindelsen med formel **RB**, *N*¹-((endo)-8-((ekso)-bisyklo[3.3.1]nonan-3-yl)-8-azabisyklo[3.2.1]oktan-3-yl)benzen-1,2-diamin, ble bekreftet ved anvendelse av ¹H NMR og LC/MS.

Forbindelse **RB**: ¹H NMR: δ_H (400 MHz, CDCl₃): 0,91 (m, 3H), 1,26-2,10 (m, 20H), 2,35 (m, 2H), 3,28-3,33 (m, 1H), 3,69 (m, 3H), 6,57 (d, J=7,58 Hz, 1H), 6,75 (m, 3H); LC/MS: *m/z*=340,6 [M+H]⁺ (Ber: 339).

Under en nitrogenatmosfære, til en løsning av forbindelsen med formel **RB** (870 mg, 2,56 mmol) i xylene (15 ml) ved en temperatur på omkring 25 °C ble det tilsatt dietyl 2-oksomalonat (0,494 ml, 3,07 mmol) og AcOH (0,176 ml, 3,07 mmol). Etter tilsetningen ble den resulterende reaksjonsblandingen varmet til en temperatur på 130 °C og omrørt i 1 t. Deretter ble reaksjonsblandingen avkjølt til en temperatur på omkring 25 °C, fortynnet med mettet vandig NaHCO₃, ekstrahert to ganger med EtOAc (100 ml for hver ekstraksjon), tørket (Na₂SO₄) og konsentrert under redusert trykk for å tilveiebringe en oransje olje. Oljen ble kromatografert med en amino-silika gelkolonne (Yamazen Corp. W091-01) eluert med en gradient av fra 5 %:95 % EtOAc:n-heksan til 30 %:70 % EtOAc:n-heksan for å tilveiebringe et blek-gult faststoff. Faststoffet ble tritureert med 1:4 Et₂O:n-heksan og tørket under redusert trykk ved 70 °C for å tilveiebringe 343 mg av forbindelsen med formel **RC** som et fargeløst faststoff (utbytte 30 %).

Identiteten av forbindelsen med formel **RC**, etyl 4-((endo)-8-((ekso)-bisyklo[3.3.1]nonan-3-yl)-8-azabisyklo[3.2.1]oktan-3-yl)-3-okso-3,4-

dihydrokinoksalin-2-karboksylat, ble bekreftet ved anvendelse av ^1H NMR og LC/MS.

5 Forbindelse **RC**: ^1H NMR: δ_{H} (400 MHz, CDCl_3): 0,83-0,88 (m, 1H), 1,26 (dd, $J=33,09$, 17,94 Hz, 3H), 1,51 (m, 11H), 1,91 (m, 8H), 2,20 (s, 3H), 2,79 (dt, $J=11,62$ Hz, 3,66 Hz, 1H), 3,70 (s, 2H), 4,50 (q, $J=7,07$ Hz, 2H), 5,20 (br, 1H), 7,34 (t, $J=7,07$ Hz, 1H), 7,61 (q, $J=7,92$ Hz, 2H), 7,91 (d, $J=7,58$ Hz, 1H); LC/MS: $m/z=450,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Ber: 449).

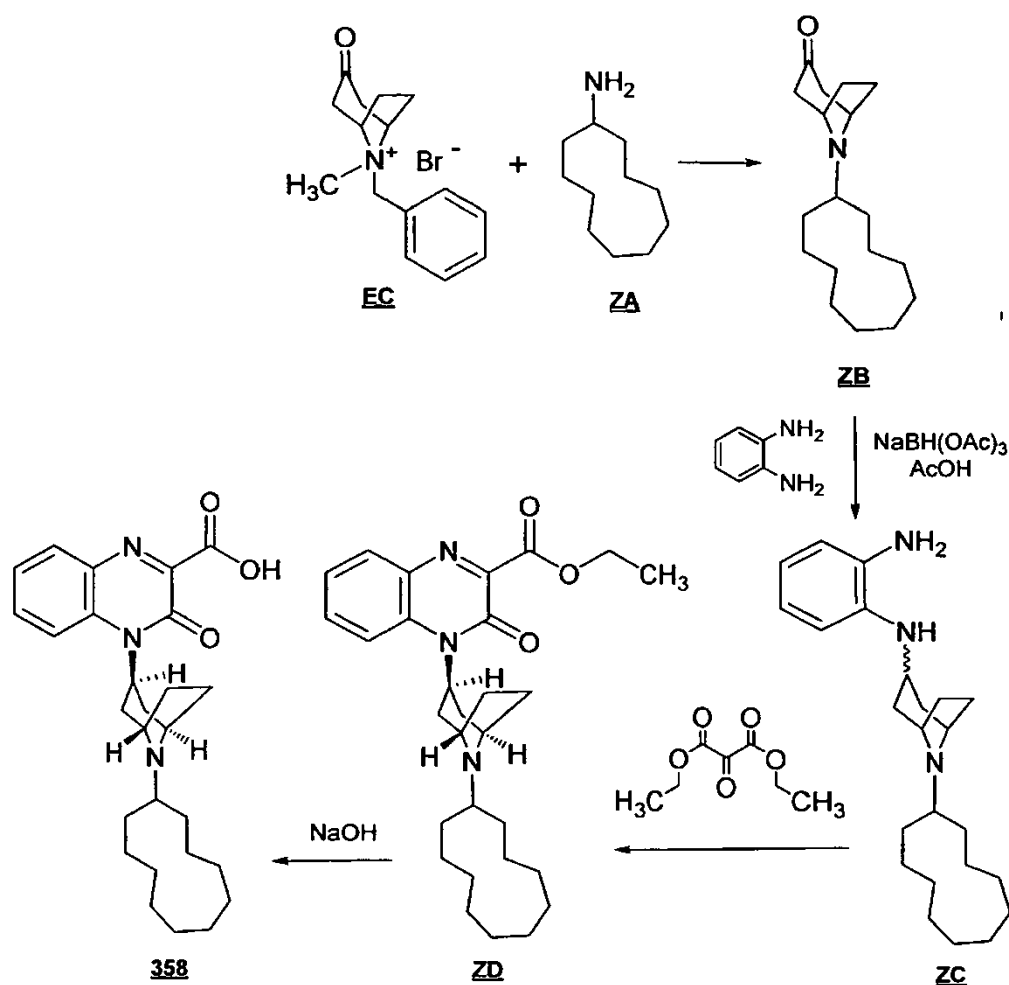
10 Til en løsning av forbindelsen med formel **RC** (343 mg, 0,763 mmol) i EtOH (10 ml) ved en temperatur på omkring 25 °C ble det tilsatt 2 N vandig NaOH (1,144 ml, 2,289 mmol). Den resulterende reaksjonsblandingen ble omrørt ved en temperatur på omkring 25 °C i 1 t. Deretter ble reaksjonsblandingen konsentrert under redusert trykk for å tilveiebringe en rest. Resten ble fortynnet med vann
15 (2 ml) for å danne en blek-gul løsning, nøytralisert med 2 N vandig HCl (1,144 ml) og ultralydbehandlet for å tilveiebringe et hvitt bunnfall. Bunnfallet ble samlet ved filtrering, vasket med vann og tørket ved 75 °C i 8 t under redusert trykk for å tilveiebringe 312 mg substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse **361** som et fargeløst faststoff (utbytte 97 %).

20 Identiteten av substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse **361**, 4-((endo)-8-((ekso)-bisyklo[3.3.1]nonan-3-yl)-8-azabisyklo[3.2.1]oktan-3-yl)-3-okso-3,4-dihydrokinoksalin-2-karboksylsyre, ble bekreftet ved anvendelse av ^1H NMR og LC/MS.

25 Substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse **361**: ^1H NMR: δ_{H} (400 MHz, CDCl_3): 0,86 (m, 2H), 1,64 (m, 6H), 1,89 (m, 1H), 2,03 (dq, $J=9,09$, 2,44 Hz, 2H), 2,42 (m, 9H), 3,01 (m, 2H), 3,49 (s, 1H), 4,26 (d, $J=1,01$ Hz, 2H), 6,55 (s, 1H), 7,55 (t, $J=7,33$ Hz, 1H), 7,92 (dd, $J=9,85$, 5,81 Hz, 1H), 8,18 (d, $J=7,58$ Hz, 1H), 8,40 (d, $J=8,59$ Hz, 1H), 11,41 (s, 1H); LC/MS (100 %, $t_{\text{r}}=1,38$ min): $m/z=422,5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Ber: 421,5).

30

5.5 Eksempel 5



Forbindelsen med formel **EC** ble blandet med 2:1 EtOH:H₂O. Over 30 min, ble denne blandingen tilsatt til en blanding av forbindelsen med formel **ZA** (cykloundekanamin, Sigma-Aldrich) og K₂CO₃ i EtOH ved 70 °C. Etter 3 t ved 70 °C, ble reaksjonsblandingen avkjølt til en temperatur på omkring 25 °C og konsentrert under redusert trykk. Resten ble behandlet med vann og ekstrahert tre ganger med CHCl₃. De kombinerte organiske andelene ble vasket med saltvann og konsentrert under redusert trykk for å tilveiebringe forbindelsen med formel **ZB**.

Identiteten av forbindelsen med formel **ZB**, 8-sykloundekyl-8-azabisyklo[3.2.1]oktan-3-on, ble bekreftet ved anvendelse av ¹H NMR.

Forbindelse **ZB**: ¹H NMR: δ_H (400 MHz, CDCl₃): 1,46-1,77 (m, 22H), 1,97 (m, 2H), 2,14 (d, J=16,22 Hz, 2H), 2,64 (d, J=16,22 Hz, 2H), 2,73 (m, 1H), 3,77 (s, 2H).

Natriumtriacetoksyborhydrid (Sigma-Aldrich) ble tilsatt til en blanding av forbindelsen med formel **ZB** og 1,2-fenylendiamin i CH₂Cl₂ ved en temperatur på omkring 25 °C. Deretter ble eddiksyre tilsatt. Den resulterende reaksjonsblandingen ble omrørt ved en temperatur på omkring 25 °C i omkring 16 t. Deretter ble MeOH og vann tilsatt og blandingen ble nøytralisert med 28 % vandig ammoniakk for å regulere pH-verdien til omkring 8. Den organiske andelen ble separert, vasket med saltvann, konsentrert under redusert trykk og kromatografert med en silikagelkolonne eluert med 10:1:1 EtOAc:MeOH:TEA for å tilveiebringe en blanding av *endo*- og *ekso*-isomereren av forbindelsen med formel **ZC**.

Identiteten av forbindelsen med formel **ZC**, *N*¹-(8-sykloundekyl-8-azabisyklo[3.2.1]oktan-3-yl)benzen-1,2-diamin, ble bekreftet ved anvendelse av ¹H NMR og LC/MS.

Forbindelse **ZC**: ¹H NMR: δ_H (CDCl₃): 1,57 (m, 22H), 2,00 (m, 4H), 2,23 (m, 2H), 2,47 (m, 1H), 3,33 (m, 2H), 3,48 (m, 3H), 3,68 (m, 1H), 6,57 (d, J=7,72 Hz, 1H), 6,69 (t, J=7,72 Hz, 1H), 6,76 (d, J=7,55 Hz, 1H), 6,84 (t, J=7,55 Hz, 1H); LC/MS: *m/z*=370 [M+H]⁺ (Ber: 369,6).

Dietyl 2-oksomalonat ble tilsatt dråpevis til en suspensjon av forbindelsen med formel **ZC** i toluen ved 25 °C. Den resulterende reaksjonsblandingen ble omrørt ved 130 °C i 4 t. Etter kjøling til en temperatur på omkring 25 °C og konsentrering under redusert trykk, ble en olje oppnådd. Oljen ble kromatografert med en silikagelkolonne eluert med en gradient av fra 99 %: 1 % CHCl₃:MeOH til 95 %:5 % CHCl₃:MeOH for å tilveiebringe et amorft faststoff. Faststoffet ble kromatografert med en silikagelkolonne eluert med en gradient av fra 95 %:5 % EtOAc:MeOH til 90 %:10 % EtOAc:MeOH for å tilveiebringe forbindelsen med formel **ZD**.

Identiteten av forbindelsen med formel **ZD**, etyl 4-((*endo*)-8-sykloundekyl-8-azabisyklo[3.2.1]oktan-3-yl)-3-okso-3,4-dihydrokinoksalin-2-karboksylat, ble bekreftet ved anvendelse av ¹H NMR og LC/MS.

Forbindelse **ZD**: ^1H NMR: δ_{H} (CDCl_3): 1,30-1,70 (m, 24H), 1,83 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 2,25 (m, 5H), 3,66 (m, 2H), 4,50 (d, $J=7,14$ Hz, 2H), 5,20 (br, 1H), 7,36 (t, $J=7,60$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J=7,60$ Hz, 1H), 7,60 (t, $J=7,60$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J=7,60$ Hz, 1H); LC/MS: $m/z=480$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Ber: 479,6).

5

Til en blanding av forbindelsen med formel **ZD** i MeOH ved en temperatur på omkring 25 °C ble det tilsatt 2 N vandig NaOH. Den resulterende reaksjonsblandingen ble omrørt i 2 t ved en temperatur på omkring 25 °C. Etter konsentrering under redusert trykk, ble blandingen fortynnet med vann så ekstrahert med EtOAc. Den vandige andelen ble nøytralisert ved tilsetning av en første behandling av 2 N vandig HCl ved en temperatur på 0 °C. Deretter ble blandingen ekstrahert to ganger med CHCl_3 . De organiske andelene ble kombinert, tørket (MgSO_4), filtrert og konsentrert under redusert trykk for å tilveiebringe substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse **358**.

10

15

Identiteten av substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse **358**, 4-((endo)-8-sykloundekyl-8-azabisyklo[3.2.1]oktan-3-yl)-3-okso-3,4-dihydrokinoksalin-2-karboksytsyre, ble bekreftet ved anvendelse av ^1H NMR og LC/MS.

