



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2352728 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2014.10.13
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2014.05.21
(86)	Europeisk søknadsnr	09744418.6
(86)	Europeisk innleveringsdag	2009.11.04
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2011.08.10
(30)	Prioritet	2008.11.04, FR, 0857498 2008.11.04, US, 111169 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	Galderma Research & Development, 2400 Route des Colles Les Templiers, 06410 Biot, FR-Frankrike
(72)	Oppfinner	BOUIX-PETER, Claire, 48 chemin du Cannet, F-06220 Vallauris, FR-Frankrike SUZUKI, Itaru, 11 avenue des CadesDomaine Clair-Bois, F-83440 Fayence, FR-Frankrike PELISSON, Isabelle, Résidence Méditerranée Bâtiment E1410 chemin du Puissanton, F-06220 Vallauris, FR-Frankrike COLLETTE, Pascal, 631avenue du Général de Gaulle, F-06110 Le Cannet, FR-Frankrike TABET, Samuel, Résidence Côté Nature Bougainvillée880 chemin de Peidessalle, F-06560 Valbonne, FR-Frankrike LAFITTE, Guillaume, Résidence le Majunga655 chemin des Basses Bréguières, F-06600 Antibes, FR-Frankrike
(74)	Fullmektig	Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	Melanokortin reseptor modulator, fremgangsmåte for fremstilling av disse og anvendelse i human medisin og kosmetikk
(56)	Anførte publikasjoner	EP-A- 1 072 591 WO-A-02/070511 WO-A-2005/047251 WO-A-2005/047253 US-A1- 2004 006 067 HERPIN T F ET AL: "DISCOVERY OF TYROSINE-BASED POTENT AND SELECTIVE MELANOCORTIN-1 RECEPTOR SMALL-MOLECULE AGONISTS WITH ANTI-INFLAMMATORY PROPERTIES" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON., US, vol. 46, no. 7, 1 January 2003 (2003-01-01), pages 1123-1126, XP001182772 ISSN: 0022-2623

G114Beskrivelse

[0001] Oppfinnelsen angår nye forbindelser som produkter som modulerer én eller flere melanocortinreseptorer. Oppfinnelsen angår også en fremgangsmåte for fremstilling av disse og deres terapeutiske anvendelse.

[0002] Melanokortiner danner familien av regulatoriske peptider som blir syntetisert via en post-translasjonell prosess av hormonet propiomelanocortin (POMC - 131 aminosyrer lang). POMC fører til fremstilling av tre klasser av hormonet: melanokortiner, hormonet adrenokortikotropin og forskjellige endorfiner, for eksempel lignotropin (Con, et al., Recent Prog. Horm. Res., 51: 287-317, (1996); Con et al., Ann. N.Y. Acad. Sc., 31: 342-363, (1993).

[0003] Melanocortinreseptorer (MCRs) danner del av superfamilien av GPCRs med syv transmembran domener. Hittil er fem subtyper av reseptoren, MC1-5R, blitt identifisert hos pattedyr. En endogen gruppe med peptider binder til MCRs med agonist eller antagonist effekter, for eksempel melanocyte-stimulerende hormoner (MSH), adrenocorticotropisk hormon (ACTH) og Agouti proteiner og derivater derav. Imidlertid, er et unntak MC2R reseptoren, som bare binder med ACTH (Major pharmacological distinction of the ACTH reseptor from other melanocortin reseptors, Schioth et al., Life Sciences (1996), 59(10), 797-801).

[0004] MCRs har varierte fysiologiske roller. MC1R regulerer dannelsen av melanin i huden og har en rolle i regulering av immunsystemet. MC2R regulerer fremstilling av kortikosteroider i binyrekjertlene. Reseptorene MC3R og MC4R spiller en rolle i å kontrollere matinntak og seksuell adferd. MC5R er involvert i regulering av exocrin kjertler (Wikberg, Jarl E.S., Melanocortin reseptors: perspectives for novel drugs. European Journal of Pharmacology (1999), 375(1-3), 295-310. Wikberg, Jarl E.S., Melanocortin reseptors: new opportunities in drug discovery. Expert Opinion on Therapeutic Patents (2001), 11(1), 61-76).

[0005] Den potensielle anvendelsen av MCRs som mål for medikamenter for behandling av vesentlige patologier så som fedme, diabetes, inflammatoriske tilstander og seksuell dysfunksjon danner behovet for forbindelser som viser høy spesifisitet mot en spesiell undertype. Imidlertid, er modellering av selektive medikamenter, for noe forskjellige reseptorundertyper, en vanskelig oppgave som ville

bli forenklet i lys av den detaljerte kunnskapen angående determinantene til ligand-reseptor interaksjonen.

[0006] Døkeren har nå oppdaget, overraskende og uventet, at nye forbindelser med den generelle formel (I) som definert nedenfor viser meget god aktivitet på melanocortin reseptorer og spesielt er visse forbindelser aktiv på MC1-R og har fysisk-kjemiske egenskaper egnet for topisk administrering.

[0007] Det har spesielt vært demonstrert at MC1-R er én av nøkkelproteinene som regulerer melanin syntesen i melanocytene.

10

[0008] MC1-R blir uttrykt i melanocytter og er involvert i hud pigmentering, farging av dyrepels og funksjonene til melanocytten. Melanokortiner kan således anvendes for behandling av hypopigmenterings og hyperpigmenteringslidelser. Polymorfisme data for MC1-R genet er forbundet med rød-gult hår fenotype og med ondartet og ikke-ondartet hudkreft (Xu X. et al., Nat. Genet. 1996; 14: 384; Van Der Velden P.A. et al., Am. J. Hum. Genet. 2001; 69; 774-779; Valverde P. et al., Hum. Mol. Genet. 1996; 5; 1663-1666; Schioth H.B., Biochem. Biophys. Res. Commun. 1999; 260: 488-491; Scott M.C. et al., J. Cell Sci. 2002; 115; 2349-2355). Således, eksisterer det en forbindelse mellom MC1-R og melanom og som et resultat av dette kan MC1-R være viktig ved forhindring og behandling av visse former av hudkreft (Stockfleth E. et al., Recent Results in Cancer Res. 2002; 160; 259-268; Stander et al., Exp. Dermatol. 2002; 11:42-51). MC1-R blir også uttrykt i makrofager og monocytter (Star et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 92; 8016-8020; Hartmeyer et al., J. Immunol. 159; 1930-1937), nøytrofiler (Catania et al., Peptider 17; 675-679), endotel-celler (Hartmeyer et al., J. Immunol. 159; 1930-1937), gliomal celler og astrocytter (Wong et al., Neuroimmunomodulering 4, 37-41), fibroblaster (Boston og Con, Endokrinologi 137, 2043-2050) og keratinocytter (Luger et al., J. Invest. Dermatol. Symp. Proc. 2, 87-93). Lokalisering av MC1-R i disse celler er forbundet med kapasiteten av MSH-baserte peptider til å hemme inflammatoriske prosesser. Spesifikt, har α -MSH vist sterk hemning av inflammasjon i kroniske modeller av intestinal inflammasjon, artritt, ischemi, kontakt hypersensitivitet og dermatitt og er også i stand til å fremkalle toleranse for haptener (Ceriana et al., Neuroimmunomodulation, 1, 28-32; Chiao et al., Clin. Invest. 99, 1165-1172; Huh og Lipton, Neurosurgery, 40, 132-139; Luger et al J. Invest. Dermatol. Symp. Proc. 2, 87-93; Rajora et al., Peptider 18, 381-385; J. Neurosci. 17, 2181-2196; Lipton et al., Neuroimmunomodulation, 5, 178-183). Melanokortiner kan således anvendes for behandling av inflammatoriske lidelser og immunlidelser. Det har vært foreslått at MC1-R signaliseringsbanen spiller en rolle i

persepsjonen av smerte og at funksjonelle variasjoner av MC1-R er bundet til en høy toleranse for smerte (Mogll et al., J. Med. Genet. 2005 Jul; 42(7): 583-7).

5 **[0009]** Det er en sterk korrelasjon mellom fargen av humant hår og variantene av MC1-R (Valverde et al., Nat. Genet. 1995 Nov; 11(3): 328-30). Funksjonelle variasjoner av MC1-R er forbundet med rød-gul (ginger) hårfarge.

10 **[0010]** Det er også kjent at talg- gland uttrykker både MC1-R (Gancevicien et al., Exp. Dermatol. 2007 Jul; 16(7): 547-52) og MC5-R (Zhang et al., Peptider, 2006 Feb; 27(2):413-20). Det har også vært angitt at MC1-R blir overuttrykt i talg- kjertelen i tilfellet av akner.

15 **[0011]** Således, kan forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse anvendes i human medisin, spesielt i dermatologi og i området kosmetikk.

[0012] Patentene WO 96/35713, WO 96/38471 og WO 99/58501 beskriver visse dipeptider og anvendelse av dem for å stimulere syntesen av veksthormon.

20 **[0013]** Publikasjonen I Journal of Medicinal Chemistry (2003), 46, 1123-1128 beskriver "opdagelse av små, kraftige og selektive tyrosin-baserte agonist molekyler av MC1-R reseptor som har anti-inflammatorisk egenskaper".

25 **[0014]** Patentene WO 02/070 511, WO 02/079 146 og WO 02/069 905 krever anvendelse av forbindelser som modulatorer melanocortin reseptorer, mer spesielt MC1-R og MC4-R.

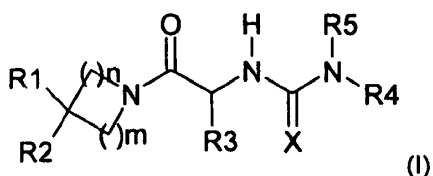
[0015] Patent WO 05/047 253 beskriver forbindelser og anvendelse av dem som melanocortin reseptor-agonister.

30 **[0016]** Patent US2004/006067 beskriver substituerte piperidinforbindelser som modulatorer av melanocortin reseptorer som ikke omfatter en urisk gruppe.

35 **[0017]** Nå har søkeren funnet, overraskende og uventet, at visse forbindelser med struktur (I), som er gjenstanden ifølge foreliggende oppfinnelse, er modulatorer av én eller flere melanokortin reseptorer og spesielt at visse forbindelser er aktive på MC1-R og har fysisk-kjemiske egenskaper egnet for topisk administrering.

[0018] Spesifikt, har forbindelsene ifølge oppfinnelsen fordelaktig mange fordeler gitt av deres fysisk-kjemiske egenskaper, som tillater topisk administrering og som spesielt gjør det mulig med tilgang til målet raskt og i på en ledet måte, for å redusere mengdene av aktivt middel som er nødvendig for aktivitet på målet, å redusere systemisk eksponering og også å ha færre bivirkninger.

[0019] Således angår foreliggende oppfinnelse forbindelser med den generelle formel (I) nedenfor:



hvor:

R1 representerer et hydrogenatom, en aryl, en substituert aryl, en alkyl, en cykloalkyl, en cykloalkylalkyl eller en cykloalkylalkylalkyl,

R2 representerer et hydrogenatom, en hydroksyl, en lavere alkyl, en substituert lavere alkyl, en høyere alkyl, en substituert høyere alkyl, en cykloalkyl, en cykloalkylalkyl, en lavere alkoksy, en substituert lavere alkoksy, en høyere alkoksy, en substituert høyere alkoksy, en cykloalkylalkoksy, en acyloksy, en acyl, en alkoksykarbonyl, en karboksamid, en karboksylsyre, en cyano eller et amino disubstituert med en acyl og en aryl eller alkyl,

R3 representerer en aralkyl eller en substituert aralkyl,

R4 representerer en heteroaralkyl eller en substituert heteroaralkyl,

R5 representerer et hydrogenatom eller en alkyl,

X representerer et oksygenatom eller et svovelatom,

n, m kan være lik 1 eller 2;

og også de tilsvarende salter og enantiomerer.

[0020] Blant addisjonssaltene av forbindelsene med den generelle formel (I) med en farmasøytisk akseptabel syre, kan det spesielt nevnes fortrinnsvis saltene med en organisk syre eller med en mineralsyre.

[0021] Egnete mineralsyrer er for eksempel hydrohalogensyrer, for eksempel saltsyre eller bromhydrogensyre, svovelsyre og salpetersyre.

5 **[0022]** Egnede organiske syrer er for eksempel pikrinsyre, metansulfonsyre, etansulfonsyre, para-toluensulfonsyre, oksalsyre og vinsyre.

[0023] Forbindelsene med den generelle formel (I) kan også eksistere i form av hydrater eller solvater med vann eller med et løsningsmiddel.

10

[0024] Egnede løsningsmidler for å danne solvater eller hydrater er for eksempel alkoholer, for eksempel etanol eller isopropanol eller vann.

15

[0025] Ifølge foreliggende oppfinnelse, betyr betegnelsen "aryl" en usubstituert fenyl eller naftyl.

[0026] Ifølge foreliggende oppfinnelse, betyr betegnelsen "substituert aryl" en fenyl eller en naftyl substituert med én eller flere grupper av atomer valgt fra en alkyl, en alkoksy, en halogen, en hydroksyl, en cyano, en trifluormetyl og en nitro.

20

[0027] Ifølge foreliggende oppfinnelse, betyr betegnelsen "cykloalkyl" en mettet cyklisk hydrokarbon-basert kjede inneholdende fra 3 til 7 karbonatomer.

[0028] Ifølge foreliggende oppfinnelse, betyr betegnelsen "hydroksyl" OH gruppe.

25

[0029] Ifølge foreliggende oppfinnelse, betyr betegnelsen "amino" NH_2 gruppe.

[0030] Ifølge foreliggende oppfinnelse, betyr betegnelsen "cyano" CN gruppe.