20

Substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse **358**: ^1H NMR: δ_{H} (CDCl_3): 1,30-1,60 (m, 14H), 1,75 (m, 2H), 2,13 (m, 6H), 2,39 (m, 4H), 2,61 (m, 1H), 3,04 (m, 2H), 4,12 (m, 2H), 5,83 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,85-7,94 (m, 2H); LC/MS (99 %, $t_{\text{r}}=2,06$ min): $m/z=452$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Ber: 451,6).

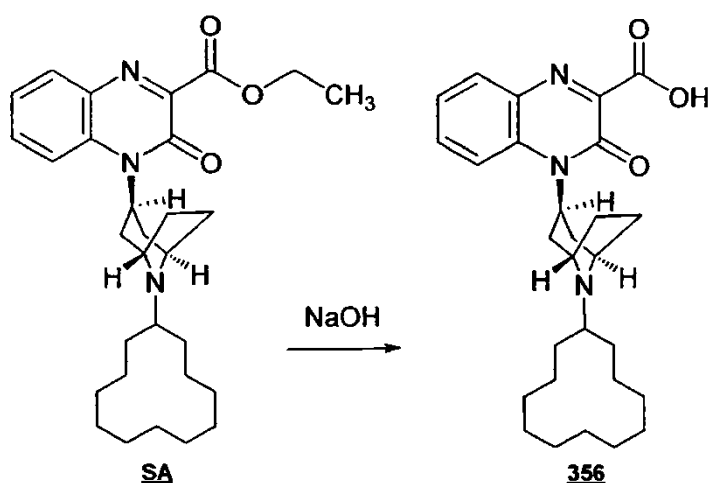
25

5.6 Eksempel 6

På en lignende måte som i eksempel 5, ble forbindelsen med formel **SA** og substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse **356** fremstilt fra forbindelsen med formel **EC** ved anvendelse av syklododekanamin (Sigma-Aldrich) istedenfor forbindelsen med formel **ZD**.

30

118



Identiteten av forbindelsen med formel **SA**, etyl 4-((*endo*)-8-syklododekyl-8-azabisyklo[3.2.1]oktan-3-yl)-3-okso-3,4-dihydrokinoksalin-2-karboksylat, ble bekræftet ved anvendelse av ^1H NMR og LC/MS.

Forbindelse **SA**: ^1H NMR: δ_{H} (CDCl_3): 1,35 (m, 25,0H), 1,82 (m, 2,0H), 2,02 (m, 2,0H), 2,26 (m, 5,0H), 3,68 (m, 2,0H), 4,49 (q, $J=7,10$ Hz, 2,0H), 5,20 (br, 1,0H), 7,34 (t, $J=7,60$ Hz, 1,0H), 7,54 (d, $J=7,60$ Hz, 1,0H), 7,62 (t, $J=7,60$ Hz, 1,0H), 7,91 (d, $J=7,60$ Hz, 1,0H); LC/MS: $m/z=494$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Ber: 493,6).

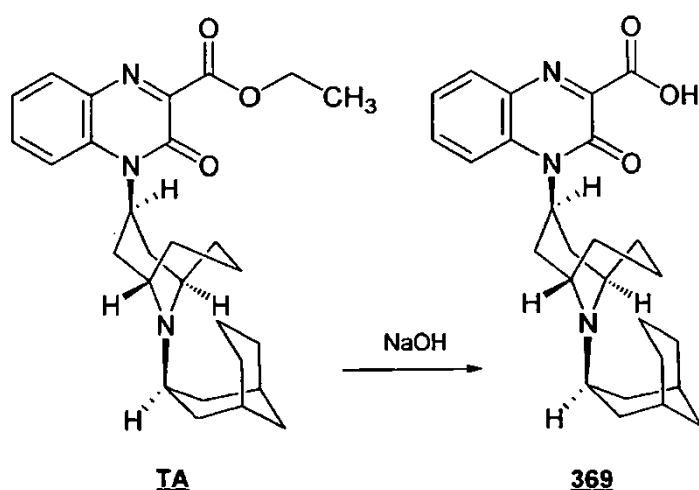
Identiteten av substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse **356**, 4-((*endo*)-8-syklododekyl-8-azabisyklo[3.2.1]oktan-3-yl)-3-okso-3,4-dihydrokinoksalin-2-karboksylsyre, ble bekræftet ved anvendelse av ^1H NMR og LC/MS.

Substituert kinoksalintype brodannet piperidin-forbindelse **356**: ^1H NMR: δ_{H} (CDCl_3): 1,42 (m, 16,0H), 1,60-2,60 (m, 12,0H), 2,72 (s, 1,0H), 3,06 (m, 2,0H), 4,16 (s, 2,0H), 6,00 (br, 1,0H), 7,32 (t, $J=7,35$ Hz, 1,0H), 7,60 (m, 1,0H), 7,93 (d, $J=8,11$ Hz, 1,0H), 8,10 (m, 1,0H); LC/MS (100 %, $t_{\text{r}}=2,20$ min): $m/z=466$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Ber: 465,6).

5.7 Eksempel 7

På en lignende måte som i eksempel 1, ble den følgende substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelsen fremstilt fra forbindelsen med formel **LB**.

119



Forbindelsen med formel **TA** (utbytte 8 % for tre trinn) og substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse **369** (utbytte 91 %) ble fremstilt fra forbindelsen med formel **LB** ved anvendelse av (*endo*)-bisyklo[3.3.1]nonan-3-amin (**QI**) istedenfor forbindelsen med formel **QA**.

Identiteten av forbindelsen med formel **TA**, etyl 4-((*endo*)-9-((*endo*)-bisyklo[3.3.1]nonan-3-yl)-9-azabisyklo[3.3.1]nonan-3-yl)-3-okso-3,4-dihydrokinoksalin-2-karboksylat, ble bekreftet ved anvendelse av ^1H NMR og LC/MS.

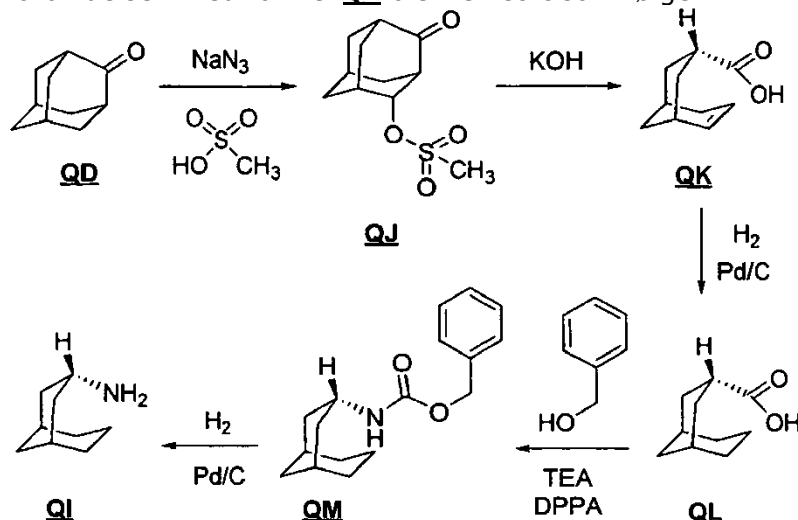
Forbindelse **TA**: ^1H NMR: δ_{H} (400 MHz, CDCl_3): 0,98-1,12 (m, 5H), 1,26 (s, 1H), 1,43 (m, 7H), 1,57 (m, 1H), 1,75-1,85 (m, 5H), 2,10 (m, 5H), 2,40-2,45 (m, 1H), 2,72 (br, 2H), 3,00-3,07 (m, 1H), 3,53 (d, $J=10,11$ Hz, 2H), 4,51 (q, $J=7,07$ Hz, 2H), 5,20 (br, 1H), 7,36 (t, $J=3,54$ Hz, 1H), 7,65 (s, 2H), 7,93 (d, $J=8,08$ Hz, 1H); LC/MS: $m/z=464,1$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (Ber: 463).

Identiteten av substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse **369**, 4-((*endo*)-9-((*endo*)-bisyklo[3.3.1]nonan-3-yl)-9-azabisyklo[3.3.1]nonan-3-yl)-3-okso-3,4-dihydrokinoksalin-2-karboksylsyre, ble bekreftet ved anvendelse av ^1H NMR og LC/MS.

Substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse **369**: ^1H NMR: δ_{H} (400 MHz, CDCl_3): 0,84-0,89 (m, 1H), 1,27 (m, 4H), 1,40-1,52 (m, 2H), 1,66 (m, 5H), 1,85 (m, 1H), 2,11 (m, 2H), 2,28 (s, 4H), 2,50 (m, 2H), 2,76 (m, 1H), 3,00 (t, $J=12,63$ Hz, 2H), 3,69-3,74 (m, 1H), 4,16 (d, $J=10,11$ Hz, 2H), 6,78 (s, 1H),

7,56 (t, J=7,58 Hz, 1H), 7,93 (t, J=7,83 Hz, 1H), 8,19 (d, J=8,08 Hz, 1H), 9,07 (t, J=7,58 Hz, 1H), 11,08 (s, 1H); LC/MS (100 %, t_r =1,55 min): m/z =436,2 $[M+H]^+$ (Ber: 436).

5 Forbindelsen med formel **QI** ble fremstilt som følger.



Under en nitrogenatmosfære, til en løsning av forbindelsen med formel **QD** (6,0 g, 39,9 mmol) i metansulfonsyre (33,7 ml, 519 mmol) ved en temperatur på 20 °C ble det tilsatt natriumazid (2,726 g, 41,9 mmol) porsjonsvis over 2,5 t. Etter tilsetningen ble den resulterende reaksjonsblandingen omrørt i 3 dager ved 20 °C. Deretter ble is-vann (300 ml) helt i reaksjonsblandingen for å tilveiebringe et hvitt bunnfall som ble samlet ved filtrering, vasket med vann, og tørket ved 40 °C i 6 t under redusert trykk for å tilveiebringe 5,63 g av forbindelsen med formel **QJ** som et fargeløst faststoff med et smeltepunkt på 69-72 °C (utbytte 58 %).

Identiteten av forbindelsen med formel **QJ**, metansulfonsyre 4-okso-adamantan-2-yl ester, ble bekreftet ved anvendelse av ^1H NMR.

Forbindelse **QJ**: ^1H NMR: δ_H (400 MHz, CDCl_3): 1,75-2,12 (m, 9H), 2,31 (m, 1H), 2,41-2,50 (m, 2H), 2,58 (s, 1H), 2,88 (s, 1H), 3,05 (d, J=6,59 Hz, 3H), 4,80 (t, J=3,55 Hz, 1H).

Til en løsning av forbindelsen med formel **QJ** (5,63 g, 23,04 mmol) i EtOH (100 ml) ved en temperatur på omkring 25 °C ble det tilsatt en KOH (8,469 g, 151 mmol) i vann (67 ml) løsning. Etter tilsetningen ble den resulterende

reaksjonsblandingen varmet til en temperatur på 110 °C og omrørt i 12 t. Deretter ble reaksjonsblandingen avkjølt til en temperatur på omkring 25 °C, 10 % vandig HCl ble tilsatt slik at pH-verdien var innen 3 til 4, og et fargeløst bunnfall ble dannet. Bunnfallet ble samlet ved filtrering, vasket med vann, konsentrert under redusert trykk og tørket ved 50 °C i 8 t under redusert trykk for å tilveiebringe 3,61 g av forbindelsen med formel **QK** som et fargeløst faststoff med et smeltepunkt på 189-192 °C (utbytte 94 %).

Identiteten av forbindelsen med formel **QK**, (*endo*)-bisyklo[3.3.1]non-6-en-3-karboksytsyre, ble bekreftet ved anvendelse av ¹H NMR.

Forbindelse **QK**: ¹H NMR: δ_H (400 MHz, CDCl₃): 1,64 (m, 4H), 2,07-2,42 (m, 6H), 2,58 (t, J=6,32 Hz, 1H), 5,57-5,68 (m, 2H).

På en måte lignende fremstillingen av forbindelsen med formel **QF** over, ble forbindelsen med formel **QL** fremstilt fra forbindelsen med formel **QK** (utbytte 99 %).

Identiteten av forbindelsen med formel **QL**, (*endo*)-bisyklo[3.3.1]nonan-3-karboksytsyre, ble bekreftet ved anvendelse av ¹H NMR.

Forbindelse **QL**: ¹H NMR: δ_H (400 MHz, CDCl₃): 1,17 (d, J=13,18 Hz, 1H), 1,37-1,82 (m, 10H), 2,12 (m, 4H), 2,51-2,60 (m, 1H).

På en måte lignende fremstillingen av forbindelsen med formel **QH** over, ble forbindelsen med formel **N** fremstilt fra forbindelsen med formel **QL** (utbytte 90 %).

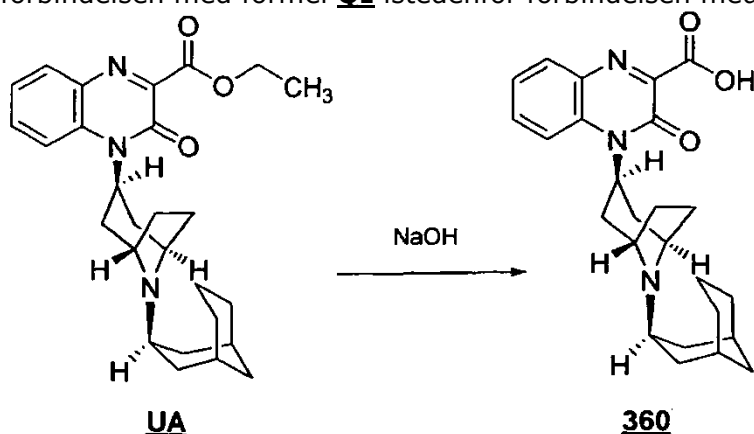
Identiteten av forbindelsen med formel **QM**, benzyl (*endo*)-bisyklo[3.3.1]nonan-3-ylkarbamat, ble bekreftet ved anvendelse av ¹H NMR og LC/MS.

Forbindelse **QM**: ¹H NMR: δ_H (400 MHz, CDCl₃): 1,31 (m, 2H), 1,44-1,76 (m, 9H), 2,04 (s, 2H), 2,09 (s, 2H), 4,31-4,40 (m, 2H), 5,08 (s, 2H), 7,28-7,39 (m, 5H); LC/MS: *m/z*=274,2 [M+H]⁺ (Ber: 273).

Under en hydrogenatmosfære, ble en blanding av forbindelsen med formel **QM** (4,11 g, 15,03 mmol), 10 % palladium på karbon (0,64 g, 0,601 mmol) og EtOH (45 ml) omrørt ved en temperatur på omkring 25 °C i 3 t. Etter avfiltrering av Pd/C og vasking med EtOH, ble blandingen konsentrert under redusert trykk til et volum på 10 ml. EtOH løsningen inneholdt 2,093 g (15,03 mmol) av forbindelsen med formel **QI**.

5.8 Eksempel 8

På en måte lignende eksempel 4 ble forbindelsen med formel **UA** (utbytte 4 % for tre trinn) og substituert kinoksalintype broddannet piperidinforbindelse **360** (utbytte 87 %) fremstilt fra forbindelsen med formel **EC** ved anvendelse av forbindelsen med formel **QI** istedenfor forbindelsen med formel **QA**.



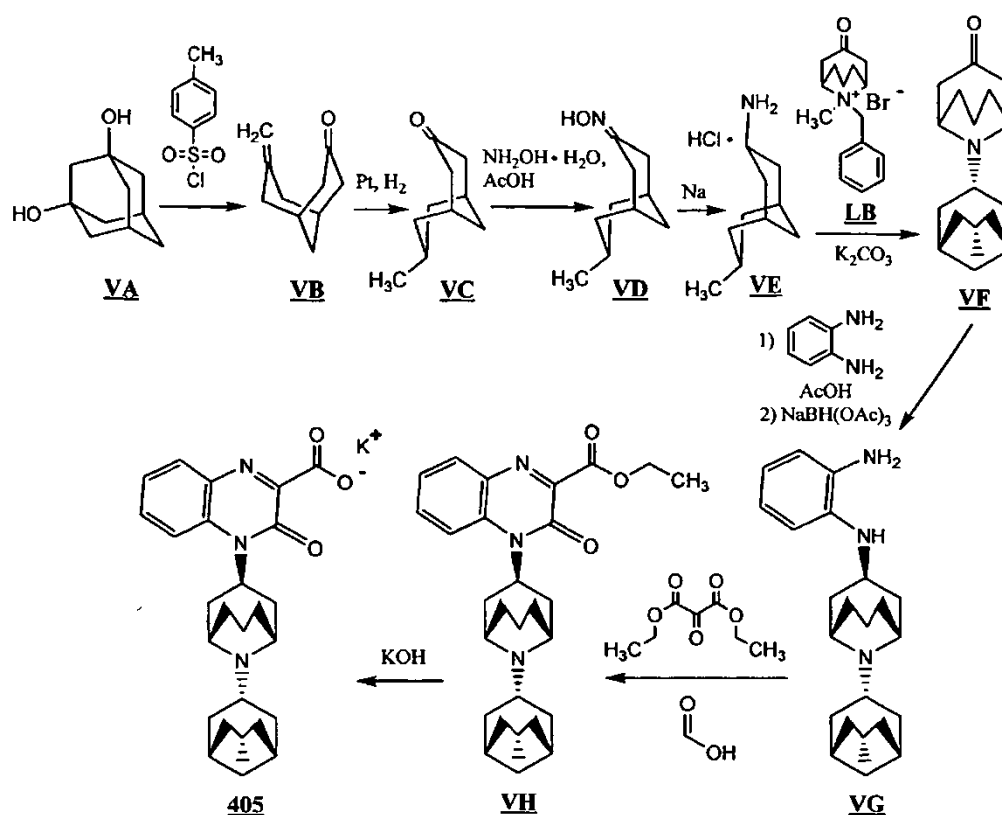
15 Identiteten av forbindelsen med formel **UA**, etyl 4-((*endo*)-8-((*endo*)-bisyklo[3.3.1]nonan-3-yl)-8-azabisyklo[3.2.1]oktan-3-yl)-3-okso-3,4-dihydrokinoksalin-2-karboksylat, ble bekreftet ved anvendelse av ¹H NMR og LC/MS.

20 Forbindelse **UA**: ^1H NMR: δ_{H} (400 MHz, CDCl_3): 0,86 (dq, $J=10,11$, 2,69 Hz, 1H), 1,07 (m, 3H), 1,21-1,45 (m, 10H), 1,65-2,37 (m, 15H), 3,67 (t, $J=2,53$ Hz, 2H), 4,50 (q, $J=7,07$ Hz, 2H), 5,18 (br, 1H), 7,35 (t, $J=7,33$ Hz, 1H), 7,60 (t, $J=9,60$ Hz, 2H), 7,91 (d, $J=8,08$ Hz, 1H); LC/MS: $m/z=450,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Ber: 449).

25 Identiteten av substituert kinoksalintype broddet piperidinforbindelse **360**, 4-((*endo*)-8-((*endo*)-bisyklo[3.3.1]nonan-3-yl)-8-azabisyklo[3.2.1]oktan-3-yl)-3-okso-3,4-dihydrokinoksalin-2-karboksytsyre, ble bekreftet ved anvendelse av ¹H NMR og LC/MS.

Substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse **360**: ^1H NMR: δ_{H} (400 MHz, CDCl_3): 0,84-0,88 (m, 4H), 1,38-1,46 (m, 1H), 1,54-1,65 (m, 3H), 2,27 (m, 6H), 2,46 (dt, $J=12,80$ Hz, 4,93 Hz, 3H), 2,95 (br, 3H), 4,25 (s, 2H), 6,61 (s, 1H), 7,51 (d, $J=8,08$ Hz, 1H), 7,88 (dd, $J=9,60$, 5,05 Hz, 1H), 8,14 (d, $J=8,59$ Hz, 1H), 8,44 (d, $J=4,04$ Hz, 1H), 11,55 (s, 1H); LC/MS (100 %, $t_{\text{r}}=1,48$ min): $m/z=422,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Ber: 421,5).

5.9 Eksempel 9



Til en løsning av forbindelsen med formel **VA** (1,3-dihydroksyadamantan, 50,0 g, 297,3 mmol, Sigma-Aldrich) i pyridin (150 ml) ved en temperatur på omkring 25 °C ble det tilsatt 4-metylbenzen-1-sulfonylklorid (62,4 g, 327,0 mmol, Sigma-Aldrich). Den resulterende reaksjonsblandingen ble varmet ved 70 °C i 6 t. Etter kjøling til en temperatur på omkring 25 °C, ble blandingen helt i mettet vandig saltvannsløsning (1 l) og den blandingen ble ekstrahert to ganger med 1:1 Et_2O :heksaner (1 l for hver ekstraksjon). De organiske andelene ble kombinert, vasket med saltvann (1 l), tørket (MgSO_4) og konsentrert til tørrhet under redusert trykk for å tilveiebringe et blek-gult faststoff. Resten ble kromatografert

med en silikagelkolonne eluert med 100:10:1 heksaner:EtOAc:TEA for å tilveiebringe 29,0 g av forbindelsen med formel **VB** som et hvitt faststoff (utbytte 65 %).

- 5 Identiteten av forbindelsen med formel **VB**, 7-metylenbisyklo[3.3.1]nonan-3-on, ble bekreftet ved anvendelse av ^1H NMR.

Forbindelse **VB**: ^1H NMR: δ_{H} (400 MHz, CDCl_3): 4,70 (2H, s), 2,40-2,13 (12H, m), 1,87 (2H, m).

10

Under en hydrogenatmosfære, til en løsning av forbindelsen med formel **VB** (5,0 g, 38,29 mmol) i sykloheksan (100 ml) ved en temperatur på omkring 25 °C ble det tilsatt platinasvart (250 mg, Sigma-Aldrich). Den resulterende reaksjonsblandingen ble omrørt kraftig ved en temperatur på omkring 25 °C i 24 t. Blandingen ble filtrert og filtratet dampet inn til tørrhet under redusert trykk for å tilveiebringe forbindelsen med formel **VC**, 7-metylbisyklo[3.3.1]nonan-3-on, som en blek-gul olje.

15

Til en løsning av forbindelsen med formel **VC** fra det foregående trinnet i eddiksyre (20 ml) ved en temperatur på omkring 25 °C ble det tilsatt 50 % vandig hydroksylamin (5 ml). Den resulterende reaksjonsblandingen ble varmet ved 70 °C i 2 t. Deretter ble blandingen helt i 8 % vandig natriumbikarbonatløsning (250 ml), ekstrahert to ganger med EtOAc (250 ml for hver ekstraksjon), tørket (MgSO_4), og dampet inn til tørrhet under redusert trykk for å tilveiebringe en rest. Resten ble omkrystallisert fra heksaner (50 ml) ved -10 °C for å tilveiebringe 1,90 g av en første andel av forbindelsen med formel **VD**. Filtratet ble konsentrert til tørrhet under redusert trykk og kromatografert med en silikagelkolonne eluert med 1:1 heksaner:EtOAc for å tilveiebringe en 2,15 g andre andel av forbindelsen med formel **VD**.

25

30

Identiteten av forbindelsen med formel **VD**, 7-metylbisyklo[3.3.1]nonan-3-on-oxsim, ble bekreftet ved anvendelse av ^1H NMR og TLC.

Forbindelse **VD**: ^1H NMR: δ_{H} (400 MHz, CDCl_3): 7,8 (1H, bs), 3,2 (1H, d, $J=12$ Hz), 2,40-2,10 (4H, m), 2,00-1,73 (4H, m), 1,55 (1H, m), 1,32 (1H, d, $J=12$

35

Hz), 0,80 (4H, m), 0,62 (2H, m); TLC (SiO₂, 1:10 EtOAc:heksaner) R_f=0,20 (visualisert med molybdofosforsyre).

5 Under en nitrogenatmosfære og med omrøring, til tørr toluen (25 ml) ble det tilsatt små biter av natrium (3,0 g, 130,4 mmol). Den resulterende suspensjonen ble varmet til reflux og til den ble det tilsatt dråpevis en blanding av forbindelsen med formel **VD** (2,15 g, 12,86 mmol), toluen (25 ml) og isopropanol (10 ml). Den resulterende reaksjonsblandingen ble omrørt under reflux i 3 t. Blandingen ble avkjølt til en temperatur på omkring 25 °C, quenched med MeOH (10 ml) fulgt av vann (5 ml), og den resulterende blandingen omrørt i 15 min. Blandingen ble delt mellom 1 M vandig KOH (200 ml) og Et₂O (200 ml). Den organiske andelen ble separert, tørket (MgSO₄) og filtrert. Filtratet ble behandlet med 2 M HCl i Et₂O (20 ml) og blandingen filtrert for å tilveiebringe en 1,12 g første andel av forbindelsen med formel **VE** som et hvitt krystallinsk faststoff. Filtratet ble dampet inn til tørrhet under redusert trykk, Et₂O (100 ml) ble tilsatt, og blandingen filtrert for å tilveiebringe en 0,44 g andre andel av forbindelsen med formel **VE**; totalt 1,56 g ble oppnådd (kombinert utbytte 63 %).

20 Identiteten av forbindelsen med formel **VE**, (ekso, endo)-7-metylbisyklo[3.3.1]nonan-3-amin hydroklorid, ble bekreftet ved anvendelse av ¹H NMR.

25 Forbindelse **VE**: ¹H NMR: δ_H (400 MHz, CDCl₃): 8,20 (3H, bs), 3,43 (1H, m), 2,10 (2H, m), 1,85 (4H, m), 1,65-1,43 (5H, m), 1,00 (1H, d, J=12 Hz), 0,75 (3H, d, J=6 Hz), 0,65 (2H, dt, J=12 Hz, 2 Hz).

30 Forbindelsen med formel **VE** (1,56 g, 8,22 mmol), forbindelsen med formel **LB** (3,20 g, 9,87 mmol) og K₂CO₃ (1,25 g, 9,04 mmol) ble suspendert i en blanding av EtOH (10 ml) og vann (6 ml). Den resulterende reaksjonsblandingen ble varmet med omrøring under reflux i 6 t, så tillatt å avkjøles til en temperatur på omkring 25 °C over 18 t. Blandingen ble filtrert for å tilveiebringe 2,00 g av forbindelsen med formel **VE** som lange hvite nåler (utbytte 87 %). Det skulle legges merke til at i reaksjonsskjemategningen over for forbindelsen med formel **VE** og forbindelsene fremstilt fra den har, for enkelhets skyld, "CH₃" anmerkningen for 7-metyl-substituenten blitt utelatt.

Identiteten av forbindelsen med formel **VF**, (*ekso*, *endo*)-9-(7-metylbisyklo[3.3.1]nonan-3-yl)-9-azabisyklo[3.3.1]nonan-3-on, ble bekreftet ved anvendelse av ^1H NMR.

5

Forbindelse **VF**: ^1H NMR: δ_{H} (400 MHz, CDCl_3): 3,70 (2H, m), 3,05 (1H, m), 3,66 (2H, m), 3,04 (1H, m), 2,62 (2H, dd, $J=16,7$, $6,7$ Hz), 2,22 (4H, m), 2,03-1,45 (13H, m), 1,26 (2H, dt, $J=13,3$ Hz, $3,3$ Hz), 1,06 (1H, dt, $J=13,3$ Hz, $3,3$ Hz), 0,86 (3H, d, $J=6,7$ Hz), 0,79 (2H, t, $J=13,3$ Hz).