30

[0031] Ifølge foreliggende oppfinnelse, betyr betegnelsen "karboksylsyre" CO_2H gruppe.

[0032] Ifølge foreliggende oppfinnelse, betyr betegnelsen "acyl" en formyl eller en karbonyl substituert med en alkyl, en cykloalkyl eller en cykloalkylalkyl.

35

[0033] Ifølge foreliggende oppfinnelse, betyr betegnelsen "alkyl" en substituert eller usubstituert lavere alkyl eller høyere alkyl.

[0034] Ifølge foreliggende oppfinnelse, betyr betegnelsen "lavere alkyl" en lineær eller forgrenet, mettet eller umettet hydrokarbon-basert kjede inneholdende fra 1 til 4 karbonatomer eller en umettet kjede inneholdende fra 2 til 4 karbonatomer og spesielt, for eksempel metyl, etyl, propyl, isopropyl og butyl.

[0035] Ifølge foreliggende oppfinnelse, betyr betegnelsen "substituert lavere alkyl" en lineær eller forgrenet, mettet eller umettet hydrokarbon-basert kjede inneholdende fra 1 til 4 karbonatomer og substituert med ett eller flere halogenatomer eller med en hydroksyl eller en umettet hydrokarbon-basert kjede inneholdende fra 2 til 4 karbonatomer og substituert med ett eller flere halogenatomer eller med en hydroksyl.

[0036] Ifølge foreliggende oppfinnelse, betyr betegnelsen "høyere alkyl" en lineær eller forgrenet, mettet eller umettet hydrokarbon-basert kjede inneholdende fra 5 til 10 karbonatomer.

[0037] Ifølge foreliggende oppfinnelse, betyr betegnelsen "substituert høyere alkyl" en lineær eller forgrenet, mettet eller umettet hydrokarbon-basert kjede inneholdende fra 5 til 10 karbonatomer og substituert med ett eller flere halogenatomer eller med en hydroksyl.

[0038] Ifølge foreliggende oppfinnelse, betyr betegnelsen "halogenatom" klor, fluor, jod og bromatomer.

[0039] Ifølge foreliggende oppfinnelse, betyr betegnelsen "cykloalkylalkyl" en alkyl substituert med en cykloalkyl.

[0040] Ifølge foreliggende oppfinnelse, betyr betegnelsen "lavere alkoksy" et oksygenatom substituert med en lavere alkyl og spesielt, for eksempel metoksy, etoksy, propoksy, isopropoksy eller butoksy.

[0041] Ifølge foreliggende oppfinnelse, betyr betegnelsen "substituert lavere alkoksy" et oksygenatom substituert med en substituert lavere alkyl.

[0042] Ifølge foreliggende oppfinnelse, betyr betegnelsen "høyere alkoksy" et oksygenatom substituert med en høyere alkyl.

[0043] Ifølge foreliggende oppfinnelse, betyr betegnelsen "substituert høyere alkoksy" et oksygenatom substituert med en substituert høyere alkyl.

5 **[0044]** Ifølge foreliggende oppfinnelse, betyr betegnelsen "cykloalkylalkoksy" et oksygenatom substituert med en cykloalkylalkyl.

[0045] Ifølge foreliggende oppfinnelse, betyr betegnelsen "acyloksy" et oksygenatom substituert med en acyl.

10

[0046] Ifølge foreliggende oppfinnelse, betyr betegnelsen "alkoksykarbonyl" en karbonyl substituert med en alkoksy, cykloalkoksy eller en cykloalkylalkoksy.

15

[0047] Ifølge foreliggende oppfinnelse, betyr betegnelsen "karboksamid" en karbonyl substituert med en monoalkylamino eller en dialkylamino.

[0048] Ifølge foreliggende oppfinnelse, betyr betegnelsen "aralkyl" en alkyl substituert med en aryl.

20

[0049] Ifølge foreliggende oppfinnelse, betyr betegnelsen "substituert aralkyl" en alkyl substituert med en substituert aryl.

25

[0050] Ifølge foreliggende oppfinnelse, betyr betegnelsen "heterocyklisk gruppe" en mettet eller umettet, cyklisk eller bicyklisk hydrokarbon-basert kjede, omfattende ett eller flere heteroatomer valgt fra O, S og N.

30

[0051] Ifølge foreliggende oppfinnelse, betyr betegnelsen "substituert heterocyklisk gruppe" en mettet eller umettet, cyklisk eller bicyklisk hydrokarbon-basert kjede, omfattende ett eller flere heteroatomer valgt fra O, S og N substituert med én eller flere alkylgrupper.

[0052] Ifølge foreliggende oppfinnelse, betyr betegnelsen "heteroaryl" en aromatisk heterocyklisk gruppe.

35

[0053] Ifølge foreliggende oppfinnelse, betyr betegnelsen "substituert heteroaryl" en aromatisk heterocyklisk gruppe substituert med én eller flere alkylgrupper.

[0054] Ifølge foreliggende oppfinnelse, betyr betegnelsen "heteroaralkyl" en alkyl substituert med en heteroaryl.

5 **[0055]** Ifølge foreliggende oppfinnelse, betyr betegnelsen "substituert heteroaralkyl" en alkyl substituert med en substituert heteroaryl.

[0056] Blant forbindelsene med den generelle formel (I) omfattet i sammenheng med foreliggende oppfinnelse, kan spesielt de følgende nevnes:

10 1-(((S)-2-(4-butyryl-4-fenylpiperidin-1-yl)-1-(4-metoksybenzyl)-2-oksoetyl]-3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]urinstoff

1-[2-(1H-Imidazol-4-yl)etyl]-3-[1-(4-metoksybenzyl)-2-okso-2-(4-okso-1-fenyl-1,3,8-triazaspiro[4,5]dec-8-yl)etyl]urinstoff

15 1-[2-(4-cyano-4-fenylpiperidin-1-yl)-1-(4-metoksybenzyl)-2-oksoetyl]-3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]urinstoff

1-[2-(1H-Imidazol-4-yl)etyl]-3-[1-(4-metoksybenzyl)-2-okso-2-(4-fenylpiperidin-1-yl)etyl]urinstoff

20 1-[2-(1H-Imidazol-4-yl)etyl]-3-[1-(4-metoksybenzyl)-2-okso-2-piperidin-1-yl-etyl]urinstoff
Etyl 4-cykloheksyl-1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-(4-metoksyfenyl)-propionyl]piperidin-4-karboksylat

N-{1-[2-{3-[2-(1H-Imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-(4-metoksyfenyl)propionyl]piperidin-4-yl}-N-fenylpropionamid

1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-(4-metoksyfenyl)propionyl]-3-fenylazetidin-3-yl butyrat

25 Etyl 1-[2-{3-[2-(1H-Imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-(4-metoksyfenyl)propionyl]piperidin-4-karboksylat

1-[2-(1H-Imidazol-4-yl)etyl]-3-{1-(4-metoksybenzyl)-2-[4-(2-metoksyfenyl)-piperidin-1-yl]-2-oksoetyl}urinstoff

30 1-[2-(3-butoksy-3-fenylazetidin-1-yl)-1-(4-metoksybenzyl)-2-oksoetyl]-3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]urinstoff

Metyl 4-cykloheksyl-1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-(4-metoksyfenyl)-propionyl]piperidin-4-karboksylamid

1-[2-(3-cykloheksanekarbonylazetidin-1-yl)-1-(4-metoksybenzyl)-2-oksoetyl]-
3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]urinstoff

Etyl 4-cykloheksyl-1-[2-{3-etyl-3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-(4-
metoksyfenyl)propionyl]piperidin-4-karboksylat

5 N-cyklopropyl-N-{1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-(4-
metoksyfenyl)-propionyl]piperidin-4-yl}propionamid

Etyl 4-cykloheksyl-1-(2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-
fenylpropionyl)-piperidin-4-karboksylat

10 1-[2-(4-butyryl-4-cykloheksylpiperidin-1-yl)-1-(4-metoksybenzyl)-2-oksoetyl]-
3-[2-(3H-imidazol-4-yl)etyl]urinstoff

1-[2-(4-butoksy-4-cykloheksylpiperidin-1-yl)-1-(4-metoksybenzyl)-2-
oksoetyl]-3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]urinstoff

Etyl 4-cykloheksyl-1-(2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-2-fenylacetyl)-
piperidin-4-karboksylat

15 Metyl 4-cykloheksyl-1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-(4-
metoksyfenyl)-propionyl]piperidin-4-karboksylat

1-[2-(4-cykloheksyl-4-etoksypiperidin-1-yl)-1-(4-metoksybenzyl)-2-oksoetyl]-
3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]urinstoff

20 1-[2-(4-acetyl-4-cykloheksylpiperidin-1-yl)-1-(4-metoksybenzyl)-2-oksoetyl]-
3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]urinstoff

Metyl 4-cykloheksyl-1-(2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-2-fenylacetyl)-
piperidin-4-karboksylat

Etyl 4-etyl-1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-(4-metoksyfenyl)-
propionyl]piperidin-4-karboksylat

25 1-[2-(4-cykloheksyl-4-propoksypiperidin-1-yl)-1-(4-metoksybenzyl)-2-
oksoetyl]-3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]urinstoff

4-cykloheksyl-1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-(4-metoksyfenyl)-
propionyl]piperidin-4-karboksylsyre

30 1-[2-(1H-Imidazol-4-yl)etyl]-3-{1-(4-metoksybenzyl)-2-[3-(2-
metylcykloheksyl)-3-propoksyazetidin-1-yl]-2-oksoetyl}urinstoff

Propyl 4-cykloheksyl-1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-(4-metoksyfenyl)-propionyl]piperidin-4-karboksylat

1-[2-(1H-Imidazol-4-yl)etyl]-3-[1-(4-metoksybenzyl)-2-okso-2-(3-pentyl-3-fenyl-azetidin-1-yl)etyl]urinstoff

5 Etyl 1-((R)-3-(4-klorfenyl)-2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}propionyl)-4-cykloheksylpiperidin-4-karboksylat

Etyl 1-((S)-3-(4-klorfenyl)-2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}propionyl)-4-cykloheksylpiperidin-4-karboksylat

10 1-[2-(4-cykloheksyl-4-propionylpiperidin-1-yl)-1-(4-metoksybenzyl)-2-oksoetyl]-3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]urinstoff

1-[2-(4-cykloheksyl-4-propionylpiperidin-1-yl)-1-(4-metoksybenzyl)-2-oksoetyl]-3-(1H-imidazol-4-ylmetyl)urinstoff

Etyl 4-cykloheksyl-1-[(R)-2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-(4-metoksyfenyl)-propionyl]piperidin-4-karboksylat

15 Etyl 4-cyklopropylmetyl-1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-(4-metoksyfenyl)propionyl]piperidin-4-karboksylat

Propyl 4-cykloheksyl-1-(2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-fenylpropionyl)-piperidin-4-karboksylat

20 Etyl 4-cyklopentyl-1-(2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-fenylpropionyl)-piperidin-4-karboksylat

Etyl 4-cyklopentyl-1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-(4-metoksyfenyl)-propionyl]piperidin-4-karboksylat

Etyl 4-cykloheksyl-1-[(S)-2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-(4-metoksyfenyl)-propionyl]piperidin-4-karboksyl at

25 1-(((R)-2-(4-butyryl-4-cykloheksylpiperidin-1-yl)-1-(4-metoksybenzyl)-2-oksoetyl)-3-[2-(1 H-imidazol-4-yl)etyl]urinstoff

1-(((R)-2-(4-butyryl-4-cykloheksylpiperidin-1-yl)-1-(4-fluorbenzyl)-2-oksoetyl)-3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]urinstoff

30 1-(((R)-1-benzyl-2-(4-butyryl-4-cykloheksylpiperidin-1-yl)-2-oksoetyl)-3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]urinstoff

1-(((R)-2-(4-butyryl-4-cykloheksyl)piperidin-1-yl)-1-(4-metoksybenzyl)-2-oksoetyl]-3-[2-(3-metyl-3H-imidazol-4-yl)etyl]urinstoff

1-(((R)-2-(4-butyryl-4-cykloheksyl)piperidin-1-yl)-1-(4-klorbenzyl)-2-oksoetyl)-3-[2-(1 H-imidazol-4-yl)etyl]urinstoff

5 Etyl 4-cykloheksyl-1-((R)-3-(3,4-diklorfenyl)-2-{3-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]-ureido}propionyl)piperidin-4-karboksylat

Etyl 4-cykloheksyl-1-((R)-3-(4-metoksyfenyl)-2-{3-[2-(3-metyl-3H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}propionyl)piperidin-4-karboksylat

10 Etyl 4-cykloheksyl-1-[(R)-2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]tioureido}-3-(4-metoksyfenyl)propionyl]piperidin-4-karboksylat

1-(((R)-2-(4-butyryl-4-cykloheksyl)piperidin-1-yl)-1-(4-metoksybenzyl)-2-oksoetyl)-3-[2-(1 H-imidazol-4-yl)etyl]tiourinstoff

1-(((R)-2-(4-cykloheksyl-4-propoksypiperidin-1-yl)-1-(4-metoksybenzyl)-2-oksoetyl)-3-[2-(1 H-imidazol-4-yl)etyl]tiourinstoff

15 1-(((R)-1-benzyl-2-(4-cykloheksyl-4-propoksypiperidin-1-yl)-2-oksoetyl)-3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]tiourinstoff

1-(((R)-1-benzyl-2-(4-cykloheksyl-4-propoksypiperidin-1-yl)-2-oksoetyl)-3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]urinstoff