10

Forbindelsen med formel **VF** (1,00 g, 3,63 mmol) og 1,2-fenylendiamin (0,471 g, 4,36 mmol) ble oppløst i DME (2,5 ml). Ved en temperatur på omkring 25 °C, ble eddiksyre (1 ml) tilsatt og den resulterende reaksjonsblandingen omrørt i 24 t. Så ble natriumtriacetoksyborhydrid (2,69 g, 12,71 mmol) tilsatt og den resulterende reaksjonsblandingen omrørt i 6 t ved en temperatur på omkring 25 °C. Deretter ble blandingen quenched med vann (5 ml) så delt mellom CHCl_3 (250 ml) og vann (250 ml). Den organiske andelen ble separert, vasket med 10 % vandig eddiksyre (250 ml), tørket (MgSO_4) og dampet inn til tørrhet under redusert trykk for å tilveiebringe 1,20 g av forbindelsen med formel **VG**, (*ekso*, *endo*, *endo*)- N^1 -(7-metylbisyklo[3.3.1]nonan-3-yl)-9-azabisyklo[3.3.1]nonan-3-yl)-benzen-1,2-diamin, som en oransje gummi som ble anvendt umiddelbart i det følgende trinnet.

15

20

25

30

35

Under en nitrogenatmosfære, til en løsning av forbindelsen med formel **VG** (1,10 g, 2,99 mmol) i toluen (10 ml) ved en temperatur på omkring 25 °C ble det tilsatt maursyre (0,34 ml, 8,97 mmol) fulgt av dietyl 2-oksomalonat (0,55 ml, 3,59 mmol). Etter tilsetningen ble den resulterende reaksjonsblandingen varmet til en temperatur på 110 °C og omrørt i 1 t. Deretter ble reaksjonsblandingen avkjølt til en temperatur på omkring 25 °C og EtOAc (100 ml) ble tilsatt. Den blandingen ble vasket med 1 M vandig Na_2CO_3 løsning (100 ml), tørket (MgSO_4) og dampet inn til tørrhet under redusert trykk for å tilveiebringe en oransje gummi. Den oransje gummien ble kromatografert med en silikagelkolonne eluert med 900:100:20:1 heksaner:EtOAc:MeOH:ammoniakk for å tilveiebringe en gul gummi. Den gule gummien ble omkrystallisert fra 1:1 Et_2O :heksaner (10 ml) for å tilveiebringe 400 mg av forbindelsen med formel **VH** som et blek-gult faststoff. Ved massespektrometrianalyse, ble dette produktet funnet å inneholde omkring

10 % av en urenhet med $[M+H]^+$ lik 451, som kan ha vært den frie karboksylsyren av forbindelsen med formel **VH**. Derfor ble faststoffet oppløst i varm MeOH (25 ml), avkjølt til 0 °C med omrøring over 1 t, og filtrert for å tilveiebringe 313 mg av relativt ren forbindelse med formel **VH** som et hvitt faststoff (utbytte 22 % for to trinn).

Identiteten av forbindelsen med formel **VH**, etyl (*ekso*, *endo*, *endo*)-4-(9-(7-metylbisyklo[3.3.1]nonan-3-yl)-9-azabisyklo[3.3.1]nonan-3-yl)-3-okso-3,4-dihydrokinoksalin-2-karboksylat, ble bekreftet ved anvendelse av ^1H NMR og TLC.

Forbindelse **VH**: ^1H NMR: δ_{H} (400 MHz, CDCl_3): 7,88 (1H, d, $J=8$ Hz), 7,55 (2H, m), 7,30 (1H, t, $J=8$ Hz), 5,05 (1H, bs), 4,47 (2H, q, $J=10$ Hz), 3,43 (2H, m), 3,05 (1H, m), 2,65 (2H, m), 2,37 (1H, m), 2,13 (2H, m), 1,96-1,50 (12H, m), 1,38 (3H, t, $J=10$ Hz), 1,10 (4H, m), 0,95 (1H, m), 0,80 (5H, m); TLC (SiO_2 , 900:100:20:1 heksaner:EtOAc:MeOH:ammoniakk) $R_f=0,2$ (ultrafiolett deteksjon, kalium jodplatinat).

Til en løsning av forbindelsen med formel **VH** (300 mg, 0,628 mmol) i THF (5 ml) ved en temperatur på omkring 25 °C ble det tilsatt en løsning av KOH (106 mg) i vann (1 ml). Den resulterende reaksjonsblandingen ble omrørt ved en temperatur på omkring 25 °C i 3 t. Deretter ble reaksjonsblandingen konsentrert til tørrhet under redusert trykk for å tilveiebringe en rest. Resten ble fortynnet med vann (15 ml) og den resulterende blandingen ble filtrert, vasket med vann (5 ml), og tørket ved 50 °C i 48 t under redusert trykk for å tilveiebringe 300 mg av kaliumsaltet av substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse **405** som et hvitt faststoff (utbytte > 99,5 %).

Identiteten av substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse **405**, (*ekso*, *endo*, *endo*)-4-(9-(7-metylbisyklo[3.3.1]nonan-3-yl)-9-azabisyklo[3.3.1]nonan-3-yl)-3-okso-3,4-dihydrokinoksalin-2-karboksylsyre kaliumsalt, ble bekreftet ved anvendelse av ^1H NMR og LC/MS.

Substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse **405**: ^1H NMR: δ_{H} (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 7,70 (1H, d, $J=10$ Hz), 7,50 (2H, m), 7,28 (1H, m), 4,90 (1H, m), 3,46 (2H, m), 3,08 (1H, m), 2,38 (1H, m), 2,15 (2H, m), 2,00-1,80 (6H,

m), 1,75-1,50 (5H, m), 1,16 (4H, m), 1,00 (1H, m), 0,90 (5H, m); LC/MS (100 %): $m/z=450$ $[M+H]^+$ (Ber: 451).

5.10 Eksempel 10: *In vitro* ORL-1-reseptorbindingsanalyse

5 **ORL-1-reseptorbindingsanalyseprosedyrer:** Membraner fra rekombinante HEK-293 celler som uttrykker den humane opioidreseptorlignende reseptoren (ORL-1) (Receptor Biology) ble fremstilt ved lysering av celler i is-kald hypotonisk buffer (2,5 mM $MgCl_2$, 50 mM HEPES, pH 7,4) (10 ml/10 cm skål) fulgt av homogenisering med en homogenisator/teflon-støter. Membraner ble 10 samlet ved sentrifugering ved 30.000 x g i 15 min ved 4 °C og pellets resuspendert i hypotonisk buffer til en sluttkonsentrasjon 1-3 mg/ml. Proteinkonsentrasjoner ble bestemt ved anvendelse av BioRad proteinanalyseagensen med bovint serumalbumin som en standard. Alikvoter av ORL-1-reseptormembranene ble lagret ved -80 °C.

15

Radioligand bindingsanalyser (screening og dose-forskyvning) anvendte 0,1 nM $[^3H]$ -nociceptin (NEN; 87,7 Ci/mmol) med 10-20 µg membranprotein i et sluttvolum av 500 µl bindingsbuffer (10 mM $MgCl_2$, 1 mM EDTA, 5 % DMSO, 50 mM HEPES, pH 7,4). Ikke-spesifikk binding ble bestemt i nærværet av 10 nM umerket nociceptin (American Peptide Company). Alle reaksjoner ble utført i 96- 20 dypbrønn polypropylenplater i 1 t ved omkring 25 °C. Bindingsreaksjoner ble terminert ved hurtig filtrering til 96-brønn Unifilter GF/C filterplater (Packard) for-bløtet i 0,5 % polyetylenimin (Sigma). Høsting ble utført ved anvendelse av en 96-brønn vevshøster (Packard) fulgt av tre filtreringsvasker med 500 µl is- 25 kald bindingsbuffer. Filterplater ble deretter tørket ved 50 °C i 2-3 timer. Femti µl/brønn scintillasjonscocktail (BetaScint; Wallac) ble tilsatt og plater ble talt i en Packard Top-Count i 1 min/brønn. Dataene fra screening- og dose-forskyvningseksperimentene ble analysert ved anvendelse av henholdsvis Microsoft Excel og kurvetilpasningsfunksjonene i GraphPad PRISM™, v. 3.0, eller 30 en bedriftsintern funksjon for ett-sete konkurranse kurve-tilpasning.

ORL-1-reseptorbindingsdata: Typisk vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ha en K_i (nM) på omkring 300 eller mindre for binding til ORL-1-reseptorer. I én utførelsesform vil de substituerte 35 kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ha en K_i (nM) på omkring 100 eller mindre. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype

brodannede piperidinforbindelsene ifølge oppfinnelsen ha en K_i (nM) på omkring 35 eller mindre. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ifølge oppfinnelsen ha en K_i (nM) på omkring 20 eller mindre. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ifølge oppfinnelsen ha en K_i (nM) på omkring 15 eller mindre. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ifølge oppfinnelsen ha en K_i (nM) på omkring 10 eller mindre. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ifølge oppfinnelsen ha en K_i (nM) på omkring 4 eller mindre. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ifølge oppfinnelsen ha en K_i (nM) på omkring 1 eller mindre. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ifølge oppfinnelsen ha en K_i (nM) på omkring 0,4 eller mindre. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ifølge oppfinnelsen ha en K_i (nM) på omkring 0,1 eller mindre.

5.11 Eksempel 11: *In vitro* ORL-1-reseptor funksjonsanalyse

ORL-1-reseptor [35 S]GTP γ S bindingsanalyseprosedyrer: Membraner fra rekombinante HEK-293 celler som uttrykker den humane opioidreseptorlignende (ORL-1) (Receptor Biology) ble fremstilt ved lysering av celler i is-kald hypotonisk buffer (2,5 mM $MgCl_2$, 50 mM HEPES, pH 7,4) (10 ml/10 cm skål) fulgt av homogenisering med en homogenisator/teflon-støter. Membraner ble samlet ved sentrifugering ved 30.000 x g i 15 min ved 4 °C, og pellets resuspendert i hypotonisk buffer til en sluttkonsentrasjon på 1-3 mg/ml. Proteinkonsentrasjoner ble bestemt ved anvendelse av BioRad proteinanalyse reagensen med bovint serumalbumin som en standard. Alikvoter av ORL-1-reseptormembranene ble lagret ved -80 °C.

Funksjonelle bindingsanalyser ble utført som følger. ORL-1 membranløsning ble fremstilt ved sekvensiell tilsetning av sluttkonsentrasjoner av 0,066 μ g/ μ l ORL-1 membranprotein, 10 μ g/ml saponin, 3 μ M GDP og 0,20 nM [35 S]GTP γ S til bindingsbuffer (100 mM NaCl, 10 mM $MgCl_2$, 20 mM HEPES, pH 7,4) på is. Den fremstilte membranløsningen (190 μ l/brønn) ble overført til 96-grunn-brønn polypropylenplater som inneholder 10 μ l av 20x konsentrerte bruksløsninger av agonist/nociceptin fremstilt i DMSO. Plater ble inkubert i 30 min ved omkring 25

°C med risting. Reaksjoner ble terminert ved hurtig filtrering på 96-brønn Unifilter GF/B filterplater (Packard) ved anvendelse av en 96-brønn vevshøster (Packard) og fulgt av tre filtreringsvasker med 200 µl is-kald bindingsbuffer (10 mM NaH₂PO₄, 10 mM Na₂HPO₄, pH 7,4). Filterplater ble deretter tørket ved 50 °C i 2-3 timer. Femti µl/brønn scintillasjonscocktail (BetaScint; Wallac) ble tilsatt og plater ble talt i Packard Top-Count i 1 min/brønn. Data blir analysert ved anvendelse av de sigmoidale dose-respons kurvetilpasningsfunksjonene i GraphPad PRISM v. 3.0, eller en bedriftsintern funksjon for ikke-lineær, sigmoidal dose-respons kurvetilpasning.

ORL-1-reseptor funksjonelle data: ORL-1 GTP EC₅₀ er konsentrasjonen av en forbindelse som tilveiebringer 50 % av den maksimale responsen for forbindelsen ved en ORL-1-reseptor. Substituert kinoksalintype brodannede piperidinforbindelser vil typisk ha en ORL-1 GTP EC₅₀ (nM) på omkring 5000 eller mindre for å stimulere ORL-1-reseptorfunksjon. I én utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidin-forbindelsene ifølge oppfinnelsen ha en ORL-1 GTP EC₅₀ (nM) på omkring 1000 eller mindre. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannet piperidin-forbindelsene ifølge oppfinnelsen ha en ORL-1 GTP EC₅₀ (nM) på omkring 100 eller mindre. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidin-forbindelsene ifølge oppfinnelsen ha en ORL-1 GTP EC₅₀ (nM) på omkring 80 eller mindre. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidin-forbindelsene ifølge oppfinnelsen ha en ORL-1 GTP EC₅₀ (nM) på omkring 50 eller mindre. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidin-forbindelsene ifølge oppfinnelsen ha en ORL-1 GTP EC₅₀ (nM) på omkring 35 eller mindre. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidin-forbindelsene ifølge oppfinnelsen ha en ORL-1 GTP EC₅₀ (nM) på omkring 15 eller mindre. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidin-forbindelsene ifølge oppfinnelsen ha en ORL-1 GTP EC₅₀ (nM) på omkring 10 eller mindre. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidin-forbindelsene ha en ORL-1 GTP EC₅₀ (nM) på omkring 4 eller mindre. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ha en ORL-1 GTP EC₅₀ (nM) på omkring 1 eller mindre. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ha en ORL-1 GTP EC₅₀ (nM) på

omkring 0,4 eller mindre. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ha en ORL-1 GTP EC₅₀ (nM) på omkring 0,1 eller mindre.