20 Etyl 4-cykloheksyl-1-((R)-3-(4-metoksyfenyl)-2-{3-[2-(3-metyl-3H-imidazol-4-yl)etyl]tioureido}propionyl)piperidin-4-karboksylat

Etyl 4-cykloheksyl-1-((R)-2-{3-[2-(3-metyl-3H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-fenylpropionyl)piperidin-4-karboksylat

1-(((R)-2-(4-cykloheksyl-4-propoksypiperidin-1-yl)-1-(4-metoksybenzyl)-2-oksoetyl)-3-[2-(3-metyl-3H-imidazol-4-yl)etyl]urinstoff

25 Etyl 1-((R)-3-(4-klorfenyl)-2-{3-[2-(3-metyl-3H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-propionyl)-4-cykloheksylpiperidin-4-karboksylat

Etyl 4-cykloheksyl-1-((R)-3-(4-fluorfenyl)-2-{3-[2-(3-metyl-3H-imidazol-4-yl)etyl]-ureido}propionyl)piperidin-4-karboksylat

30 Etyl 4-cykloheksyl-1-((R)-3-(4-fluorfenyl)-2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-propionyl)piperidin-4-karboksylat

Etyl 4-cykloheksyl-1-((R)-3-(4-fluorfenyl)-2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]tioureido}propionyl)piperidin-4-karboksylat

Etyl 1-((R)-3-(4-klorfenyl)-2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]tioureido}propionyl)-4-cykloheksylpiperidin-4-karboksylat

5 Etyl 1-((R)-3-(4-klorfenyl)-2-{3-[2-(3-metyl-3H-imidazol-4-yl)etyl]tioureido}-propionyl)-4-cykloheksylpiperidin-4-karboksylat

1-(((R)-2-(4-cykloheksyl-4-propoksypiperidin-1-yl)-1-(4-fluorbenzyl)-2-oksoetyl)-3-[2-(1 H-imidazol-4-yl)etyl]urinstoff

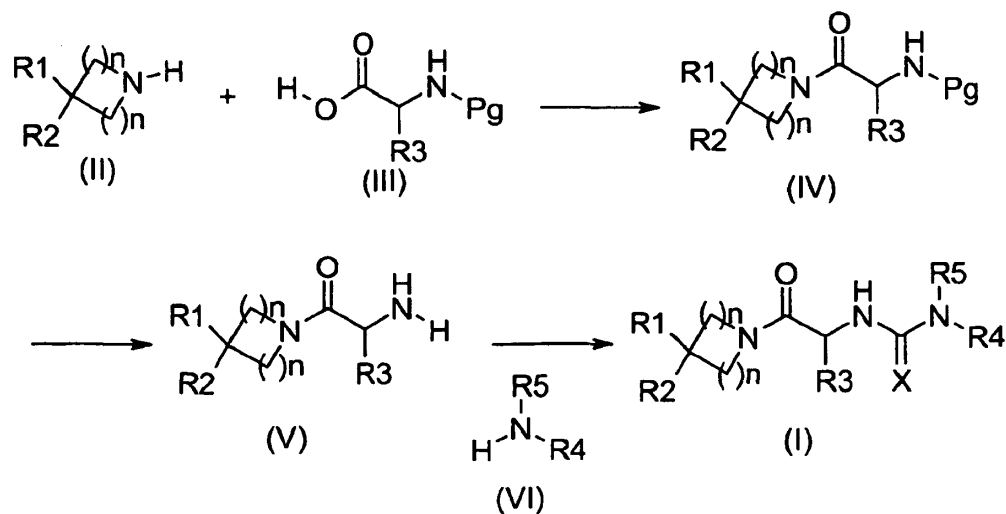
10 1-(((R)-1-(4-klorbenzyl)-2-(4-cykloheksyl-4-propoksypiperidin-1-yl)-2-oksoetyl)-3-[2-(1 H-imidazol-4-yl)etyl]urinstoff

og også de respektive salter og enantiomerer derav.

[0057] Forbindelsene med den generelle formel (I) blir fremstilt i henhold til det generelle reaksjonsskjemaet presentert i Figur 1.

15

[0058] Ved anvendelse av reaksjonsskjema 1 (figur 1):



20 **[0059]** I henhold til skjema 1, kan forbindelsene med formel (IV) fremstilles ved kobling mellom mellomproduktene med formel (II) og en aminosyre med formel (III) hvis amin funksjon er beskyttet med en beskyttelsesgruppe Pg (for eksempel en Boc, CBz eller Fmoc gruppe), under standard peptid koblings-betingelser (Han, S., Kim, Y. Tetrahedron, 2004, 60, 2447-2467; Albericio, F. Current Opinon in Chemical Biology, 2004, 8, 211-221; Humphrey, J., Chamberlin, R. Chem. Rev., 1997, 97, 2243-2266),
 25 ved anvendelse av, for eksempel; som koblingsmiddel 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-

etylkarbodiimid-hydroklorid, hydroksybenzotriazol eller TBTU og som base trietylamin eller diisopropyletylamin, i et løsningsmiddel så som diklormetan eller dimetylformamid.

5 **[0060]** Aminosyrene med den generelle formel (IV) er kommersielt tilgjengelige eller kan fremstilles via metoder beskrevet i litteraturen (Williams, R.M., Synthesis of optic aktiv α -amino acids, Pergamon Press, Oxford, 1989).

10 **[0061]** Forbindelsene med formel (V) blir oppnådd ved avbeskyttelse av aminfunksjonen av forbindelsene med formel (IV), via metoder valgt fra de kjent for fagfolk på området. De omfatter, bl.a. anvendelse av trifluoreddiksyre eller saltsyre i diklormetan eller etylacetat, for eksempel i tilfellet av en beskyttelse med en Boc-gruppe, hydrogenering med det passende metall i tetrahydrofuran eller metanol, for eksempel i tilfellet av en beskyttelse med en CBz gruppe og piperidin i acetonitril, for 15 eksempel i tilfellet av en beskyttelse med en Fmoc gruppe.

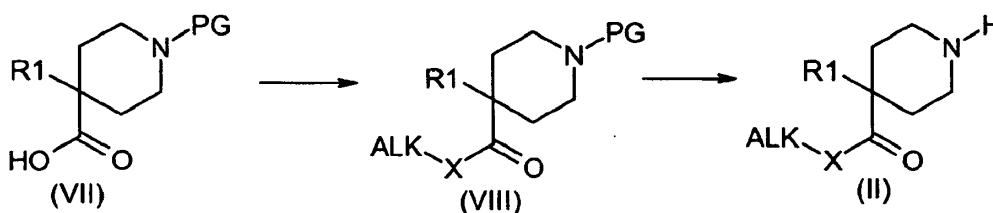
[0062] I et endelig trinn, kan forbindelsene med formel (I) fremstilles ved tilsetning av aminene med formel (VI) til isocyanater eller isotiocyanater oppnådd fra forbindelsene (V) i diklormetan eller dimetylformamid, for eksempel. Isocyanatene kan 20 fremstilles fra aminene (V) i nærvær av fosgen, difosgen eller trifosgen, for eksempel. Isotiocyanateter kan fremstilles fra aminene (V) i nærvær av tiofosgen (Nowick J.S. et al., JOC (1996) 3929-3934) eller bis(2-pyridyl) tionokarbonat (WO 2008/008 954), for eksempel. Forbindelsene med formel (I) kan også syntetiseres ved tilsetning av aminene med formel (VI) til aktiverte karbamater oppnådd fra aminene (V) i 25 diklormetan eller dimetylformamid, for eksempel. Betegnelsen "aktivert karbamat" betyr, for eksempel en para-nitrofenyl karbamatgruppe (Igarashi, T., Synlett (2007) 1436), som kan oppnås ved tilsetning av para-nitrofenylklorformiat til aminet (V) i nærvær av en base, som for eksempel kan være trietylamin i diklormetan eller dimetylformamid.

30 **[0063]** Forbindelsene med formel (II) er kommersielt tilgjengelige eller kan fremstilles i henhold til metodene beskrevet i litteraturen eller kjent for fagfolk på området, tilpasset som en funksjon av typen av substituentene R1 og R2. Skjemaene 1 til 9 nedenfor viser eksempler på fremstilling av forbindelsene med formel (II).

35 **[0064]** For eksempel når R2 inneholder en acyloksy eller karboksamid kjede, kan

fremstilling av forbindelsen (II, n, m = 2) utføres i henhold til skjema 1:

Skjema 1:



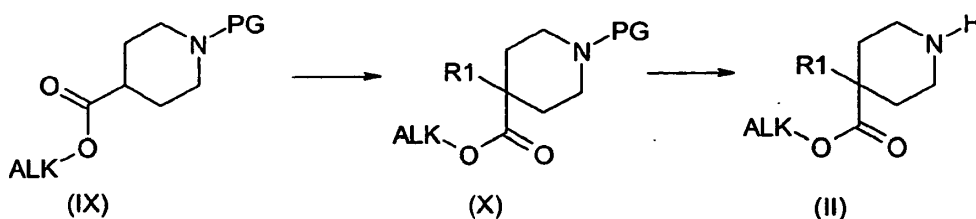
[0065] Forbindelsene med formel (VIII) blir oppnådd:

- når X er et oksygen, for eksempel ved forestring av karboksylsyrefunksjonen av forbindelsene (VII) ved anvendelse av metodene beskrevet i litteraturen, eller
- når X er en nitrogen, for eksempel ved tilsetning til et amin eller til et syreklorid oppnådd fra karboksylsyren (VII) ved anvendelse av metoder valgt fra de kjent for fagfolk på området. Det er spesielt mulig å anvende oksalyklorid eller tionylklorid i løsningsmidler så som diklormetan eller dimetylformamid.

[0066] Forbindelsene med formel (II) blir oppnådd ved avbeskyttelse av aminfunksjonen av forbindelsene med formel (VIII), via metoder valgt fra de kjent for fagfolk på området. De omfatter, bl.a. anvendelse av trifluoreddiksyre eller saltsyre i diklormetan eller etylacetat, for eksempel i tilfellet av en beskyttelse med en Boc-gruppe, hydrogenering med det passende metall i tetrahydrofuran eller metanol, for eksempel i tilfellet av en beskyttelse med en CBz gruppe og piperidin i acetonitril, for eksempel i tilfellet av en beskyttelse med en Fmoc gruppe.

[0067] For eksempel når R1 inneholder en alkyl, cykloalkyl eller cykloalkylalkylgruppe og R2 inneholder en acyloksykjede, kan fremstilling av forbindelsen (II, n, m = 2) utføres i henhold til skjema 2:

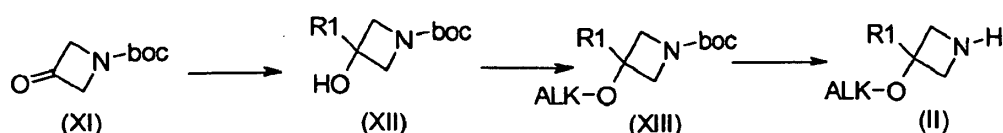
Skjema 2:



[0068] Innføring av gruppen R1 kan utføres, for eksempel ved alfa deprotonering av esterfunksjonen av forbindelse (IX) i nærvær av en base så som litium diisopropylamid eller litium heksametyldisilazid i løsningsmidler så som diklormetan eller tetrahydrofuran. Forbindelsene med formel (II) blir oppnådd ved avbeskyttelse av aminfunksjonen av forbindelsene med formel (X), via metoder valgt fra de kjent for fagfolk på området. De omfatter, bl.a. anvendelse av trifluoreddiksyre eller saltsyre i diklormetan eller etylacetat, for eksempel i tilfellet av en beskyttelse med en Boc-gruppe, hydrogenering med det passende metall i tetrahydrofuran eller metanol, for eksempel i tilfellet av en beskyttelse med en CBz gruppe.

[0069] For eksempel når R2 inneholder en alkoksy eller en alkoksykarbonylkjede, kan fremstilling av forbindelsen (II, n, m = 1) utføres i henhold til skjema 3:

Skjema 3:



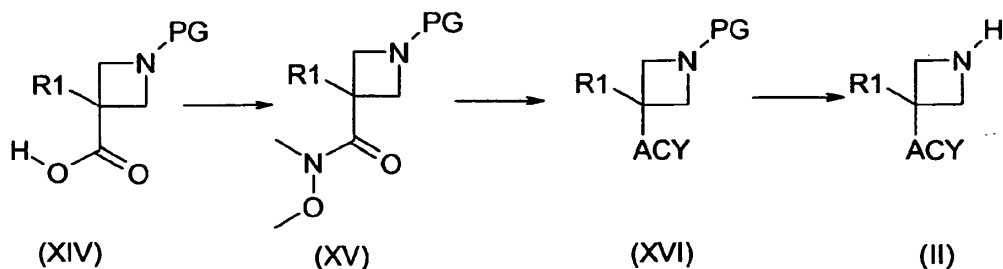
15

[0070] Forbindelsene med formel (XII) blir oppnådd, for eksempel ved tilsetning av et magnesium halogenid avledet fra R1 til N-Boc-azetidinon (XI) fulgt av alkylering eller acylering av tertær alkohol i henhold til metoder konvensjonelt beskrevet i litteraturen, som fører til forbindelsene (XIII). Forbindelsene med formel (II) blir oppnådd ved avbeskyttelse av aminfunksjonen av forbindelsene med formel (XIII), for eksempel i nærvær av trifluoreddiksyre eller saltsyre i diklormetan eller etylacetat.