- 5 ORL-1 GTP Emax (%) er den maksimale virkningen utløst ved en forbindelse i forhold til virkningen utløst ved nociceptin, en standard ORL-1 agonist. Typisk vil substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelser ifølge oppfinnelsen ha en ORL-1 GTP Emax (%) på mer enn omkring 50 %. I én utførelsesform vil substituert kinoksalintype brodannede piperidinforbindelser ha en ORL-1 GTP Emax (%) på mer enn omkring 75 %. I en annen utførelsesform vil substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelser ha en ORL-1 GTP Emax (%) på mer enn omkring 85 %. I en annen utførelsesform vil substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelser ha en ORL-1 GTP Emax (%) på mer enn omkring 95 %. I en annen utførelsesform vil substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelser ha en ORL-1 GTP Emax (%) på omkring 100 % eller mer. I en annen utførelsesform vil substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelser ha en ORL-1 GTP Emax (%) på omkring 110 % eller mer. Typisk vil en substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse ifølge oppfinnelsen som virker som en delvis agonist ha en ORL-1 GTP Emax (%) på mindre enn omkring 10 %. I én utførelsesform vil delvis agonist substituert kinoksalintype brodannede piperidinforbindelser ha en ORL-1 GTP Emax (%) på mindre enn omkring 20 %. I en annen utførelsesform vil delvis agonist substituert kinoksalintype brodannede piperidinforbindelser ha en ORL-1 GTP Emax (%) på mindre enn omkring 30 %. I en annen utførelsesform vil delvis agonist substituert kinoksalintype brodannede piperidinforbindelser ha en ORL-1 GTP Emax (%) på mindre enn omkring 40 %. I en annen utførelsesform vil delvis agonist substituert kinoksalintype brodannede piperidinforbindelser ha en ORL-1 GTP Emax (%) på mindre enn omkring 50 %.

30 **5.12 Eksempel 12: *In vitro* Mu-opioidreseptorbindingsanalyser**

- μ-opioidreseptorbindingsanalyseprosedyrer:** Radioligand dose-forskyvning bindingsanalyser for μ-opioidreseptorer brukte 0,2 nM [³H]-diprenorfin (NEN, Boston, Mass.), med 5-20 mg membranprotein/brønn i et sluttvolum av 500 μl bindingsbuffer (10 mM MgCl₂, 1 mM EDTA, 5 % DMSO, 50 mM HEPES, pH 7,4). Reaksjoner ble utført i fraværet eller nærværet av økende konsentrasjoner av umerket nalokson. Alle reaksjoner ble utført i 96-dypbrønn polypropylenplater i

1-2 t ved omkring 25 °C. Bindingsreaksjoner ble terminert ved hurtig filtrering til 96-brønn Unifilter GF/C filterplater (Packard, Meriden, Conn.) for-bløtet i 0,5 % polyetylenimin ved anvendelse av en 96-brønn vevshøster (Brandel, Gaithersburg, Md.) fulgt av utførelse av tre filtreringsvasker med 500 µl is-kald bindingsbuffer. Filterplater ble deretter tørket ved 50 °C i 2-3 timer. BetaScint scintillasjonscocktail (Wallac, Turku, Finland) ble tilsatt (50 µl/brønn), og plater ble talt ved anvendelse av en Packard Top-Count i 1 min/brønn. Dataene ble analysert ved anvendelse av ett-sete konkurranse kurvetilpasningsfunksjonene i GraphPad PRISM v. 3.0 (San Diego, Calif.), eller en bedriftsintern funksjon for ett-sete konkurranse kurve-tilpasning.

µ-opioidreseptorbindingsdata: Typisk vil substituert kinoksalintype brodannede piperidinforbindelser ha en K_i (nM) på omkring 3000 eller mindre for binding til µ-opioidreseptorer. I én utførelsesform vil substituert kinoksalintype brodannede piperidin-forbindelsene ha en K_i (nM) på omkring 1000 eller mindre. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ifølge oppfinnelsen ha en K_i (nM) på omkring 650 eller mindre. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ifølge oppfinnelsen ha en K_i (nM) på omkring 525 eller mindre. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ifølge oppfinnelsen ha en K_i (nM) på omkring 250 eller mindre. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ifølge oppfinnelsen ha en K_i (nM) på omkring 100 eller mindre. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidin-forbindelsene ifølge oppfinnelsen ha en K_i (nM) på omkring 10 eller mindre. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ifølge oppfinnelsen ha en K_i (nM) på omkring 1 eller mindre. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ifølge oppfinnelsen ha en K_i (nM) på omkring 0,1 eller mindre.

5.13 Eksempel 13: *In vitro* Mu-opioidreseptor funksjonsanalyser

µ-opioidreseptor funksjonelle analyseprosedyrer: [³⁵S]GTPγS funksjonelle analyser ble utført ved anvendelse av nylig opptinte µ-reseptormembraner. Analysereaksjoner ble fremstilt ved sekvensiell tilsetning av de følgende reagenser til bindingsbuffer (100 mM NaCl, 10 mM MgCl₂, 20 mM HEPES, pH 7,4)

på is (sluttkonsentrasjoner angitt): membranprotein (0,026 mg/ml), saponin (10 mg/ml), GDP (3 mM) og [³⁵S]GTPγS (0,20 nM; NEN). Den fremstilte membranløsningen (190 µl/brønn) ble overført til 96-grunn-brønn polypropylenplater som inneholder 10 µl av 20x konsentrerte bruksløsninger av agonisten DAMGO ([D-Ala², N-metyl-Phe⁴ Gly-ol⁵]-enkefalin) fremstilt i DMSO. Plater ble inkubert i 30 min ved omkring 25 °C med risting. Reaksjoner ble terminert ved hurtig filtrering til 96-brønn Unifilter GF/B filterplater (Packard, Meriden, Conn.) ved anvendelse av en 96-brønn vevshøster (Brandel, Gaithersburg, Md.) fulgt av tre filtreringsvasker med 200 µl is-kald vaskebuffer (10 mM NaH₂PO₄, 10 mM Na₂HPO₄, pH 7,4). Filterplater ble deretter tørket ved 50 °C i 2-3 t. BetaScint scintillasjonscocktail (Wallac, Turku, Finland) ble tilsatt (50 µl/brønn) og plater ble talt ved anvendelse av en Packard Top-Count i 1 min/brønn. Data ble analysert ved anvendelse av de sigmoidale dose-respons kurvetilpasningsfunksjonene i GraphPad PRISM v. 3,0, eller en bedriftsintern funksjon for ikke-lineær, sigmoidal dose-respons kurvetilpasning.

µ-opioidreseptor funksjonelle data: µ GTP EC₅₀ er konsentrasjonen av en forbindelse som tilveiebringer 50 % av den maksimale responsen for forbindelsen ved en µ-opioidreseptor. Substituert kinoksalintype brodannede piperidinforbindelser vil typisk ha en µ GTP EC₅₀ (nM) på omkring 5000 eller mindre for å stimulere µ-opioidreseptorfunksjon. I én utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ifølge oppfinnelsen ha en µ GTP EC₅₀ (nM) på omkring 4100 eller mindre. I én utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ifølge oppfinnelsen ha en µ GTP EC₅₀ (nM) på omkring 3100 eller mindre. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ifølge oppfinnelsen ha en µ GTP EC₅₀ (nM) på omkring 2000 eller mindre. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ifølge oppfinnelsen ha en µ GTP EC₅₀ (nM) på omkring 1000 eller mindre. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ifølge oppfinnelsen ha en µ GTP EC₅₀ (nM) på omkring 100 eller mindre. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ifølge oppfinnelsen ha en µ GTP EC₅₀ (nM) på omkring 10 eller mindre. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ifølge oppfinnelsen ha en µ GTP EC₅₀ (nM) på omkring 1 eller

mindre. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ha en μ GTP EC₅₀ (nM) på omkring 0,4 eller mindre. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ha en μ GTP EC₅₀ (nM) på omkring 0,1 eller mindre.

5

μ GTP Emax (%) er den maksimale virkningen utløst ved en forbindelse i forhold til virkningen utløst ved DAMGO, en standard μ agonist. Typisk vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ifølge oppfinnelsen ha en μ GTP Emax (%) på mer enn omkring 10 %. I én utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ha en μ GTP Emax (%) på mer enn omkring 20 %. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ha en μ GTP Emax (%) på mer enn omkring 50 %. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ha en μ GTP Emax (%) på mer enn omkring 65 %. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ha en μ GTP Emax (%) på mer enn omkring 75 %. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ha en μ GTP Emax (%) på mer enn omkring 88 %. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ha en μ GTP Emax (%) på omkring 100 % eller mer.

10

15

20

5.14 Eksempel 14: *In vitro* kappa-opioidreseptorbindingsanalyser

k-opioidreseptorbindingsanalyseprosedyrer: Membraner fra rekombinante HEK-293 celler som uttrykker den humane kappa opioidreseptoren (kappa) (klonet innen huset) ble fremstilt ved lysering av celler i iskald hypotonisk buffer (2,5 mM MgCl₂, 50 mM HEPES, pH 7,4) (10 ml/10 cm skål) fulgt av homogenisering med en homogenisator/teflon-støter. Membraner ble samlet ved sentrifugering ved 30.000 x g i 15 min ved 4 °C og pellets resuspendert i hypotonisk buffer til en sluttkonsentrasjon på 1-3 mg/ml. Proteinkonsentrasjoner ble bestemt ved anvendelse av BioRad proteinanalyseagensen med bovint serumalbumin som en standard. Alikvoter av kappa reseptormembraner ble lagret ved -80 °C.

25

30

35

Radioligand doseforskyvningsanalyser anvendte 0,4-0,8 nM [³H]-U69,593 (NEN; 40 Ci/mmol) med 10-20 µg membranprotein (rekombinant kappa opioidreseptor

uttrykt i HEK 293 celler; prep innen huset) i et sluttvolum på 200 µl bindingsbuffer (5 % DMSO, 50 mM Trizma base, pH 7,4). Ikke-spesifikk binding ble bestemt i nærværet av 10 µM umerket nalokson eller U69,593. Alle reaksjoner ble utført i 96-brønn polypropylenplater i 1 h ved en temperatur på omkring 25 °C. Bindingsreaksjoner ble bestemt ved hurtig filtrering på 96-brønn Unifilter GF/C filterplater (Packard) for-bløtet i 0,5 % polyetylenimin (Sigma). Høsting ble utført ved anvendelse av en 96-brønn vevshøster (Packard) fulgt av fem filtreringsvasker med 200 µl is-kald bindingsbuffer. Filterplater ble deretter tørket ved 50 °C i 1-2 timer. Femti µl/brønn scintillasjonscocktail (MicroScint20, Packard) ble tilsatt og plater ble talt i en Packard Top-Count i 1 min/brønn.

κ-opioidreseptorbindingsdata: Typisk vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ha en K_i (nM) på omkring 20.000 eller mindre for κ-reseptorer. I én utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ha en K_i (nM) på omkring 10.000 eller mindre. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ha en K_i (nM) på omkring 5000 eller mindre. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ha en K_i (nM) på omkring 1000 eller mindre. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ha en K_i (nM) på omkring 500 eller mindre. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ha en K_i (nM) på omkring 300 eller mindre. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ha en K_i (nM) på omkring 100 eller mindre. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ha en K_i (nM) på omkring 50 eller mindre. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ha en K_i (nM) på omkring 20 eller mindre. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ha en K_i (nM) på omkring 15 eller mindre. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ha en K_i (nM) på omkring 10 eller mindre.

5.15 Eksempel 15: *In vitro* kappa-opioidreseptor funksjonsanalyser

κ-opioidreseptor funksjonelle analyseprosedyrer: Funksjonelle [³⁵S]GTPγS bindingsanalyser ble utført som følger. Kappa opioidreseptor membranløsning ble fremstilt ved sekvensiell tilsetning av sluttkonsentrasjoner av 0,026 µg/µl kappa membranprotein (innen huset), 10 µg/ ml saponin, 3 µM GDP og 0,20 nM [³⁵S]GTPγS til bindingsbuffer (100 mM NaCl, 10 mM MgCl₂, 20 mM HEPES, pH 7,4) på is. Den fremstilte membranløsningen (190 µl/brønn) ble overført til 96-grunn-brønn polypropylenplater som inneholder 10 µl av 20x konsentrerte bruksløsninger av agonist fremstilt i DMSO. Plater ble inkubert i 30 min ved en temperatur på omkring 25 °C med risting. Reaksjoner ble terminert ved hurtig filtrering på 96-brønn Unifilter GF/B filterplater (Packard) ved anvendelse av en 96-brønn vevshøster (Packard) og fulgt av tre filtreringsvasker med 200 µl iskald bindingsbuffer (10 mM NaH₂PO₄, 10 mM Na₂HPO₄, pH 7,4). Filterplater ble deretter tørket ved 50 °C i 2-3 timer. Femti µl/brønn scintillasjonscocktail (MicroScint20, Packard) ble tilsatt og plater ble talt i en Packard Top-Count i 1 min/brønn.

κ-opioidreseptor funksjonelle data: κ GTP EC₅₀ er konsentrasjonen av en forbindelse som tilveiebringer 50 % av den maksimale responsen for forbindelsen ved en κ-reseptor. Substituert kinoksalintype brodannede piperidinforbindelser vil typisk ha en κ GTP EC₅₀ (nM) på omkring 20.000 eller mindre for å stimulere κ-opioidreseptor funksjon. I én utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ha en κ GTP EC₅₀ (nM) på omkring 10.000 eller mindre. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ha en κ GTP EC₅₀ (nM) på omkring 5000 eller mindre. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ha en κ GTP EC₅₀ (nM) på omkring 2000 eller mindre. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ha en κ GTP EC₅₀ (nM) på omkring 1500 eller mindre. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ha en κ GTP EC₅₀ (nM) på omkring 800 eller mindre. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ha en κ GTP EC₅₀ (nM) på omkring 500 eller mindre. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ha en κ GTP EC₅₀ (nM) på omkring 300 eller mindre. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ha en κ GTP EC₅₀ (nM) på

omkring 100 eller mindre. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ha en κ GTP EC₅₀ (nM) på omkring 50 eller mindre. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ha en κ GTP EC₅₀ (nM) på omkring 25 eller mindre. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ha en κ GTP EC₅₀ (nM) på omkring 10 eller mindre.