20

[0071] For eksempel når R2 inneholder en acylgruppe, kan fremstilling av forbindelsen (II, n = m = 1) utføres i henhold til skjema 4:

Skjema 4:



25

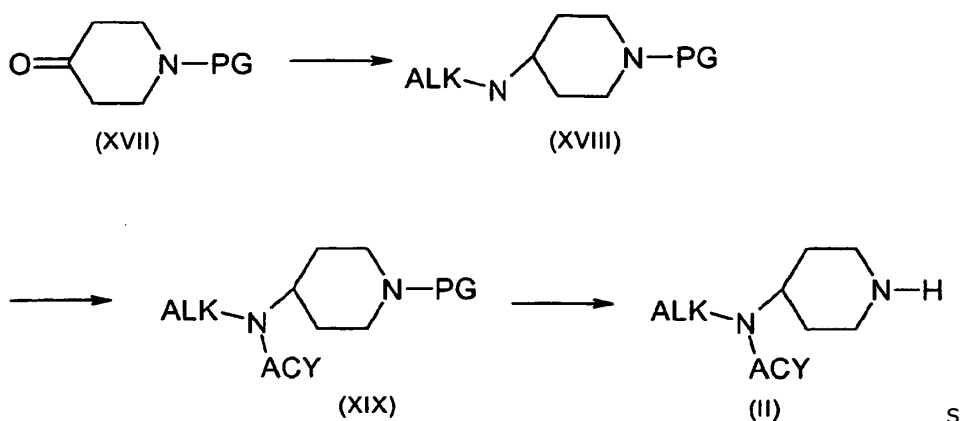
[0072] Forbindelsene med formel (XV) kan oppnås under peptid koblings-betingelser mellom forbindelser med en karboksylsyre (XIV) og Weinreb amin, ved anvendelse

av, for eksempel som koblingsmiddel, 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimid-hydroklorid, hydroksybenzotriazol eller TBTU og, som base, trietylamin eller diisopropyletylamin, i et løsningsmiddel så som diklormetan eller dimetylformamid. Forbindelsene med formel (XVI) blir oppnådd, for eksempel ved tilsetning av et magnesium halogenid avledet fra R1 til derivatet av Weinreb amidet (XV).

Forbindelsene med formel (II) blir oppnådd ved avbeskyttelse av aminfunksjonen av forbindelsene med formel (X), via metoder valgt fra de kjent for fagfolk på området. De omfatter, bl.a. anvendelse av trifluoreddiksyre eller saltsyre i diklormetan eller etylacetat, for eksempel i tilfellet av en avbeskyttelse med en Boc-gruppe, hydrogenering med det passende metall i tetrahydrofuran eller metanol, for eksempel i tilfellet av en beskyttelse med en CBz gruppe.

[0073] For eksempel når R2 inneholder et disubstituert amin, kan fremstilling av forbindelsen (II, $n = m = 2$) utføres i henhold til skjema 5:

Skjema 5:



15

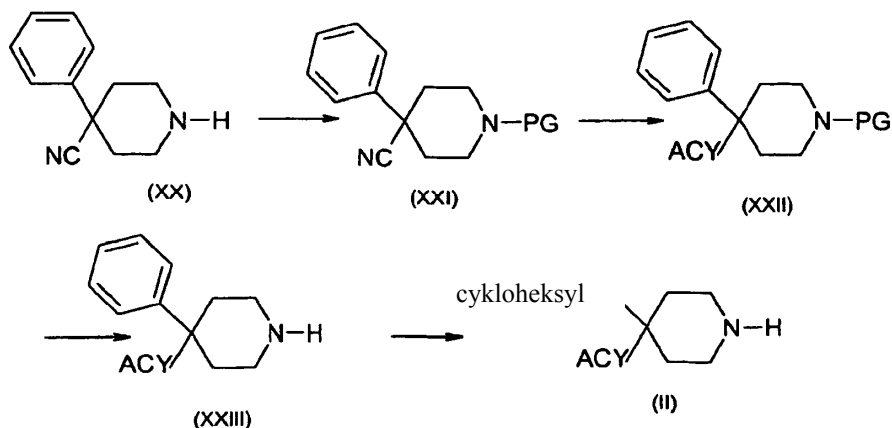
s

[0074] Forbindelsene med formel (XVIII) kan oppnås under reduktive amineringsbetingelser mellom det kommersielt tilgjengelig keton (XVII) og et amin i nærvær av natrium-borhydrid eller natriumcyanoborhydrid, for eksempel. De sekundære aminer (XVIII) kan deretter bli acylerte i nærvær av en base så som trietylamin og av et syreklorid, for eksempel, hvilket gir forbindelsene (XIX). Forbindelsene med formel (II) blir oppnådd ved avbeskyttelse av aminfunksjonen av forbindelsene med formel (XVIII), via metoder valgt fra de kjent for fagfolk på området. De omfatter, bl.a. anvendelse av trifluoreddiksyre eller saltsyre i diklormetan eller etylacetat, for eksempel i tilfellet av en beskyttelse med en Boc-gruppe, hydrogenering med det passende metall i tetrahydrofuran eller metanol, for eksempel i tilfellet av en beskyttelse med en CBz gruppe og av piperidin i acetonitril, for eksempel i tilfellet av en beskyttelse med en Fmoc gruppe.

25

[0075] For eksempel når R1 inneholder en cykloheksyl og R2 inneholder en acylgruppe, kan fremstilling av forbindelsen (II, $n = m = 2$) utføres i henhold til skjema 6:

Skjema 6:



5

[0076] Etter beskyttelse av kommersielt tilgjengelig amin (XX) med en tosylat gruppe, for eksempel ved omsetning av tosylklorid i nærvær av en base så som trietylamin i diklormetan, blir forbindelsene (XXI) oppnådd. Forbindelsene med formel (XXII) blir oppnådd, for eksempel ved tilsetning av en magnesium halogenid avledet fra en alkyl i toluen til nitrilfunksjonen av derivatene (XXI) fulgt av en hydrolyse i surt medium av mellomproduktet imin, som kan være saltsyre. Forbindelsene med formel (XXIII) blir oppnådd ved avbeskyttelse av aminfunksjonen i surt medium, som kan være svovelsyre i tilfellet av en tosylat gruppe. Forbindelsene (II) blir oppnådd, for eksempel ved hydrogenering av forbindelse (X) i nærvær av en katalysator, som kan være rhodium på alumina eller platinaoksid i dioksan, for eksempel.

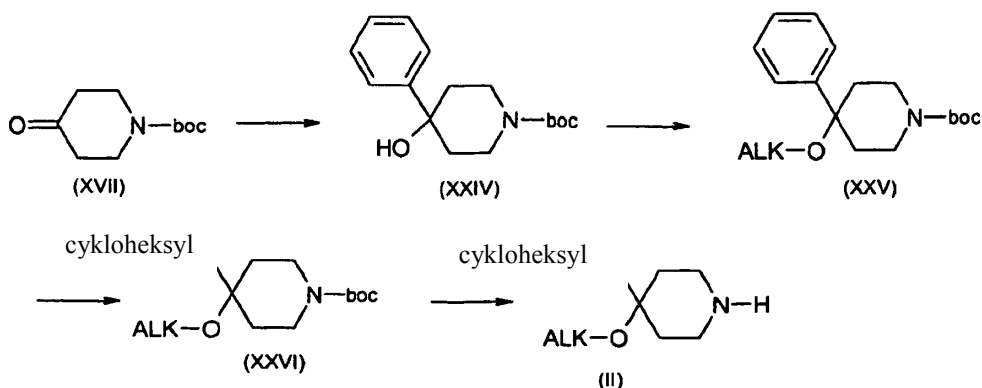
10

15

[0077] For eksempel når R1 inneholder en cykloheksyl og R2 inneholder en alkoksygruppe, kan fremstilling av forbindelsen (II, $n = m = 2$) utføres i henhold til

skjema 7:

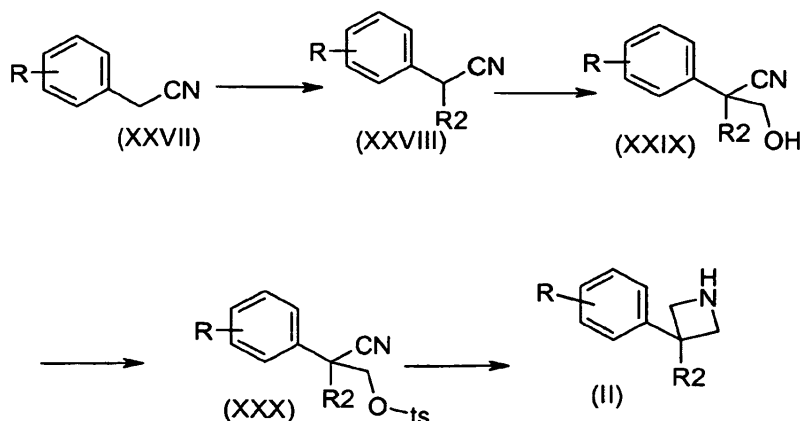
Skjema 7:



[0078] Forbindelsene med formel (XXIV) blir oppnådd, for eksempel ved tilsetning av en magnesium halogenid avledet fra en fenyl til det kommersielt tilgjengelige keton (XVII) fulgt av alkylering av tertiær alkohol i henhold til metoder konvensjonelt beskrevet i litteraturen, hvilket gir forbindelsene (XXV). Forbindelsene (XXVI) blir oppnådd, for eksempel ved hydrogenering av forbindelse (XXV) i nærvær av en katalysator, som kan være rhodium på alumina eller platinaoksid i dioksan, for eksempel. Forbindelsene med formel (II) blir oppnådd ved avbeskyttelse av aminfunksjonen av forbindelsene med formel (XXVI), for eksempel i nærvær av trifluoreddiksyre eller saltsyre i diklormetan eller etylacetat.

[0079] For eksempel når R1 er en arylgruppe og R2 inneholder en alkylkjede, kan fremstilling av forbindelsen (II, n = m = 1) utføres i henhold til skjema 8:

Skjema 8



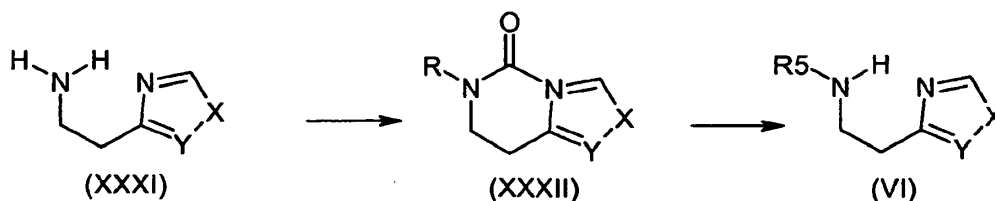
[0080] Forbindelsene med formel (XXVIII) kan oppnås, for eksempel ved tilsetning av en base, så som natriumhydrid, i nærvær av et halogenert derivat avledet fra R2 til

kommersielt tilgjengelige nitril derivater (XXVII). De primære alkoholene (XXIX) kan syntetiseres fra nitrilderivater (XXVIII) i nærvær av en base for eksempel natriumhydrid og paraformaldehyd. Den primære alkohol funksjonen av forbindelsene (XXIX) kan omdannes til sulfonat i nærvær av en base, som kan være trietylamin og av tosyklorid, for eksempel. Azetidinforbindelser (II) kan syntetiseres ved intramolekylær cyclisering mellom en amin funksjon oppnådd etter reduksjon av nitrilfunksjonen, for eksempel i nærvær av litium-aluminiumhydrid og tosylat funksjonen.

[0081] Forbindelsene med formel (VI) er kommersielt tilgjengelige eller kan fremstilles i henhold til metodene beskrevet i litteraturen eller kjent for fagfolk på området, tilpasset som en funksjon av typen av substituentene R4 og R5. Skjemaene 9 til 11 nedenfor viser eksempler på fremstilling av forbindelsene med formel (VI).

[0082] For eksempel når R5 er en alkylgruppe og R4 inneholder en heteroaralkylgruppe, kan fremstilling av forbindelse (VI) utføres, for eksempel ved å følge en protokoll beskrevet i litteraturen (Durant G.J., Emmet J.C., Ganellin C.R., Roe EN.M., (1973) Br. Pat. 1 341 375) som beskrevet i skjema 9:

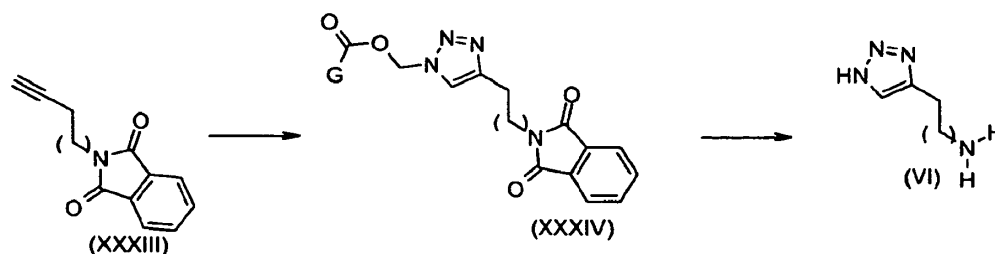
Skjema 9:



20

[0083] For eksempel når R4 inneholder en 1,2,3-triazol heterocyklisk gruppe, kan fremstilling av forbindelse (VI) utføres i henhold til skjema 10:

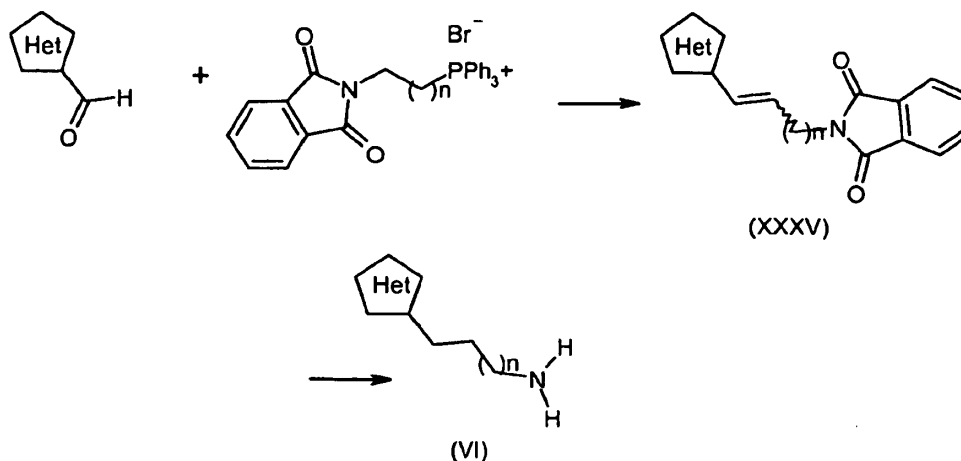
Skjema 10:



[0084] Forbindelsene med formel (XXXIV) kan fremstilles via metoder beskrevet i litteraturen (Loren J. C., Synlett, 2005, 2847-2850) fulgt av spaltning i basisk medium i nærvær, av for eksempel natriumhydroksid, hvilket gir forbindelsene (VI).