κ GTP Emax (%) er den maksimale virkningen utløst ved en forbindelse i forhold til virkningen utløst ved U69,593. Typisk vil substituert kinoksalintype brodannede piperidinforbindelser ifølge oppfinnelsen ha en κ GTP Emax (%) på mer enn omkring 10 %. I én utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ha en κ GTP Emax (%) på mer enn omkring 15 %. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ha en κ GTP Emax (%) på mer enn omkring 30 %. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ha en κ GTP Emax (%) på mer enn omkring 40 %. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ha en κ GTP Emax (%) på mer enn omkring 45 %. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ha en κ GTP Emax (%) på mer enn omkring 75 %. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ha en κ GTP Emax (%) på mer enn omkring 90 %. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ha en ϵ GTP Emax (%) på omkring 100 % eller mer.

5.16 Eksempel 16: *In vitro* delta-opioidreseptorbindingsanalyser

δ -opioidreseptorbindingsanalyseprosedyrer: Radioligand dose-forskyvningsanalyser brukte 0,2 nM [³H]-Naltrindol (NEN; 33,0 Ci/mmol) med 10-20 μ g membranprotein (rekombinant delta opioidreseptor uttrykt i CHO-K1 celler; Perkin Elmer) i et sluttvolum av 500 μ l bindingsbuffer (5 mM MgCl₂, 5 % DMSO, 50 mM Trizma base, pH 7,4). Ikke-spesifikk binding ble bestemt i nærværet av 25 μ M umerket nalokson. Alle reaksjoner ble utført i 96-dypbrønn polypropylenplater i 1 h ved en temperatur på omkring 25 °C. Bindingsreaksjoner ble bestemt ved hurtig filtrering til 96-brønn Unifilter GF/C filterplater (Packard) for-bløtet i 0,5 % polyetylenimin (Sigma). Høsting ble

utført ved anvendelse av en 96-brønn vevshøster (Packard) fulgt av fem filteringsvasker med 500 μ l is-kald bindingsbuffer. Filterplater ble deretter tørket ved 50 °C i 1-2 timer. Femti μ l/brønn scintillasjonscocktail (MicroScint20, Packard) ble tilsatt og plater ble talt i en Packard Top-Count i 1 min/brønn.

5

δ -opioidreseptorbindingsdata: Typisk vil substituert kinoksalintype brodannede piperidinforbindelser ha en K_i (nM) på omkring 20.000 eller mindre for δ -reseptorer. I én utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ha en K_i (nM) på omkring 10.000 eller mindre. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ha en K_i (nM) på omkring 7500 eller mindre. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ha en K_i (nM) på omkring 6500 eller mindre. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ha en K_i (nM) på omkring 5000 eller mindre. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ha en K_i (nM) på omkring 3000 eller mindre. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ha en K_i (nM) på omkring 2500 eller mindre. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ha en K_i (nM) på omkring 1000 eller mindre. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ha en K_i (nM) på omkring 500 eller mindre. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ha en K_i (nM) på omkring 350 eller mindre. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ha en K_i (nM) på omkring 250 eller mindre. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ha en K_i (nM) på omkring 100 eller mindre. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ha en K_i (nM) på omkring 10 eller mindre.

10

15

20

25

30

5.17 Eksempel 17: *In vitro* delta-opioidreseptor funksjonsanalyser

δ -opioidreseptor funksjonelle analyseprosedyrer: Funksjonelle [35 S]GTP γ S bindingsanalyser ble utført som følger. Delta opioidreseptor membranløsning ble fremstilt ved sekvensiell tilsetning av sluttkonsentrasjoner av 0,026 μ g/ μ l delta

35

membranprotein (Perkin Elmer), 10 µg/ ml saponin, 3 µM GDP og 0,20 nM [³⁵S]GTPγS til bindingsbuffer (100 mM NaCl, 10 mM MgCl₂, 20 mM HEPES, pH 7,4) på is. Den fremstillede membranløsningen (190 µl/brønn) ble overført til 96-grunn-brønn polypropylenplater som inneholder 10 µl av 20x konsentrerte bruksløsninger av agonist fremstilt i DMSO. Plater ble inkubert i 30 min ved en temperatur på omkring 25 °C med risting. Reaksjoner ble terminert ved hurtig filtrering til 96-brønn Unifilter GF/B filterplater (Packard) ved anvendelse av en 96-brønn vevshøster (Packard) og fulgt av tre filtreringsvasker med 200 µl iskald bindingsbuffer (10 mM NaH₂PO₄, 10 mM Na₂HPO₄, pH 7,4). Filterplater ble deretter tørket ved 50 °C i 1-2 timer. Femti µl/brønn scintillasjonscocktail (MicroScint20, Packard) ble tilsatt og plater ble talt i en Packard Top-Count i 1 min/brønn.

δ-opioidreseptor funksjonelle data: δ GTP EC₅₀ er konsentrasjonen av en forbindelse som tilveiebringer 50 % av den maksimale responsen for forbindelsen ved en δ-reseptor. Substituert kinoksalintype brodannede piperidinforbindelser vil typisk ha en δ GTP EC₅₀ (nM) på omkring 20.000 eller mindre for å stimulere δ-opioidreseptor funksjon. I én utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ha en δ GTP EC₅₀ (nM) på omkring 10.000 eller mindre. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ha en δ GTP EC₅₀ (nM) på omkring 100 eller mindre. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ha en δ GTP EC₅₀ (nM) på omkring 1000 eller mindre. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ha en δ GTP EC₅₀ (nM) på omkring 90 eller mindre. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ha en δ GTP EC₅₀ (nM) på omkring 50 eller mindre. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ha en δ GTP EC₅₀ (nM) på omkring 25 eller mindre. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ha en δ GTP EC₅₀ (nM) på omkring 10 eller mindre.

δ GTP E_{max} (%) er den maksimale virkningen utløst ved en forbindelse i forhold til virkningen utløst ved met-enkefalin. Typisk vil substituert kinoksalintype brodannede piperidinforbindelser ifølge oppfinnelsen ha en δ GTP E_{max} (%) på

mer enn omkring 10 %. I én utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ha en δ GTP Emax (%) på mer enn omkring 30 %. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ha en δ GTP Emax (%) på mer enn omkring 50 %. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ha en δ GTP Emax (%) på mer enn omkring 75 %. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ha en δ GTP Emax (%) på mer enn omkring 90 %. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ha en δ GTP Emax (%) på omkring 100 % eller mer. I en annen utførelsesform vil de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene ha en δ GTP Emax (%) på omkring 110 % eller mer.

5.18 Eksempel 18: Effekt av reseptorbinding og aktivitetsrespons

De følgende tabeller tilveiebringer resultater av effekten av binding og aktivitetsrespons for flere substituert kinoksalintype brodannede piperidinforbindelser til ORL-1-reseptoren og, for visse substituert kinoksalintype brodannede piperidinforbindelser, mu-opioidreseptoren, kappa-opioidreseptoren og/eller delta-opioidreseptoren.

I tabell 1 ble bindingsvirksomhet til ORL-1-reseptoren bestemt ved prosedyren i eksempel 10. Bindingsvirksomhet til mu-opioidreseptoren ble bestemt ved prosedyren i eksempel 12. Bindingsvirksomhet til kappa-opioidreseptoren ble bestemt ved prosedyren i eksempel 14. Bindingsvirksomhet til delta-opioidreseptoren ble bestemt ved prosedyren i eksempel 16.

I tabell 2, ble aktivitetsrespons til ORL-1-reseptoren bestemt ved prosedyren i eksempel 11. Aktivitetsrespons til mu-opioidreseptoren ble bestemt ved prosedyren i eksempel 13. Aktivitetsrespons til kappa-opioidreseptoren ble bestemt ved prosedyren i eksempel 15. Aktivitetsrespons til delta-opioidreseptoren kan bli bestemt ved prosedyren i eksempel 17.

Tabell 1: Effekt av reseptorbinding av substituert kinoksalintype brodannede piperidinforbindelser

Ref nr.	K _i [Gjennomsnitt ± Std avvik] (nM)	
	ORL-1	Opoidreseptor

		Mu	Kappa	Delta
356	43,1±3,4	1436±215	76±21	18180
358	9,0±1,1	1600±55	640±126	8900±2390
360	202,8±7,1	3825±576	2691±189	> 20.000
361	5,7±0,4	4450±1224	6143±1617	> 20.000
362	2,4±0,2	1631±77	2280±213	4763±509
369	178±17	4032±1010	5345±1725	> 20.000
405	1,1±0,1	61,6±8,7	75,4±7,8	691±57

Tabell 2: Aktivitetsrespons av substituert kinoksalintype brodannede piperidinforbindelser

Ref nr.	GTPyS (EC ₅₀ : nM, E _{max} : %) [middel ± SEM]					
	ORL-1		Opioidreseptor			
			Mu		Kappa	
	EC ₅₀	E _{max}	EC ₅₀	E _{max}	EC ₅₀	E _{max}
356	686±41	93,3±8			> 20.000	3,3±1,2
358	62,6±14,1	101,3±5,7	17,800± 14,600	9,7±0,9	1960±806	11,7±2,3
360	1667,1±18,4	57,3±4,1				
361	57,2±3,1	58,7±2,4	> 20.000	0	> 20.000	9,7±5,6
362	4,03±0,86	47,8±1,3	> 20.000	0	> 20.000	3,0±0,6
369	545±85	37,7±0,7				
405	0,55±0,1	47,5±3,5	> 20.000	0	> 20.000	0

5.19 Eksempel 19: *In Vivo* analyser for forebygging eller behandling av smerte

Forsøksdyr: Hvert eksperiment anvendte rotter som veier mellom 200-260 g ved starten av eksperimentet. Rottene ble gruppe-huset og hadde fri adgang til mat og vann til alle tider, unntatt før oral administrasjon av en substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse da mat ble fjernet i 16 timer før dosering. En kontrollgruppe virket som en sammenligning for rotter behandlet med en substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse. Kontrollgruppen ble administrert bæreren for substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelsen. Volumet av bærer administrert til kontrollgruppen var det samme som volumet av bærer og substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse administrert til testgruppen.

Akutt smerte: For å vurdere virkningene av en substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse for behandling eller forebygging av akutt smerte, kan rotte "tail flick" testen bli anvendt. Rotter blir varsomt holdt tilbake for hånd og halen eksponert for en fokusert stråle av strålende varme ved et punkt 5 cm fra spissen ved anvendelse av en "tail flick"-enhet (Modell 7360, kommersielt tilgjengelige fra Ugo Basile i Italia). Tail flick latenstider er definert som intervallet mellom begynnelsen av den termiske stimulus og slaget av halen. Dyr som ikke responderer innen 20 sekunder blir fjernet fra tail flick enheten og anvist en opphevingslatenstid på 20 sekunder. Tail flick latenstider blir målt umiddelbart før (pre-behandling) og 1, 3 og 5 timer etter administrasjon av en substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse. Data er uttrykt som tail flick latenstid(s) og prosentandelen av den maksimale mulige virkning (% MPE), dvs. 20 sekunder, blir beregnet som følger:

$$\% \text{ MPE} = \frac{[(\text{etter administrasjon latenstid}) - (\text{før} - \text{administrasjon latenstid})]}{(20 \text{ s før} - \text{administrasjon latenstid})} \times 100$$

Rotte tail flick testen er beskrevet i F.E. D'Amour et al., "A Method for Determining Loss of Pain Sensation," *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **72**:74-79 (1941).

Inflammatorisk smerte: For å vurdere virkningene av en substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse for behandling eller forebygging av inflammatorisk smerte, ble Freunds komplett adjuvans ("FCA") modellen for inflammatorisk smerte anvendt. FCA-indusert inflammasjon i rottens bakpote er assosiert med utviklingen av vedvarende inflammatorisk mekanisk og termisk hyperalgesi og tilveiebringer pålitelig forutsigelse av den anti-hyperalgesiske virkningen av klinisk nyttige analgetiske legemidler (L. Bartho et al., "Involvement of Substitued-Quinoxaline-Type Bridged-Piperidine Compound Inflammation," *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacol.* **342**:666-670 (1990)). Den venstre bakpoten hos hvert dyr ble administrert en 50 µl intraplantar injeksjon av 50 % FCA. 24 timer etter injeksjon ble dyret vurdert for respons til skadelige mekaniske stimuli ved å bestemme PWT, eller for skadelige termiske stimuli ved å bestemme PWL, som beskrevet under. Rotter ble så administrert en enkelt injeksjon av 0,1, 0,3, 1, 3, 10 eller 30 mg/kg av enten en substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse; 30 mg/kg av en kontroll valgt fra Celebrex, indometacin eller naproksen; eller bærer. Responser

for skadelige mekaniske stimuli ble så bestemt 1, 3, 5 og 24 timer etter administrasjon. Prosentvis reversering av hyperalgesi for hvert dyr ble definert som:

$$5 \quad \% \text{ Reversering} = \frac{\left[\left(\text{etter administrasjon} \frac{PWT}{PWL} \right) - \left(\text{før administrasjon} \frac{PWT}{PWL} \right) \right]}{\left[(\text{grunntlinje PWT}) - \left(\text{før administrasjon PWT} \right) \right]} \times 100$$

Vurderinger av virkningene av de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene som ble testet avslørte at disse forbindelsene var virksomme, f.eks. reduserte substituert kinoksalintype brodannede
 10 piperidinforbindelser signifikant FCA-indusert termisk hyperalgesi, med ED₅₀ verdier på fra omkring 0,1 mg/kg til omkring 20 mg/kg og maksimale % reverseringsverdier på fra omkring 20 % til omkring 100 %. For eksempel, for substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse **362**, var ED₅₀ verdien for reversering av termisk hyperalgesi 0,8 mg/kg ved 1 time etter administrasjon, 1,5 mg/kg ved 3 timer etter administrasjon og 3,0 mg/kg ved 5
 15 timer etter administrasjon av substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse **362**. I tillegg var % reversering av termisk hyperalgesi etter administrasjon av en 3 mg/kg dose 86 % ved 1 time etter administrasjon, 51 % ved 3 timer etter administrasjon, og 27 % ved 5 timer etter administrasjon av substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse **362**. Og for substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse **361**, etter administrasjon av en 5
 20 mg/kg dose, var % reversering av termisk hyperalgesi 36 % reversering ved 1 time etter administrasjon, 90 % reversering ved 3 timer etter administrasjon og 70 % reversering ved 5 timer etter administrasjon av kinoksalintype brodannet piperidin-orbindelse **361**. Og for substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse **358** etter administrasjon av 5 mg/kg dose, var % reversering av termisk hyperalgesi 34 % reversering ved 1 time etter administrasjon, 46 % reversering ved 3 timer etter administrasjon og 79 % reversering ved 5 timer etter administrasjon av substituert kinoksalintype
 25 brodannet piperidinforbindelse **358**.
 30

Substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelser **358**, **361** og **362** har også overraskende og ønskelig redusert abnormale adferdsbivirkninger, så som redusert sedasjon, hyperaktivitet og/eller hypoaktivitet. I tillegg og
 35 overraskende har substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse **362** redusert kardiovaskulære bivirkninger. Disse bivirkningene ble bestemt ved

anvendelse av kjente metoder: en *in vitro* hERG (human ether a-go-go gen) analyse som vist i Z. Zhou *et al.*, "Properties of HERG Channels Stably Expressed i HEK 293 Cells Studied at Physiological Temperature," *Biophysical J.* 74:230-241 (1998); og APD (virkningspotensial-varighet) i marsvin purkinjefibere som vist i J.A. Hey, "The Guinea Pig Model for Assessing Cardiotoxic Proclivities of Second Generation Antihistamines," *Arzneimittelforschung* 46(8):834-837 (1996).

Nevropatisk smerte: For å vurdere virkningene av en substituert kinoksalintype broddannet piperidinforbindelse for behandlingen eller forebygging av nevropatisk smerte, kan enten Seltzer-modellen eller Chung-modellen bli anvendt.

I Seltzer-modellen ble delvis isjiasnerve underbindingsmodellen av nevropatisk smerte anvendt for å gi nevropatisk hyperalgesi i rotter (Z. Seltzer *et al.*, "A Novel Behavioral Model of Neuropathic Pain Disorders Produced in Rats by Partial Sciatic Nerve Injury," *Pain* 43:205-218 (1990)). Delvis ligasjon av den venstre isjiasnerven ble utført under isofluran/O₂ inhalasjon anestesi. Etter induksjon av anestesi, ble det venstre låret på rotten barbert og isjiasnerven eksponert høyt på låret ved et lite snitt og ble forsiktig løsnet fra omkringliggende bindevev ved et sted nær trochanteren presis distalt til det punkt hvor den posteriore biceps semitendinosus nerven forgrenes av fra den felles isjiasnerven. En 7-0 silkesutur ble satt inn i nerven med en 3/8 buet, omvendt-skjærende mini-nål og stramt underbundet slik at den dorsale 1/3 til 1/2 av nervetykkelsen ble holdt innen ligaturen. Såret ble lukket med en enkelt muskelsutur (4-0 nylon (Vicryl)) og Vetbond vevslim. Etter kirurgi, ble sårområdet pudret med antibiotisk pulver. Imitert-behandlede rotter undergikk en identisk kirurgisk prosedyre unntatt at isjiasnerven ikke ble manipulert. Etter kirurgi ble dyrene veid og plassert på en varm pute inntil de kommer seg fra anestesi. Dyrene ble så returnert til deres hjembur inntil adferdstesting begynte. Dyrene ble vurdert for respons til skadelige mekaniske stimuli ved å bestemme PWT, som beskrevet under, før kirurgi (grunnlinje), så umiddelbart før og 1, 3 og 5 timer etter legemiddeladministrasjon for bakpoten til dyret. Prosentandel reversering av nevropatisk hyperalgesi ble definert som:

$$\% \text{ Reversering} = \frac{[(\text{etter administrasjon PWT}) - (\text{før} - \text{administrasjon PWT})]}{[(\text{grunnlinje PWT}) - (\text{før} - \text{administrasjon PWT})]} \times 100$$

- Vurderinger av virkningene av de substituerte kinoksalintype brodannede piperidinforbindelsene som ble testet avslørte at disse forbindelsene var virksomme, f.eks. reduserte substituert kinoksalintype brodannede piperidinforbindelser signifikant nerveskade-indusert mekanisk hyperalgesi, med ED₅₀ verdier fra omkring 0,3 mg/kg til omkring 20 mg/kg og maksimal % reversering verdier på fra omkring 20 % til omkring 70 %. For eksempel, for substituert kinoksalintype brodannet piperidin **362**, var % reversering av mekanisk hyperalgesi etter administrasjon av 3 mg/kg 60 % ved 1 og 3 timer etter administrasjon, 50 % ved 5 timer og 40 % ved 7 timer. Og for substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse **405**, etter administrasjon av en 3 mg/kg dose, var % reversering av mekanisk hyperalgesi 70 % ved 1, 3 og 5 timer etter administrasjon av substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse **405**.
- Chung-modellen kan også bli anvendt for å vurdere nevropatisk hyperalgesi. I Chung-modellen, blir spinalnerveligasjonmodellen av nevropatisk smerte anvendt for å gi mekanisk hyperalgesi, termisk hyperalgesi og taktil allodyni i rotter. Kirurgi blir utført under isofluran/O₂ inhalasjon anestesi. Etter induksjon av anestesi, blir det gjort et 3 cm snitt og de venstre paraspinale musklene blir skilt fra ryggtaggen ved L₄-S₂ nivåene. Den L₆ transverse taggen blir forsiktig fjernet med et par av små rongeurer for å identifisere visuelt L₄-L₆ spinalnervene. Den venstre L₅ (eller L₅ og L₆) spinalnerven(e) blir isolert og stramt underbundet med silketråd. En fullstendig hemostase blir bekreftet og såret blir sydd ved anvendelse av ikke-absorberbare suturer, så som nylonsuturer eller rustfri stålstifter. Imitert-behandlede rotter undergår en identisk kirurgisk prosedyre unntatt at spinalnerven(e) ikke blir manipulert. Etter kirurgi blir dyrene veid, administrert en subkutan (s.c.) injeksjon av saltløsning eller ringers laktat, sårområdet blir pudret med antibiotisk pulver og de blir holdt på en varm pute inntil de kommer seg fra anestesen. Dyrene blir så returnert til deres hjembur inntil adferdstesting begynner. Dyrene blir vurdert for respons til skadelige mekaniske stimuli ved å bestemme PWT, som beskrevet under, før kirurgi (grunnlinje), så umiddelbart før og 1, 3 og 5 timer etter å ha blitt administrert en substituert kinoksalintype brodannet piperidinforbindelse for den venstre bakpoten av dyret. Dyret kan også bli vurdert for respons til skadelige termiske stimuli eller for taktil allodyni, som beskrevet under. Chung-modellen for nevropatisk smerte er beskrevet i S.H. Kim, "An Experimental Model for

Peripheral Neuropathy Produced by Segmental Spinal Nerve Ligation in the Rat," *Pain* 50(3):355-363 (1992).

Respons på mekanisk stimuli som en vurdering av mekanisk

hyperalgesi: Potetrykkanalysen ble anvendt for å vurdere mekanisk hyperalgesi. For denne analysen, ble bakpotetilbaketrekkingsterskler (PWT) for en skadelig mekanisk stimulus bestemt ved anvendelse av et analgesimeter (Modell 7200, kommersielt tilgjengelige fra Ugo Basile i Italia) som beskrevet i C. Stein, "Unilateral Inflammation of the Hindpaw in Rats as a Model of Prolonged Noxious Stimulation: Alterations in Behavior and Nociceptive Thresholds," *Pharmacol. Biochem. and Behavior* 31:451-455 (1988). Den maksimale vekten som kunne bli utøvet til bakpoten ble satt ved 250 g og slutt punktet blir tatt som fullstendig tilbaketrekking av poten. PWT ble bestemt én gang for hver rotte ved hvert tidspunkt og enten ble bare den påvirkede (ipsilaterale) poten testet, eller både den ipsilaterale og kontralateral (ikke-skadede) poten ble testet.

Respons på termisk stimuli som en vurdering av termisk hyperalgesi:

Plantartesten kan bli brukt for å vurdere termisk hyperalgesi. For denne testen, ble bakpotetilbaketrekkingstiden (PWL) for en skadelig termisk stimulus bestemt ved anvendelse av en plantartestapparat (kommersielt tilgjengelig fra Ugo Basile i Italia) ved å følge teknikken beskrevet av K. Hargreaves *et al.*, "A New and Sensitive Method for Measuring Thermal Nociception in Cutaneous Hyperalgesia," *Pain* 32(1):77-88 (1988). Den maksimale eksponeringstiden ble satt ved 32 sekunder for å unngå vevsskade og enhver styrt potetilbaketrekking fra varmekilden ble tatt som slutt punktet. Tre latenstider ble bestemt ved hvert tidspunkt og gjennomsnitt ble beregnet. Enten ble bare den påvirkede (ipsilaterale) poten testet, eller både den ipsilaterale og kontralaterale (ikke-skadede) poten ble testet.

Vurdering av taktil allodyni: For å vurdere taktil allodyni, blir rotter plassert i klare, pleksiglasskammere med et trådduksgulv og tillatt å tilvennes i en periode på minst 15 minutter. Etter tilvenning, blir en serie av von Frey monofilamenter presentert til den plantare overflaten av den venstre (opererte) foten på hver rotte. Serien av von Frey monofilamenter består av seks monofilamenter med økende diameter, hvor fiberen med minst diameter blir presentert først. Fem

forsøk blir utført med hvert filament hvor hvert forsøk er skilt med omtrent 2 minutter. Hver presentasjon varer i en periode på 4-8 sekunder eller inntil en nociceptiv tilbaketrekningsadferd blir observert. Rygging, potetiltrekking eller slikking av poten blir vurdert som nociceptive adferdsresponser.

5

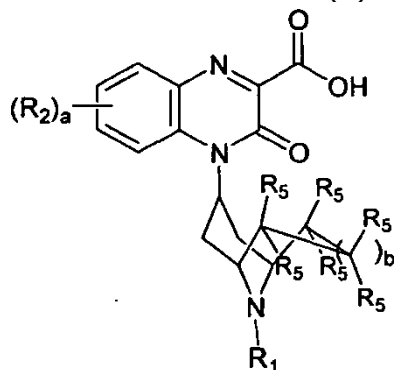
Oppfinnelsen skal ikke bli begrenset i omfang ved de spesifikke utførelsesformer vist i eksemplene som er tenkt som illustrasjoner av noen få aspekter av oppfinnelsen og enhver utførelsesform som er funksjonelt ekvivalent er innen omfanget av denne oppfinnelsen. Faktisk vil ulike modifikasjoner av oppfinnelsen i tillegg til de vist og beskrevet heri være åpenbare for fagpersonene og er tenkt å falle innen omfanget av de vedlagte kravene.

10

Patentkrav

1.

Forbindelse med formel (I'):



(I')

5

eller et farmasøytisk akseptabelt derivat derav hvori:

hver R_2 er uavhengig valgt fra -halo;

a er et heltall valgt fra 0, 1 eller 2;

b er et heltall valgt fra 0 eller 1;

10

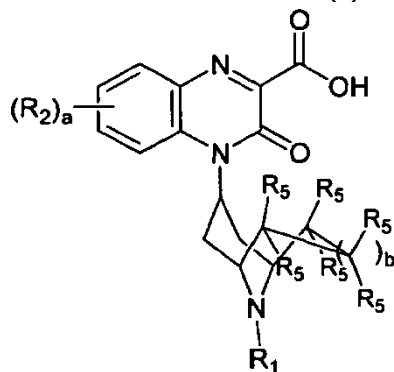
hver R_5 er uavhengig valgt fra -H, -OH, $-(C_1-C_3)$ alkyl, $-C(halo)_3$ eller -halo; R_1 er $-(C_9-C_{14})$ sykloalkyl eller $-(C_9-C_{14})$ bisykloalkyl, hver av disse er substituert med 1, 2 eller 3 uavhengig valgte R_3 -grupper;hver R_3 er uavhengig valgt fra $-(C_1-C_4)$ alkyl, $-(C_2-C_6)$ alkenyl, $-(C_2-C_6)$ alkynyl eller $-(C_3-C_6)$ sykloalkyl, og hvori det farmasøytisk akseptable derivatet er valgt fra

15

gruppen bestående av farmasøytisk akseptabelt salt, solvat, radiomerket stereoisomer, enantiomer, diastereomer, racemisk blanding og tautomer.

2.