[0085] For eksempel når R4 inneholder en heteroaralkyl, kan fremstilling av forbindelse (VI) utføres i henhold til skjema 11:

Skjema 11



5

[0086] Forbindelsene med formel (VI) kan fremstilles via metoder beskrevet i litteraturen (Wolin R., BOMCL, 1998, 2157) via en Wittig reaksjon mellom aldehyder substituert med heteroaryler og kommersielt tilgjengelige yliden for å danne alkener (XXXV) fulgt av en hydrogenering av dobbeltbinding og hydrazinolyse av ftalimid for å danne forbindelsene (VI).

10

[0087] Ifølge foreliggende oppfinnelse, er forbindelsene med den generelle formel (I) som er spesielt foretrukket de hvor:

15

R1 representerer et hydrogenatom, en aryl, en substituert aryl, en alkyl, en cykloalkyl eller en cykloalkylalkyl,

R2 representerer et hydrogenatom, en lavere alkyl, en substituert lavere alkyl, en høyere alkyl, en substituert høyere alkyl, en cykloalkyl, en cykloalkylalkyl, en lavere alkoksy, en substituert lavere alkoksy, en høyere alkoksy, en substituert høyere alkoksy, en cykloalkylalkoksy, en acyloksy, en acyl, en alkoksykarbonyl, en karboksamid eller en cyano,

20

R3 representerer en aralkyl eller en substituert aralkyl,

R4 representerer en heteroaralkyl eller en substituert heteroaralkyl,

R5 representerer et hydrogenatom,

X representerer et oksygenatom eller et svovelatom,

n, m kan være lik 1 eller 2; og også de tilsvarende salter og enantiomerer.

[0088] Blant forbindelsene med den generelle formel (I) som faller innen

5 sammenheng i foreliggende oppfinnelse, kan spesielt de følgende angis:

1-(((S)-2-(4-butyryl-4-fenylpiperidin-1-yl)-1-(4-metoksybenzyl)-2-oksoetyl)-3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]urinstoff

1-[2-(4-cyano-4-fenylpiperidin-1-yl)-1-(4-metoksybenzyl)-2-oksoetyl]-3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]urinstoff

10 1-[2-(1H-Imidazol-4-yl)etyl]-3-[1-(4-metoksybenzyl)-2-okso-2-(4-fenylpiperidin-1-yl)etyl]urinstoff

Etyl 4-cykloheksyl-1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-(4-metoksyfenyl)-propionyl]piperidin-4-karboksylat

15 Etyl 1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-(4-metoksyfenyl)propionyl]-piperidin-4-karboksylat

1-[2-(1H-Imidazol-4-yl)etyl]-3-{1-(4-metoksybenzyl)-2-[4-(2-metoksyfenyl)-piperidin-1-yl]-2-oksoetyl}urinstoff

1-[2-(3-butoksy-3-fenylazetidin-1-yl)-1-(4-metoksybenzyl)-2-oksoetyl]-3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]urinstoff

20 Metyl 4-cykloheksyl-1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-(4-metoksyfenyl)-propionyl]piperidin-4-karboksylamid

1-[2-(3-cykloheksanekarbonylazetidin-1-yl)-1-(4-metoksybenzyl)-2-oksoetyl]-3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]urinstoff

25 Etyl 4-cykloheksyl-1-[2-{3-etyl-3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-(4-metoksyfenyl)propionyl]piperidin-4-karboksylat

Etyl 4-cykloheksyl-1-(2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-fenylpropionyl)-piperidin-4-karboksylat

1-[2-(4-butyryl-4-cykloheksylpiperidin-1-yl)-1-(4-metoksybenzyl)-2-oksoetyl]-3-[2-(3H-imidazol-4-yl)etyl]urinstoff

1-[2-(4-butoksy-4-cykloheksylpiperidin-1-yl)-1-(4-metoksybenzyl)-2-oksoetyl]-3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]urinstoff

Etyl 4-cykloheksyl-1-(2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-2-fenylacetyl)-piperidin-4-karboksylat

5 Metyl 4-cykloheksyl-1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-(4-metoksyfenyl)-propionyl]piperidin-4-karboksylat

1-[2-(4-cykloheksyl-4-etoksy-piperidin-1-yl)-1-(4-metoksybenzyl)-2-oksoetyl]-3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]urinstoff

10 1-[2-(4-acetyl-4-cykloheksylpiperidin-1-yl)-1-(4-metoksybenzyl)-2-oksoetyl]-3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]urinstoff

Metyl 4-cykloheksyl-1-(2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-2-fenylacetyl)-piperidin-4-karboksylat

Etyl 4-etyl-1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-(4-metoksyfenyl)-propionyl]piperidin-4-karboksylat

15 1-[2-(4-cykloheksyl-4-propoksy-piperidin-1-yl)-1-(4-metoksybenzyl)-2-oksoetyl]-3-[2-(1 H-imidazol-4-yl)etyl]urinstoff

1-[2-(1H-Imidazol-4-yl)etyl]-3-{1-(4-metoksybenzyl)-2-[3-(2-metylcykloheksyl)-3-propoksyazetidin-1-yl]-2-oksoetyl}urinstoff

20 Propyl 4-cykloheksyl-1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-(4-metoksyfenyl)-propionyl]piperidin-4-karboksylat

1-[2-(1 H-Imidazol-4-yl)etyl]-3-[1-(4-metoksybenzyl)-2-okso-2-(3-pentyl-3-fenylazetidin-1-yl)etyl]urinstoff

Etyl 1-((R)-3-(4-klorfenyl)-2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}propionyl)-4-cykloheksylpiperidin-4-karboksylat

25 Etyl 1-((S)-3-(4-klorfenyl)-2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}propionyl)-4-cykloheksylpiperidin-4-karboksylat

1-[2-(4-cykloheksyl-4-propionylpiperidin-1-yl)-1-(4-metoksybenzyl)-2-oksoetyl]-3-[2-(1 H-imidazol-4-yl)etyl]urinstoff

30 1-[2-(4-cykloheksyl-4-propionylpiperidin-1-yl)-1-(4-metoksybenzyl)-2-oksoetyl]-3-(1H-imidazol-4-ylmetyl)urinstoff

Etyl 4-cykloheksyl-1-[(R)-2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-(4-metoksyfenyl)-propionyl]piperidin-4-karboksylat

Etyl 4-cyklopropylmetyl-1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-(4-metoksy-fenyl)propionyl]piperidin-4-karboksylat

5 Propyl 4-cykloheksyl-1-(2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-fenylpropionyl)-piperidin-4-karboksylat

Etyl 4-cyklopentyl-1-(2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-fenylpropionyl)-piperidin-4-karboksylat

10 Etyl 4-cyklopentyl-1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-(4-metoksyfenyl)-propionyl]piperidin-4-karboksylat

Etyl 4-cykloheksyl-1-[(S)-2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-(4-metoksyfenyl)-propionyl]piperidin-4-karboksylat

1-(((R)-2-(4-butyryl-4-cykloheksyl)piperidin-1-yl)-1-(4-metoksybenzyl)-2-oksoetyl]-3-[2-(1 H-imidazol-4-yl)etyl]urinstoff

15 1-(((R)-2-(4-butyryl-4-cykloheksyl)piperidin-1-yl)-1-(4-fluorbenzyl)-2-oksoetyl]-3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]urinstoff

1-(((R)-1-benzyl-2-(4-butyryl-4-cykloheksyl)piperidin-1-yl)-2-oksoetyl]-3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]urinstoff

20 1-(((R)-2-(4-butyryl-4-cykloheksyl)piperidin-1-yl)-1-(4-metoksybenzyl)-2-oksoetyl]-3-[2-(3-metyl-3H-imidazol-4-yl)etyl]urinstoff

1-(((R)-2-(4-butyryl-4-cykloheksyl)piperidin-1-yl)-1-(4-klorbenzyl)-2-oksoetyl]-3-[2-(1 H-imidazol-4-yl)etyl]urinstoff

Etyl 4-cykloheksyl-1-((R)-3-(3,4-diklorfenyl)-2-{3-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]-ureido}propionyl)piperidin-4-karboksylat

25 Etyl 4-cykloheksyl-1-((R)-3-(4-metoksyfenyl)-2-{3-[2-(3-metyl-3H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}propionyl)piperidin-4-karboksylat

Etyl 4-cykloheksyl-1-[(R)-2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]tioureido}-3-(4-metoksyfenyl)propionyl]piperidin-4-karboksylat

og også de respektive salter og enantiomerer derav.

[0089] Ifølge foreliggende oppfinnelse, er forbindelsene med den generelle formel (I) som er spesielt foretrukket de følgende:

R1 representerer en cykloalkyl eller en cykloalkylalkyl,

5 R2 representerer en lavere alkoksy, en cykloalkylalkoksy, en acyl, en alkoksykarbonyl eller en cyano,

R3 representerer en aralkyl eller en substituert aralkyl,

R4 representerer en heteroaralkyl eller en substituert heteroaralkyl,

R5 representerer et hydrogenatom,

10 X representerer et oksygenatom eller et svovelatom,

n, m er lik 2; og også de tilsvarende salter og enantiomerer.

[0090] De foretrukne forbindelser er:

15 Etyl 4-cykloheksyl-1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-(4-metoksyfenyl)-propionyl]piperidin-4-karboksylat

Etyl 4-cykloheksyl-1-(2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-fenylpropionyl)-piperidin-4-karboksylat

20 1-[2-(4-butyryl-4-cykloheksylpiperidin-1-yl)-1-(4-metoksybenzyl)-2-oksoetyl]-3-[2-(3H-imidazol-4-yl)etyl]urinstoff

1-[2-(4-butoksy-4-cykloheksylpiperidin-1-yl)-1-(4-metoksybenzyl)-2-oksoetyl]-3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]urinstoff

Metyl 4-cykloheksyl-1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-(4-metoksyfenyl)-propionyl]piperidin-4-karboksylat

25 1-[2-(4-cykloheksyl-4-etoksy-piperidin-1-yl)-1-(4-metoksybenzyl)-2-oksoetyl]-3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]urinstoff

1-[2-(4-acetyl-4-cykloheksylpiperidin-1-yl)-1-(4-metoksybenzyl)-2-oksoetyl]-3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]urinstoff

30 Etyl 4-etyl-1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-(4-metoksyfenyl)-propionyl]piperidin-4-karboksylat

1-[2-(4-cykloheksyl-4-propoksypiperidin-1-yl)-1-(4-metoksybenzyl)-2-oksoetyl]-3-[2-(1 H-imidazol-4-yl)etyl]urinstoff

Propyl 4-cykloheksyl-1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-(4-metoksyfenyl)-propionyl]piperidin-4-karboksylat

5 Etyl 1-((R)-3-(4-klorfenyl)-2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}propionyl)-4-cykloheksylpiperidin-4-karboksylat

1-[2-(4-cykloheksyl-4-propionylpiperidin-1-yl)-1-(4-metoksybenzyl)-2-oksoetyl]-3-[2-(1 H-imidazol-4-yl)etyl]urinstoff

10 1-[2-(4-cykloheksyl-4-propionylpiperidin-1-yl)-1-(4-metoksybenzyl)-2-oksoetyl]-3-(1H-imidazol-4-ylmetyl)urinstoff

Etyl 4-cykloheksyl-1-[(R)-2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-(4-metoksyfenyl)-propionyl]piperidin-4-karboksylat

Etyl 4-cyklopropylmetyl-1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-(4-metoksyfenyl)propionyl]piperidin-4-karboksylat

15 Propyl 4-cykloheksyl-1-(2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-fenylpropionyl)-piperidin-4-karboksylat

Etyl 4-cyklopentyl-1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-(4-metoksyfenyl)-propionyl]piperidin-4-karboksylat

20 Etyl 4-cykloheksyl-1-[(S)-2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-(4-metoksyfenyl)-propionyl]piperidin-4-karboksylat

1-(((R)-2-(4-butyryl-4-cykloheksylpiperidin-1-yl)-1-(4-metoksybenzyl)-2-oksoetyl)-3-[2-(1 H-imidazol-4-yl)etyl]urinstoff

1-(((R)-2-(4-butyryl-4-cykloheksylpiperidin-1-yl)-1-(4-fluorbenzyl)-2-oksoetyl)-3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]urinstoff

25 1-(((R)-1-benzyl-2-(4-butyryl-4-cykloheksylpiperidin-1-yl)-2-oksoetyl)-3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]urinstoff

1-(((R)-2-(4-butyryl-4-cykloheksylpiperidin-1-yl)-1(4-metoksybenzyl)-2-oksoetyl)-3-[2-(3-metyl-3H-imidazol-4-yl)etyl]urinstoff

30 1-(((R)-2-(4-butyryl-4-cykloheksylpiperidin-1-yl)-1-(4-metoksybenzyl)-2-oksoetyl)-3-[2-(1 H-[1,2,3]triazol-4-yl)etyl]urinstoff

1-(((R)-2-(4-butyryl-4-cykloheksyl)piperidin-1-yl)-1-(4-klorbenzyl)-2-oksoetyl)-
3-[2-(1 H-imidazol-4-yl)etyl]urinstoff

Etyl 4-cykloheksyl-1-((R)-3-(3,4-diklorfenyl)-2-{3-[3-(1H-imidazol-4-
yl)propyl]-ureido}propionyl)piperidin-4-karboksylat

5 Etyl 4-cykloheksyl-1-((R)-3-(4-metoksyfenyl)-2-{3-[2-(3-metyl-3H-imidazol-4-
yl)etyl]ureido}propionyl)piperidin-4-karboksylat

Etyl 4-cykloheksyl-1-[(R)-2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]tioureido}-3-(4-
metoksyfenyl)propionyl]piperidin-4-karboksylat

og også de respektive salter og enantiomerer derav.

10

[0091] Ifølge foreliggende oppfinnelse, forbindelsene med den generelle formel (I)
som er spesielt foretrukket er de hvor:

R1 representerer en cykloalkyl,

R2 representerer en lavere alkoksy, en acyl eller en alkoksykarbonyl,

15 R3 representerer en aralkyl eller en substituert aralkyl,

R4 representerer en heteroaralkyl,

R5 representerer et hydrogenatom,

X representerer et oksygenatom eller et svovelatom,

n, m er lik 2; og også de tilsvarende salter og enantiomerer.

20

[0092] Forbindelsene som er spesielt foretrukket er:

Etyl 4-cykloheksyl-1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-(4-
metoksyfenyl)-propionyl]piperidin-4-karboksylat

25 Etyl 4-cykloheksyl-1-(2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-
fenylpropionyl)-piperidin-4-karboksylat

1-[2-(4-butyryl-4-cykloheksyl)piperidin-1-yl)-1-(4-metoksybenzyl)-2-oksoetyl]-
3-[2-(3H-imidazol-4-yl)etyl]urinstoff

30

1-[2-(4-butoksy-4-cykloheksyl)piperidin-1-yl)-1-(4-metoksybenzyl)-2-
oksoetyl]-3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]urinstoff

Metyl 4-cykloheksyl-1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-(4-metoksyfenyl)-propionyl]piperidin-4-karboksylat

1-[2-(4-cykloheksyl-4-etoksypiperidin-1-yl)-1-(4-metoksybenzyl)-2-oksoetyl]-3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]urinstoff

5 1-[2-(4-acetyl-4-cykloheksylpiperidin-1-yl)-1-(4-metoksybenzyl)-2-oksoetyl]-3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]urinstoff

1-[2-(4-cykloheksyl-4-propoksypiperidin-1-yl)-1-(4-metoksybenzyl)-2-oksoetyl]-3-[2-(1 H-imidazol-4-yl)etyl]urinstoff

10 Propyl 4-cykloheksyl-1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-(4-metoksyfenyl)-propionyl]piperidin-4-karboksylat

Etyl 1-((R)-3-(4-klorfenyl)-2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}propionyl)-4-cykloheksylpiperidin-4-karboksylat

1-[2-(4-cykloheksyl-4-propionylpiperidin-1-yl)-1-(4-metoksybenzyl)-2-oksoetyl]-3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]urinstoff

15 Etyl 4-cykloheksyl-1-[(R)-2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-(4-metoksyfenyl)-propionyl]piperidin-4-karboksylat

Propyl 4-cykloheksyl-1-(2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-fenylpropionyl)-piperidin-4-karboksylat

20 Etyl 4-cyklopentyl-1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-(4-metoksyfenyl)-propionyl]piperidin-4-karboksylat

Etyl 4-cykloheksyl-1-[(S)-2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-(4-metoksyfenyl)-propionyl]piperidin-4-karboksylat

1-(((R)-2-(4-butyryl-4-cykloheksylpiperidin-1-yl)-1-(4-metoksybenzyl)-2-oksoetyl)-3-[2-(1 H-imidazol-4-yl)etyl]urinstoff

25 1-(((R)-2-(4-butyryl-4-cykloheksylpiperidin-1-yl)-1-(4-fluorbenzyl)-2-oksoetyl)-3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]urinstoff

1-(((R)-1-benzyl-2-(4-butyryl-4-cykloheksylpiperidin-1-yl)-2-oksoetyl)-3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]urinstoff

30 1-(((R)-2-(4-butyryl-4-cykloheksylpiperidin-1-yl)-1-(4-metoksybenzyl)-2-oksoetyl)-3-[2-(3-metyl-3H-imidazol-4-yl)etyl]urinstoff

1-(((R)-2-4-butyryl-4-cykloheksylpiperidin-1-yl)-1-(4-klorbenzyl)-2-oksoetyl)-
3-[2-(1 H-imidazol-4-yl)etyl]urinstoff

Etyl 4-cykloheksyl-1-((R)-3-(4-metoksyfenyl)-2-{3-[2-(3-metyl-3H-imidazol-4-
yl)etyl]ureido}propionyl)piperidin-4-karboksylat

5 Etyl 4-cykloheksyl-1-[(R)-2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]tioureido}-3-(4-
metoksyfenyl)propionyl]piperidin-4-karboksylat

og også de respektive salter og enantiomerer derav.

[0093] Ifølge foreliggende oppfinnelse, er forbindelsene med den generelle formel
10 (I) som er spesielt foretrukket de hvor:

R1 representerer en cykloalkyl,

R2 representerer en acyl eller en alkoksykarbonyl,

R3 representerer en aralkyl eller en substituert aralkyl,

R4 representerer en substituert eller usubstituert imidazol,

15 R5 representerer et hydrogenatom,

X representerer et oksygenatom eller et svovelatom,

n, m er lik 2; og også de tilsvarende salter og enantiomerer.

[0094] Forbindelsene som er spesielt foretrukket er:

20 Etyl 4-cykloheksyl-1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-(4-
metoksyfenyl)-propionyl]piperidin-4-karboksylat

Etyl 4-cykloheksyl-1-(2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-
fenylpropionyl)-piperidin-4-karboksylat

25 1-[2-(4-butyryl-4-cykloheksylpiperidin-1-yl)-1-(4-metoksybenzyl)-2-oksoetyl]-
3-[2-(3H-imidazol-4-yl)etyl]urinstoff

Metyl 4-cykloheksyl-1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-(4-
metoksyfenyl)-propionyl]piperidin-4-karboksylat

1-[2-(4-acetyl-4-cykloheksylpiperidin-1-yl)-1-(4-metoksybenzyl)-2-oksoetyl]-
3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]urinstoff

Propyl 4-cykloheksyl-1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-(4-metoksyfenyl)-propionyl]piperidin-4-karboksylat

Etyl 1-((R)-3-(4-klorfenyl)-2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}propionyl)-4-cykloheksylpiperidin-4-karboksylat

5 1-[2-(4-cykloheksyl-4-propionylpiperidin-1-yl)-1-(4-metoksybenzyl)-2-oksoetyl]-3-[2-(1 H-imidazol-4-yl)etyl]urinstoff

Etyl 4-cykloheksyl-1-[(R)-2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-(4-metoksyfenyl)-propionyl]piperidin-4-karboksylat

10 Propyl 4-cykloheksyl-1-(2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-fenylpropionyl)-piperidin-4-karboksylat

1-(((R)-2-(4-butyryl-4-cykloheksylpiperidin-1-yl)-1-(4-metoksybenzyl)-2-oksoetyl)-3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]urinstoff

1-(((R)-2-(4-butyryl-4-cykloheksylpiperidin-1-yl)-1-(4-fluorbenzyl)-2-oksoetyl)-3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]urinstoff

15 1-(((R)-1-benzyl-2-(4-butyryl-4-cykloheksylpiperidin-1-yl)-2-oksoetyl)-3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]urinstoff

1-(((R)-2-(4-butyryl-4-cykloheksylpiperidin-1-yl)-1-(4-klorbenzyl)-2-oksoetyl)-3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]urinstoff

20 Etyl 4-cykloheksyl-1-((R)-3-(4-metoksyfenyl)-2-{3-[2-(3-metyl-3H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}propionyl)piperidin-4-carboksylat

Etyl 4-cykloheksyl-1-[(R)-2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]tioureido}-3-(4-metoksyfenyl)propionyl]piperidin-4-karboksylat

og også de respektive salter og enantiomerer derav.

25 **[0095]** Forbindelsene ifølge oppfinnelsen har modulerende egenskaper på melanokortin reseptorer. Uttrykket "modulerende egenskaper på melanokortin reseptorer" betyr agonist eller antagonist egenskaper på melanokortin reseptorer. Denne aktivitet på MCR reseptorer blir målt i en transaktiveringstest og kvantifisert ved 50% effektiv konsentrasjon (EC 50), som beskrevet i Eksempel 10.

30

[0096] Fortrinnsvis, er forbindelsene minst modulatorer av MCR reseptorer og har egenskaper egnet for topisk administrering, dvs. de har en halveringstid på mindre

enn eller lik 10 minutter i humane mikrosomer, de har en log D ved pH 6,5 som er større enn eller lik 3 og de er aktive topisk i *in vivo* modeller.

5 **[0097]** Fordelaktig, har forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse en 50% effektiv konsentrasjon (EC50) med hensyn til MC1 reseptoren på mindre enn eller lik 10 μM og mer spesielt mindre enn eller lik 1 μM .

10 **[0098]** Oppfinnelsen er således rettet mot anvendelse av minst én forbindelse med den generelle formel (I) som definert ovenfor for fremstilling av et farmasøytisk eller kosmetisk preparat hvor nevnte forbindelse har modulerende aktivitet på én eller flere melanokortin reseptorer og spesielt på undertyper 1, 3, 4 og 5.

15 **[0099]** I én spesiell modus ifølge oppfinnelsen, har visse forbindelser med formel (I) i foreliggende oppfinnelse aktivitet på MC1R reseptoren og er spesielt anvendelige for behandling av pigmentære lidelser og inflammatorisk og immunlidelser. Visse forbindelser ifølge oppfinnelsen har aktivitet på MC4R reseptoren og er spesielt anvendelige for behandling av spise adferd og metabolisme lidelser og også neurodegenerative lidelser.

20 **[0100]** Oppfinnelsen angår også en terapeutisk eller kosmetisk behandlingsmetode, omfattende administrering av et farmasøytisk eller kosmetisk preparat omfattende nevnte forbindelse, som modulator av én eller flere melanokortin reseptorer og spesielt av undertypene 1, 3, 4 og 5. I én spesiell modus, angår oppfinnelsen også en terapeutisk eller kosmetisk metode, omfattende administrering av et farmasøytisk eller kosmetisk preparat omfattende nevnte forbindelse, for behandling av pigmentære lidelser og inflammatorisk og immunlidelser. I én spesiell modus ifølge oppfinnelsen, er forbindelsene modulatorer av undertype 1 og har egenskaper egnet til topisk administrering.

30 **[0101]** Oppfinnelsen angår også anvendelse av en forbindelse med den generelle formel (I) som definert ovenfor og også til de tilsvarende salter og enantiomerer derav, for fremstilling av et medikament for behandling av lidelser forbundet med en dysfunksjon av MC1 R reseptoren.

35 **[0102]** Til slutt, forbindelsene anvendt ifølge oppfinnelsen er spesielt egnet for behandling av og/eller forhindring av lidelser og/eller sykdommer så som inflammatoriske sykdommer:

- i fordøyelsesapparatet, spesielt omfattende tarmen (og spesielt kolon i tilfellet av irritert tarm syndrom, ulcero-hemorragisk rectokolitt eller Crohn's sykdom); pankreatitt, hepatitt (akutt og kronisk), inflammatoriske blære patologier og gastritt;
- 5 • i locomotorapparatet, omfattende revmatoid artritt, osteoartritt, osteoporose, traumatisk artritt, etter infeksjon artritt, muskulær degenerasjon og dermatomyositt;
- i urogenital apparatet og spesielt glomerulonefritt;
- i hjerte- apparatet og spesielt pericarditt og myokarditt og sykdommer
10 omfattende de hvor inflammasjon er en underliggende faktor. Disse sykdommer omfatter, men er ikke begrenset til, aterosklerose, transplantat aterosklerose, perifere vaskulære sykdommer, inflammatoriske vaskulære sykdommer, intermitterende claudication eller limping, restenose, strokes, transitorisk ischemisk anfall, myokardial ischemi og myokardialt infarkt. Disse
15 forbindelser kan også anvendes for behandling av hypertensjon, hyperlipidemi, koronar sykdommer, ustabil angina (eller angina pectoris), trombose, blodplateaggregering fremkalt av trombin og/eller konsekvenser av trombose og/eller av dannelsen av aterom plaques;
- i respiratorisk og ORL apparat, spesielt omfattende astma, akutt
20 åndenødssyndrom, høyfeber, allergisk rhinitt og kronisk obstruktiv lungesykdom. Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan også anvendes for behandling av allergier;
- i sentralnervesystemet og spesielt Alzheimer's sykdom og hvilke som helst andre former av demens, Parkinson's sykdom, Creutzfeldt-Jakob sykdom,
25 multippel sklerose og meningitt;
- i huden og spesielt urtikaria, sklerodermi, kontakt-dermatitt, atopisk dermatitt, psoriasis, ichthyosis, acne og andre former for follikulitt, rosacea og alopeci;
- også immune sykdommer og spesielt lupus erythematosus, thyroid complaints, autoimmune sykdommer i binyrekjertlene og autoimmune gastritt, vitiligo og
30 alopeci areata;
- inflammasjoner ledsagende bakterielle, virale eller soppinfeksjoner, spesielt tuberkulose, septicemi, feber, HIV, uavhengig av lokasjonen av infeksjonen, herpes, cytomegalovirus og hepatitis EN, B og C;

- transplantat eller transplantatavvisninger, så som av nyren, lever, hjerte, lunge, bukspyttkjertel, benmarg, cornea, tarm eller hud (hud allograft, homograft eller heterograft, etc).