Forbindelse med formel (I):



(I)

20

eller et farmasøytisk akseptabelt derivat derav hvori:

hver R_2 er uavhengig valgt fra -halo;

a er et heltall valgt fra 0, 1 eller 2;

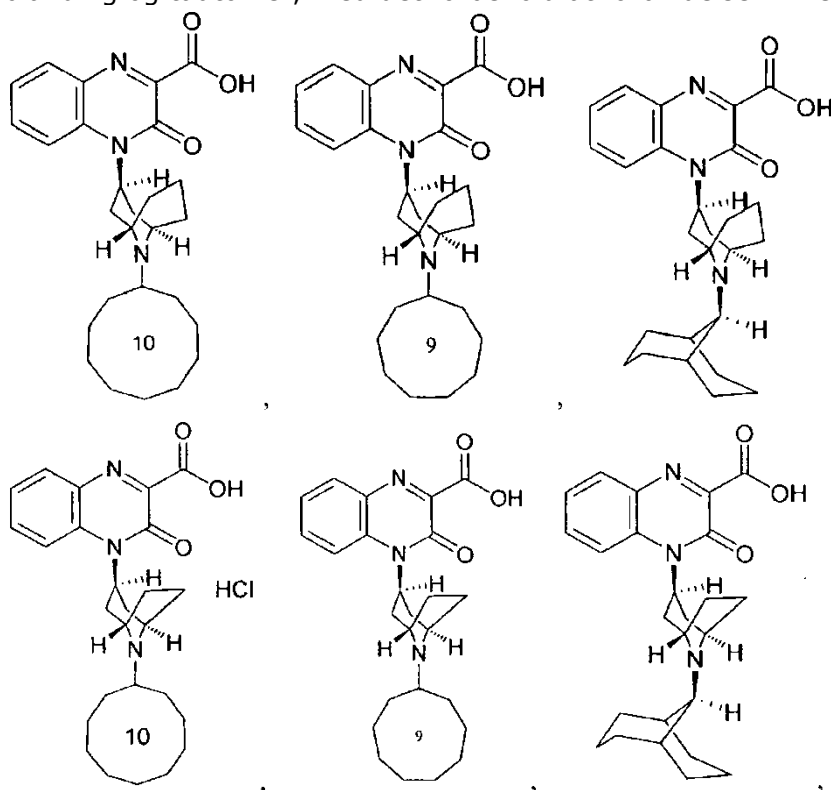
b er et heltall valgt fra 0 eller 1;

5 hver R_5 er uavhengig valgt fra -H, -OH, $-(C_1-C_3)$ alkyl, $-C(halo)_3$ eller -halo;

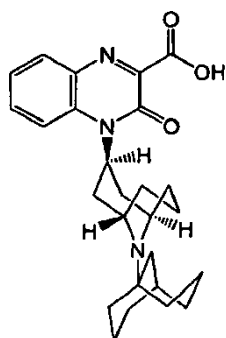
R_1 er $-(C_9-C_{14})$ sykloalkyl eller $-(C_9-C_{14})$ bisykloalkyl; og

hver halo er uavhengig valgt fra -F, -Cl, -Br eller -I, og hvori det farmasøytisk akseptable derivatet er valgt fra gruppen bestående av farmasøytisk akseptabelt salt, solvat, radiomerket stereoisomer, enantiomer, diastereomer, racemisk blanding og tautomer, med det forbehold at forbindelsen ikke er

10



eller



15

3.

Forbindelse ifølge krav 1 eller 2, hvori hver R_5 er uavhengig valgt fra -H, -(C₁-C₃)alkyl, -C(halo)₃ eller -halo.

5

4.

Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvori hver R_5 er uavhengig valgt fra -H, -CH₃, -CF₃ eller -F, og foretrukket er hver R_5 -H.

5.

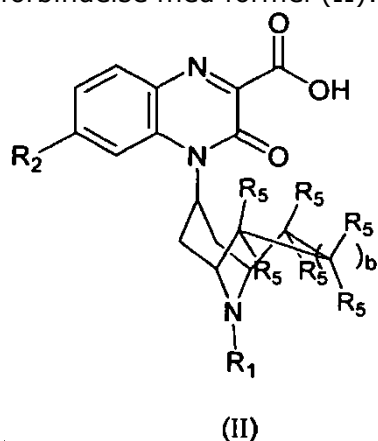
10

Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvori a er et heltall valgt fra 0 eller 1 og foretrukket er 0.

6.

15

Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvori forbindelsen er en forbindelse med formel (II):



eller et farmasøytisk akseptabelt derivat derav, hvori det farmasøytisk akseptable derivatet er valgt fra gruppen bestående av farmasøytisk akseptabelt salt, solvat, radiomerket stereoisomer, enantiomer, diastereomer, racemisk blanding og tautomer.

20

7.

Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvori R_2 er -F.

25

8.

Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7, hvori 3-okso-3,4-dihydrokinoksalin-2-karboksytsyre-andelen av forbindelsen er i *endo*- eller *ekso*-

konformasjonen med hensyn til broen i det brodannede piperidinet, og foretrukket er i *endo*-konformasjonen.

9.

5 Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8, hvori R_1 er $-(C_9-C_{12})$ sykloalkyl eller $-(C_9-C_{12})$ bisykloalkyl, og hvori foretrukket

(i) R_1 er $-(C_9-C_{12})$ bisykloalkyl, eller

(ii) R_1 er -indanyl, -1,2,3,4-tetrahydronaftalenyl, -5,6,7,8-tetrahydro-naftalenyl, -perhydronaftalenyl, bisyklo[3.3.1]nonyl, bisyklo[4.2.1]nonyl, bisyklo[3.3.2]dekyl, bisyklo[4.2.2]dekyl, bisyklo[4.3.1]dekyl, bisyklo[3.3.3]undekyl, bisyklo[4.3.2]undekyl eller bisyklo[4.3.3]dodekyl, eller

(iii) R_1 er sykloundekyl.

10.

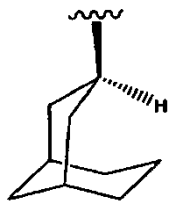
15 Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9, hvori R_1 er bisyklo[3.3.1]nonyl og foretrukket er R_1 2-bisyklo[3.3.1]nonyl eller 3-bisyklo[3.3.1]nonyl.

11.

20 Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10, hvori R_1 er i *endo*- eller *ekso*-konformasjonen med hensyn til broen i det brodannede piperidinet, og foretrukket er i *ekso*-konformasjonen.

12.

25 Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 2 til 11, hvori R_1 er:



13.

30 Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1, 3-11, hvori det i en forbindelse med formel (I') er 1, 2 eller 3 R_3 -grupper og hver R_3 -gruppe er uavhengig valgt fra

(i) $-(C_1-C_4)$ alkyl, $-(C_2-C_6)$ alkenyl og $-(C_2-C_6)$ alkynyl; eller

(ii) $-(C_1-C_4)$ alkyl og $-(C_3-C_6)$ sykloalkyl.

14.

Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1, 3-11 eller 13, hvori i en forbindelse med formel (I') er hver R_3 -gruppe metyl.

5

15.

Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1, 3-11 eller 13-14, hvori det i en forbindelse med formel (I') foreligger én R_3 -gruppe.

10

16.

Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1, 3-11, 13 eller 15, hvori det i en forbindelse med formel (I') er én R_3 -gruppe som er

(i) $-(C_1-C_4)$ alkyl, $-(C_2-C_6)$ alkenyl eller $-(C_2-C_6)$ alkynyl; eller

(ii) $-(C_1-C_4)$ alkyl eller $-(C_3-C_6)$ sykloalkyl.

15

17.

Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1, 3-11, 13 eller 15-16, hvori det i en forbindelse med formel (I') er én R_3 -gruppe som er

(i) -metyl, -etyl, -n-propyl, -iso-propyl, -n-butyl, -sec-butyl, -iso-butyl eller -tert-butyl, eller

20

(ii) -metyl, -etyl, -iso-propyl, -iso-butyl eller -tert-butyl;

og foretrukket hvori R_3 er etyl eller metyl.

18.

25

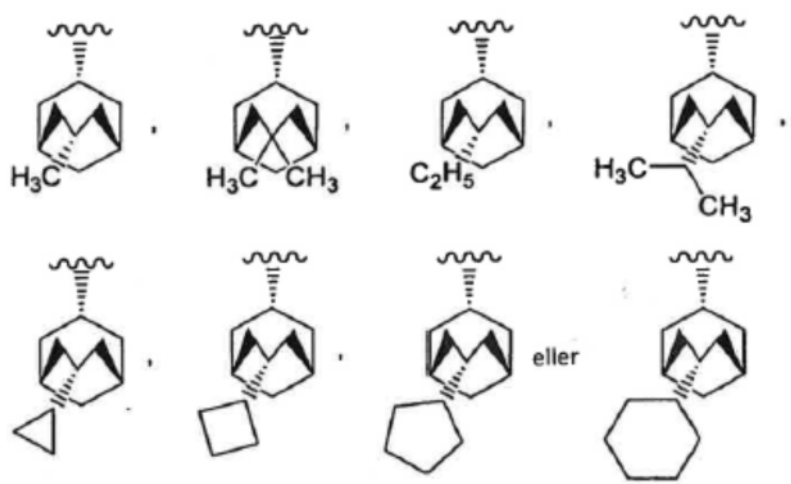
Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 17, hvori i en forbindelse med formel (I'), er karbonatomet av R_1 -gruppen som er knyttet til nitrogenatomet av det brodannede piperidinet usubstituert ved en R_3 -gruppe.

19.

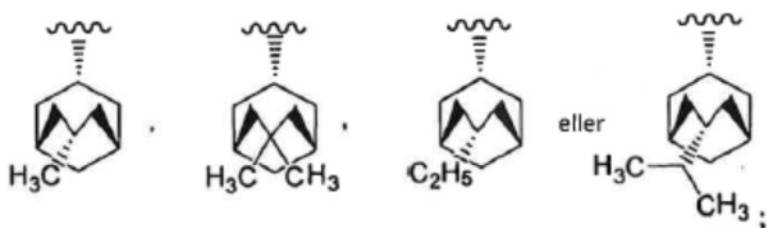
30

Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1, 3-11, 13-16, 17 alternativene (i) og (ii) samt med R_3 som metyl, eller 18, hvori i en forbindelse med formel (I') R_1 og R_3 sammen er:

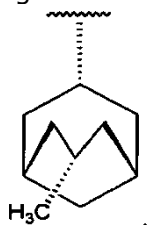
153



mer foretrukket er:

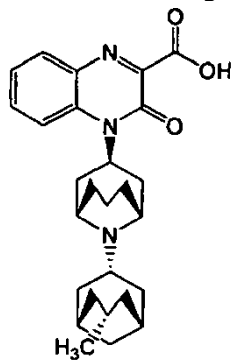


5 og mest foretrukket er:



20.

Forbindelse ifølge krav 1 som har formelen:



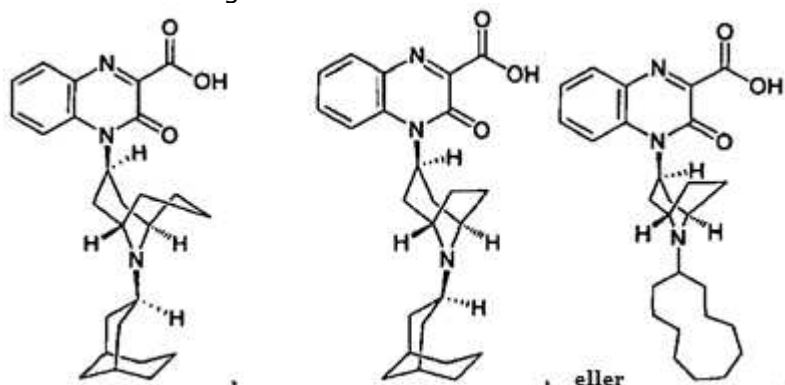
10

eller et farmasøytisk akseptabelt derivat derav, hvori det farmasøytisk akseptable derivatet er valgt fra gruppen bestående av farmasøytisk akseptabelt

salt, solvat, radiomerket stereoisomer, enantiomer, diastereomer, racemisk blanding og tautomer.

21.

5 Forbindelsen ifølge krav 2 som har formelen:



10 eller et farmasøytisk akseptabelt derivat derav, hvori det farmasøytisk akseptable derivatet er valgt fra gruppen bestående av farmasøytisk akseptabelt salt, solvat, radiomerket stereoisomer, enantiomer, diastereomer, racemisk blanding og tautomer.

22.

15 Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 21, hvori det farmasøytisk akseptable derivatet er et farmasøytisk akseptabelt salt, og foretrukket er et *p*-toluensulfonsyresalt, et sulfatsalt eller et fosforsyresalt og foretrukket er et *p*-toluensulfonsyresalt.

23.

20 Sammensetning omfattende en effektiv mengde av forbindelsen eller et farmasøytisk akseptabelt derivat av forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 22, og en farmasøytisk akseptabel bærer eller eksipiens.

24.

25 *In vitro* fremgangsmåte for å modulere ORL-1-reseptorfunksjon i en celle, omfattende å bringe en celle som er i stand til å uttrykke ORL-1-reseptoren i kontakt med en effektiv mengde av forbindelsen eller et farmasøytisk akseptabelt derivat av forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 22, hvori det farmasøytisk akseptable derivatet er valgt fra gruppen bestående

av farmasøytisk akseptabelt salt, solvat, radiomerket stereoisomer, enantiomer, diastereomer, racemisk blanding og tautomer.

25.

5 *In vitro* fremgangsmåte ifølge krav 24, hvori forbindelsen eller det farmasøytisk akseptable derivatet av forbindelsen virker som en agonist ved ORL-1-reseptoren, som en delvis agonist ved ORL-1-reseptoren eller som en antagonist ved ORL-1-reseptoren, hvori det farmasøytisk akseptable derivatet er valgt fra gruppen bestående av farmasøytisk akseptabelt salt, solvat, radiomerket stereoisomer, enantiomer, diastereomer, racemisk blanding og tautomer.

10

26.

Kit omfattende en beholder som inneholder en effektiv mengde av forbindelsen eller et farmasøytisk akseptabelt derivat av forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 22.

15

27.

Fremgangsmåte for fremstilling av en sammensetning, omfattende trinnet med å blande sammen en forbindelse eller et farmasøytisk akseptabelt derivat av forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 22, og en farmasøytisk akseptabel bærer eller eksipiens.

20

28.

Anvendelse av en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 22, for tilvirkningen av et medikament nyttig for behandling av smerte, en hukommelseslidelse, obesitet, konstipasjon, depresjon, demens, Parkinsonisme, angst, hoste, diaré, høyt blodtrykk, epilepsi, anoreksi/kakeksi, urininkontinens eller narkotikamisbruk.

25

29.

Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 22, for anvendelse i behandlingen av smerte, en hukommelseslidelse, obesitet, konstipasjon, depresjon, demens, Parkinsonisme, angst, hoste, diaré, høyt blodtrykk, epilepsi, anoreksi/kakeksi, urininkontinens eller narkotikamisbruk.

30

35