5 **[0103]** Videre, disse forbindelser kan anvendes for behandling av smerte, uavhengig av dens opprinnelse: post-operative smerte, neuromuscular smerte, hodepiner, kreft-relatert smerte, dental smerte, osteoarticular smerte.

10 **[0104]** Disse forbindelser kan anvendes for å modulere pigmentering og, som et resultat, for:

- behandling av sykdommer med pigmenteringslidelser og spesielt godartet dermatose så som vitiligo, albinisme, melasma, lentigo, ephelider, melanocytic naevus og alle post-inflammatoriske pigmenteringer; og også pigmenterte tumorer så som melanomer og deres lokal (permeasjonsmolekyler), regional eller systemisk metastaser;
 - antisol beskyttelse for formålet av forhindring:
 - de skadelige effekter av sollys, så som aktinisk erytem, hud-aldring, hudkreft (spinocellulær, basocellulær og melanom) og spesielt sykdommer som akselererer dens forekomst (xeroderma pigmentosum, basocellulær naevus syndrom og familial melanom);
 - fotodermatose forårsaket av eksogene fotosensibiliseringsmidler og spesielt de forårsaket av kontakt fotosensibiliseringsmidler (for eksempel furokumariner, halogenerte salicylanilider og derivater og lokale sulfamider og derivater) eller de forårsaket av systemiske fotosensibiliseringsmidler (for eksempel psoralener, tetracykliner, sulfamider, fenotiaziner, nalidixinsyre og tricykliske antidepressiva);
 - bouts av dermatose med fotosensitivitet og spesielt
 - lys-påvirket (aggravated) dermatoser (for eksempel lupus erythematosus, tilbakevendende herpes, medfødt poikilodermal eller telangiectatiske tilstander med fotosensitivitet (Bloom's syndrom, Cockayne's syndrom eller Rothmund-Thomson syndrom), aktinisk lichen planus, aktinisk granulom, overflatisk disseminert aktinisk porokeratosis, acne rosacea, ungdoms acne, bullous dermatose, Darier's sykdom, lymfom cutis, psoriasis, atopisk dermatitt, kontakt eksem,

follikulær mucinosis, erytem multiforme, fiksert medikament erupsjon, hud-lymfocytom, reticulær erythematøs mucinosis og melasma);

- 5 ○ dermatose med fotosensitivitet fra mangel på beskyttende system med anomalier av melanin dannelse eller fordeling (for eksempel oculocutan albinisme, fenyلكetonuria, hypopituitarisme, vitiligo og piebaldisme) med mangel på DNA reparasjonssystemer (for eksempel xeroderma pigmentosum og Cockayne's syndrom),
- 10 ○ dermatose med fotosensitivitet via metabolske anomalier, for eksempel hud-porfyri (for eksempel tardiv hud-porfyri, blandet porfyri, erytropoietisk protoporporfyri, medfødt erytropoietisk porfyri (Günther's sykdom) og erytropoietisk coproporporfyri), pellagra eller pellagroid erytem (for eksempel pellagra, pellagroid erytem og tryptofan metabolisme lidelser);
- 15 ○ bouts av idiopatisk fotodermatose og spesielt PMLE (polymorf lys erupsjon), godartet sommer lys erupsjon, aktinisk prurigo, vedvarende fotosensibiliseringer (aktinisk reticuloid, remanent fotosensibiliseringer og fotosensitive eksem), solar urtikaria, hydroa vacciniform, juvenile spring erupsjon og solar pruritus);
- 20 • modifikasjon av farge på huden eller hodehår og kroppshår og spesielt ved bruning av huden med økende melaninsyntese eller bleking derav påvirker melaninsyntesen, men også ved forhindring av bleking eller grått hodehår eller kroppshår (for eksempel canitier og piebaldisme);
- modifikasjon av farge på hodehår og kroppshår i kosmetiske indikasjoner.
- 25 **[0105]** Disse forbindelser kan være anvendelige for modifikasjon av talg-funksjonen for:

 - behandling av hyperseborrhoea klager og spesielt acne, seborrhoeisk dermatitt, fet hud og fett hår, hyperseborrhoe i Parkinson's sykdom og epilepsi og hyperandrogenisme;
 - 30 • behandling av lidelser med reduksjon av talg- sekresjon og spesielt xerosis og alle former for tørr hud;
 - som regulerer godartet eller ondartet proliferasjon av sebocytes og talgkjertler;

- behandling av inflammatoriske lidelser av pilosebaceous follikler og spesielt acne, boils, karbuncles og follikulitt.

5 **[0106]** Oppfinnelsen angår også anvendelse av en forbindelse med den generelle formel (I) som definert ovenfor for fremstilling av et medikament for behandling av lidelser forbundet med en dysfunksjon av MC4R reseptoren.

10 **[0107]** Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan også anvendes for behandling av neurodegenerative lidelser, omfattende depresjon, angst, compulsive lidelser (så som compulsive obsessive lidelser), nevroses, psykoser, søvnløshet og søvnlidelse, søvnapné og medikament misbruk.

15 **[0108]** Disse forbindelser kan anvendes for behandling av mannlig eller kvinnelig seksuelle dysfunksjoner. De mannlige seksuelle dysfunksjoner omfatter, men er ikke begrenset til, impotens, tap av libido og erektil dysfunksjon.

20 **[0109]** Kvinnelige seksuelle dysfunksjoner omfatter, men er ikke begrenset til, seksuelle stimuleringslidelser eller ønske-relaterte lidelser, seksuell receptivitet, orgasme og forstyrrelser av hovedpunktene for seksuell funksjon. De kvinnelige seksuelle dysfunksjonene kan også omfatte smerte, prematur fødsel, dysmenorré, for høye menstruasjoner og endometriose.

25 **[0110]** Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan også anvendes for behandling av lidelser relatert til vekt, men ikke begrenset til fedme og anoreksi (så som modifikasjon eller svekkelse av appetitt, metabolisme av milten eller "vocale irreproachable" takning av fett eller karbohydrater); diabetes mellitus (ved toleranse til glukosedoser og/eller reduksjon av insulinresistens).

30 **[0111]** Forbindelsene kan også anvendes for behandling av kreft og spesielt lungekreft, prostatakreft, tarm kreft, brystkreft, eggstokk- kreft, ben kreft eller angiogenese lidelser omfattende dannelsen eller vekst av faste tumorer.

35 **[0112]** Gjenstand for foreliggende oppfinnelse er også et farmasøytisk preparat tilsiktet spesielt for behandling av de ovennevnte lidelser, som er karakterisert ved at det omfatter, i en farmasøytisk akseptabel bærer som er kompatibel med administreringsmetoden valgt for denne, en forbindelse med den generelle formel (I) i én av dens tautomere former eller et salt derav med en farmasøytisk akseptabel syre.

[0113] Betegnelsen "farmasøytisk akseptabel bærer" et medium som er kompatibelt med huden, slimhinnene og integumentene.

5 **[0114]** Administrering av preparatet ifølge oppfinnelsen kan utføres oralt, enteralt, parenteralt, topisk eller okulært. Fortrinnsvis, er det farmasøytiske preparatet pakket i en form som er egnet for topisk påføring.

10 **[0115]** Via oral rute, kan preparatet være i form av tabletter, gel kapsler, belagte tabletter, siruper, suspensjoner, løsninger, pulvere, granuler, emulsjoner, suspensjoner eller mikrokuler, nanosfærer eller lipid eller polymere blærer som tillater kontrollert frigjøring. Via parenteral rute, kan preparatet kan være i form av løsninger eller suspensjoner for perfusjon eller for injeksjon.

15 **[0116]** Forbindelsene ifølge oppfinnelsen blir generelt administrert i en daglig dose fra ca. 0,01 mg/kg til 100 mg/kg kroppsvekt, i et eller flere dose inntak.

20 **[0117]** Forbindelsene blir anvendt systemisk i en konsentrasjon generelt på mellom 0,001% og 10 vekt% og fortrinnsvis mellom 0,01% og 5 vekt% i forhold til vekten til preparatet.

25 **[0118]** Via topisk rute, er det farmasøytiske preparatet ifølge oppfinnelsen mer spesielt ment for behandling av huden og slimhinnene og kan være i væske, pasta eller fast stoff form og mer spesielt i form av salver, kremer, melk, pomader, pulvere, impregnerte lapper, syndeter, løsninger, geler, spray-preparater, mousser, suspensjoner, pinner,ampoer eller vaskebaser. De kan også være i form av suspensjoner av mikrokuler eller nanosfærer eller lipid eller polymere blærer eller polymere eller geldannede plastere som muliggjør kontrollert frigjøring.

30 **[0119]** Preparatene anvendt for topisk påføring har en konsentrasjon av forbindelse ifølge oppfinnelsen generelt på mellom 0,001% og 10 vekt% og fortrinnsvis mellom 0,01% og 5 vekt% i forhold til den totale vekten til preparatet.

35 **[0120]** Forbindelsene med den generelle formel (I) ifølge oppfinnelsen har også en anvendelse i det kosmetiske området, spesielt for beskyttelse mot skadelige aspekter av sollys, for forhindring og/eller bekjemping av fotoindusert eller kronologisk aldring av huden og integumenter.

[0121] En gjenstand ifølge oppfinnelsen er således også et preparat omfattende, i en kosmetisk akseptabel bærer, minst én av forbindelsene med den generelle formel (I). Betegnelsen "kosmetisk akseptabelt medium" er et medium som er kompatibelt med huden, slimhinnene og integumenter.

[0122] En gjenstand ifølge oppfinnelsen er også kosmetisk anvendelse av et preparat omfattende minst én forbindelse med den generelle formel (I), for forebygging og/eller behandling av tegn på aldring av huden.

[0123] En gjenstand ifølge oppfinnelsen er også kosmetisk anvendelse av et preparat omfattende minst én forbindelse med den generelle formel (I) for kropps eller hår hygiene.

[0124] Det kosmetiske preparatet ifølge oppfinnelsen inneholder, i en kosmetisk akseptabel bærer, en forbindelse med den generelle formel (I) eller en tautomer form derav eller et salt derav med en farmasøytisk akseptabel syre, kan spesielt være i form av en krem, en melk, en gel, suspensjoner av mikrokuler eller nanosfærer eller lipid eller polymere blærer, impregnert lapper, løsninger, spray-preparater, mousser, pinner, såper, vaskebaser eller shampoer.

[0125] Konsentrasjonen av forbindelse med den generelle formel (I) i kosmetisk preparat er fortrinnsvis mellom 0,001% og 10 vekt% i forhold til den totale vekten av preparatet.

[0126] De farmasøytiske og kosmetisk preparater som beskrevet tidligere kan også inneholde inerte additiver eller til og med farmakodynamiske aktive additiver når det gjelder de farmasøytiske preparater eller kombinasjoner av disse additiver og spesielt:

- fuktemidler;
- smaksforsterkere;
- konserveringsmidler så som para-hydroksybenzoesyreestere;
- stabiliseringsmidler;
- fuktighets regulatorer;
- pH regulatorer;

- osmotisk trykk modifikatorer;
- emulgeringsmidler;
- UV-A og UV-B screeningsmidler;
- 5 • antioksidanter, så som α - tokoferol, butylhydroksyanisol eller butylhydroksytoluen, superoksid dismutase eller ubikinol;
- myknere;
- fuktmidler så som glycerol, PEG-400, tiamorfolinon og derivater derav eller urinstoff;
- 10 • antiseborreiske eller antiacne midler, så som S-karboksymetylcystein, S-benzylcysteamin, salter derav eller derivater derav eller benzoylperoksid.

15 **[0127]** Det er unødvendig å si at fagfolk på området vil passe på å velge eventuelle forbindelse(er) for å bli satt til disse preparater slik at fordelaktige egenskaper intrinsisk forbundet med foreliggende oppfinnelse ikke eller hovedsakelig ikke blir negativt påvirket av den tiltenkte tilsetningen.

20 **[0128]** Mange eksempler på produksjon av forbindelser med den generelle formel (I) ifølge oppfinnelsen og av resultatene av biologisk aktivitet til disse forbindelser vil nå bli gitt, ved illustrasjon og uten noen begrensende nature.

25 **[0129]** Eksempelene som følger beskriver fremstilling av visse forbindelser i henhold til oppfinnelsen. Disse eksempler er ikke begrensende og tjener bare for å illustrere foreliggende oppfinnelse. Antallet av foreliggende forbindelser refererer til de gitt i tabellen nedenfor, som illustrerer de kjemiske strukturene og de fysiske egenskapene til flere forbindelser ifølge oppfinnelsen.

[0130] De følgende forkortelser blir anvendt:

- DMAP: dimetylaminopyridin
- EDC: 1-etyl-(3-dimetylaminopropyl)Karbodiimid-hydroklorid
- 30 • HOBt: 1-HydrOksy-1,2,3-benzotriazol
- TBTU: N,N,N',N'-tetraMetyl-O-(benzoTriazol-1-yl)Uronium Tetrafluorborat

- Fmoc: 6-fluorenylMetoksyKarbonyl
- DBU: 1,5-diazaBicyklo(5,4,0)Undec-5-en
- NaBH_3CN : Natriumcyanoborhydrid
- LiAlH_4 : Litium-aluminiumhydrid
- 5 • $\text{Rh}/\text{Al}_2\text{O}_3$: Rhodium på alumina
- NaHCO_3 : Natriumhydrogenkarbonat
- NH_4Cl : Ammoniumklorid
- NaCl : Natriumklorid
- MgSO_4 : Magnesiumsulfat
- 10 • Na_2SO_4 : Natriumsulfat
- CuSO_4 : Kobber sulfat
- NaOH : Natriumhydroksid
- EtOAc: Etylacetat
- DCM: DiKlorMetan
- 15 • DMF: DiMetylFormamid
- MeOH: Metanol
- THF: Tetrahydrofuran
- TLC: Tynnskiotskromatografi

20 **Materialer og metoder:**

Preparativ HPLC metode:

[0131]

Modulo-cart strategi C18 100x21,2 mm, 5 μm kolonne

25 UV detektor: 210-400 nm

Strømningshastighet: 17 ml/min

Løsningsmiddel A: H₂O+0,05 TFA

Løsningsmiddel B: CH₃CN+0,05 TFA

5 **Gradient:**

[0132]

Tid preparat	
0,0 min	A=90%, B=10%
10,0 min	A=2%, B=98%
12,0 min	A=2%, B=98%
12,1 min	A=90%, B=10%
15,0 min	A=90%, B=10%

HPLC metoder:

Metode A1

10 **[0133]**

Atlantis C18 150x2,1 mm, 3 µm kolonne

UV detektor: 190-450 nm

Strømningshastighet: 0,3 ml/min

Løsningsmiddel A: CH₃CN+0,1 TFA

15 Løsningsmiddel B: H₂O+0,1 TFA

Gradient:

[0134]

Tid	preparat
0,0 min	A=10%, B=90%
25,0 min	A=90%, B=10%

Tid	preparat
30,0 min	A=90%, B=10%

Metode A**[0135]**

Gemini 150x3 mm, 3 µm kolonne

5 UV detektor: 190-450 nm

Strømningshastighet: 0,5 ml/min

Løsningsmiddel A: CH₃CN+0,05 TFA

Løsningsmiddel B: H₂O+0,05 TFA

10 **Gradient:**

[0136]

Tid	preparat
0,0 min	A=5%, B=95%
5,0 min	A=5%, B=95%
20,0 min	A=95%, B=5%
30,0 min	A=95%, B=5%

Metode B**[0137]**

15 Gemini 150x3 mm, 3 µm kolonne

UV detektor: 190-450 nm

Strømningshastighet: 0,5 ml/min

Løsningsmiddel A: CH₃CN+0,05 TFA

Løsningsmiddel B: H₂O+0,05 TFA

20

Gradient:

[0138]

Tid	preparat
0,0 min	A=5%, B=95%
20,0 min	A=90%, B=10%
30,0 min	A=90%, B=10%

Metode C**[0139]**

5 Gemini 150x3 mm, 3 µm kolonne

UV detektor: 190-450 nm

Strømningshastighet: 0,5 ml/min

Løsningsmiddel A: CH₃CN

Løsningsmiddel B: H₂O+0,02 TFA

10

Gradient:**[0140]**

Tid	preparat
0,0 min	A=5%, B=95%
20,0 min	A=90%, B=10%
30,0 min	A=90%, B=10%

Metode D**[0141]**

15

Gemini 150x3 mm, 3 µm kolonne

UV detektor: 190-450 nm

Strømningshastighet: 0,5 ml/min

Løsningsmiddel A: CH₃CN

20

Løsningsmiddel B: H₂O+0,02 TFA

Gradient:**[0142]**

Tid	preparat
0,0 min	A=10%, B=90%
15,0 min	A=95%, B=5%
30,0 min	A=95%, B=5%

5 **Metode E****[0143]**

Kolonne ?

UV detektor: 190-450 nm

Strømningshastighet: 0,5 ml/min

10 Løsningsmiddel A: MeOH+0,1 TFA

Løsningsmiddel B: H₂O+0,02 TFA**Gradient:****[0144]**

Tid	preparat
0,0 min	A=10%, B=90%
15,0 min	A=95%, B=5%
30,0 min	A=95%, B=5%

15

Metode F**[0145]**

Xbridge fenyl 250*4,6 mm 5 µm kolonne

UV detektor: 190-450 nm

20 Strømningshastighet: 0,6 ml/min

Løsningsmiddel A: MeOH+25 mM NH₄OAc

Løsningsmiddel B: H₂O+25 mM NH₄OAc

Gradient:

5 **[0146]**

Tid	preparat
0,0 min	A=50%, B=50%
15,0 min	A=95%, B=5%
30,0 min	A=95%, B=5%

Metode G

[0147]

Xbridge fenyl 150*2,1 mm 3,5 µm kolonne

10 UV detektor: 190-450 nm

Strømningshastighet: 1,0 ml/min

Løsningsmiddel A: MeOH 95%+ H₂O 5% +25 mM NH₄OAc

Løsningsmiddel B: H₂O+25 mM NH₄OAc

15 **Gradient:**

[0148]

Tid	preparat
0,0 min	A=5%, B=95%
20,0 min	A=98%, B=2%
30,0 min	A=98%, B=2%

Metode I

[0149]

20 Gemini 150x3 mm, 3 µm kolonne

UV detektor: 190-450 nm

Strømningshastighet: 0,5 ml/min

Løsningsmiddel A: CH₃CN+0,02 TFA

Løsningsmiddel B: H₂O+0,02 TFA

5

Gradient:

[0150]

Tid	preparat
0,0 min	A=10%, B=90%
15,0 min	A=90%, B=10%
30,0 min	A=90%, B=10%

Metode J

10

[0151]

Atlantis dC18 250x4,6 mm, 5 µm kolonne

UV detektor: 190-450 nm

Strømningshastighet: 1,0 ml/min

Løsningsmiddel A: CH₃CN+0,02 TFA

15

Løsningsmiddel B: H₂O+0,02 TFA

Gradient:

[0152]

Tid	preparat
0,0 min	A=2%, B=98%
5,0 min	A=2%, B=98%
25,0 min	A=90%, B=10%
30,0 min	A=90%, B=10%

Metode K**[0153]**

Gemini C18 150x3 mm, 3 µm kolonne

UV detektor: 190-450 nm

5 Strømningshastighet: 0,3 ml/min

Løsningsmiddel A: MeOH 94% + H₂O 6% + 10 mM (NH₄)₂CO₃

Løsningsmiddel B: H₂O + 10 mM (NH₄)₂CO₃

Gradient:10 **[0154]**

Tid	preparat
0,0 min	A=20%, B=80%
15,0 min	A=95%, B=5%
30,0 min	A=95%, B=5%

Metode L**[0155]**

Gemini C18 150x3 mm, 3 µm kolonne

15 UV detektor: 190-450 nm

Strømningshastighet: 0,3 ml/min

Løsningsmiddel A: MeOH 94% + H₂O 6% + 10 mM (NH₄)₂CO₃

Løsningsmiddel B: H₂O + 10 mM (NH₄)₂CO₃

Gradient:

20

[0156]

Tid	preparat
0,0 min	A=5%, B=95%

Tid	preparat
10,0 min	A=95%, B=5%
30,0 min	A=95%, B=5%

Metode M**[0157]**

Gemini C18 150x3 mm, 3 µm kolonne

5 UV detektor: 190-450 nm

Strømningshastighet: 0,5 ml/min

Løsningsmiddel A: CH₃CN+0,05 TFA

Løsningsmiddel B: H₂O+0,05 TFA

10 **Gradient:**

[0158]

Tid	preparat
0,0 min	A=10%, B=90%
15,0 min	A=90%, B= 10%
30,0 min	A=90%, B=10%

15 **Metode N**

[0159]

Gemini C18 150x3 mm, 3 µm kolonne

UV detektor: 190-450 nm

Strømningshastighet: 0,5 ml/min

20 Løsningsmiddel A: CH₃CN+0,1% HCOOH

Løsningsmiddel B: H₂O+0,1% HCOOH

Gradient:**[0160]**

Tid	preparat
0,0 min	A=5%, B=95%
20,0 min	A=95%, B=5%
30,0 min	A=95%, B=5%

5 **Metode O****[0161]**

Gemini C18 150x3 mm, 3 µm kolonne

UV detektor: 190-450 nm

Strømningshastighet: 0,3 ml/min

10 Løsningsmiddel A: CH₃CN+0,05 TFA

Løsningsmiddel B: H₂O+0,05 TFA

Gradient:**[0162]**

Tid	preparat
0,0 min	A=5%, B=95%
5,0 min	A=5%, B=95%
20,0 min	A=85%, B=15%
30,0 min	A=85%, B=15%

15

Metode P**[0163]**

Phenomenex Gemini C6-fenyl 150x3 mm, 3 µm kolonne

UV detektor: 190-450 nm

Strømningshastighet: 0,5 ml/min

Løsningsmiddel A: H₂O+0,05 TFA

Løsningsmiddel B: CH₃CN+0,05 TFA

5 **Gradient:**

[0164]

Tid	preparat
0,0 min	A=95%, B=5%
20,0 min	A=5%, B=95%
30,0 min	A=5%, B=95%

Metode Q

[0165]

10 Gemini C18 150x3 mm, 3 µm kolonne

UV detektor: 190-450 nm

Strømningshastighet: 0,5 ml/min

Løsningsmiddel A: CH₃CN+0,1% HCOOH

Løsningsmiddel B: H₂O+0,1% HCOOH

15

Gradient:

[0166]

Tid	preparat
0,0 min	A=5%, B=95%
10,0 min	A=5%, B=95%
30,0 min	A=70%, B=30%

Metode R

20 **[0167]**

Thermohypersil Hypurity C18 150x4,6 mm, 5 µm kolonne

UV detektor: 190-450 nm

Strømningshastighet: 0,5 ml/min

Løsningsmiddel A: H₂O+0,05 TFA

5 Løsningsmiddel B: CH₃CN+0,05 TFA

Gradient:

[0168]

Tid	preparat
0,0 min	A=95%, B=5%
20,0 min	A=5%, B=95%
30,0 min	A=5%, B=95%

10 Metode S

[0169]

Atlantis T3 150x4,6 mm, 5 µm kolonne

UV detektor: 190-450 nm

Strømningshastighet: 0,3 ml/min

15 Løsningsmiddel A: H₂O+0,05 TFA

Løsningsmiddel B: CH₃CN+0,05 TFA

Gradient:

[0170]

Tid	preparat
0,0 min	A=95%, B=5%
20,0 min	A=5%, B=95%
30,0 min	A=5%, B=95%

Metode U**[0171]**

Atlantis T3 C18 150x2,1 mm, 3 µm kolonne

UV detektor: 190-900 nm

5 Strømningshastighet: 0,3 ml/min

Løsningsmiddel A: CH₃CN+0,02 TFA

Løsningsmiddel B: H₂O+0,02 TFA

Gradient:10 **[0172]**

Tid	preparat
0,0 min	A=5%, B=95%
20,0 min	A=98%, B=2%
30,0 min	A=98%, B=2%

Eksempel 1: 1-[(S)-2-(4-butyryl-4-fenylpiperidin-1-yl)-1-(4-metoksybenzyl)-2-oksoetyl]-3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]urinstoff (forbindelse 1)

15 **1-1 1-{1-[(S)-2-Amino-3-(4-metoksyfenyl)propionyl]-4-fenylpiperidin-4-yl}butan-1-on**

[0173] Til en løsning inneholdende 11,9 g (28,5 mmol) (S)-2-Fmoc-amino-3-(4-metoksy-fenyl)propionsyre oppløst i 120 ml diklormetan og 10 ml dimetylformamid
 20 blir det tilsatt 5,51 g (38,9 mmol) EDC og 5,25 g (38,9 mmol) HOBt. Etter omrøring i 30 minutter ved romtemperatur, en løsning av 6,95 g (26,1 mmol) 1-(4-fenylpiperidin-4-yl)-butan-1-på hydroklorid og 18 ml trietylamin i 150 ml diklormetan blir tilsatt. Reaksjonsmediet blir omrørt i 2 timer og mettet vandig
 natriumhydrogenkarbonat-løsning blir deretter tilsatt. De organiske forbindelsene blir
 25 ekstrahert med diklormetan. Den organiske fasen blir tørket over magnesiumsulfat og deretter filtrert og løsningsmidlene blir avdampet. Råproduktet blir kromatografert på silikagel (elueringsmiddel: 9/1 diklormetan/metanol). 4,7 g 1-{1-[(S)-2-amino-3-(4-

metoksyfenyl)-propionyl]-4-fenylpiperidin-4-yl}butan-1-on i form av en oransje olje blir oppnådd i et utbytte på 44%.

1-2 1-[(S)-2-(4-Butyryl-4-fenylpiperidin-1-yl)-1-(4-metoksybenzyl)-2-oksoetyl]-3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]urea

5

[0174] Til en løsning inneholdende 100 mg (0,245 mmol) 1-{1-[(S)-2-amino-3-(4-metoksy-fenyl)propionyl]-4-fenylpiperidin-4-yl}butan-1-on i 10 ml diklormetan blir tilsatt 64 µL av diisopropyletylamin og deretter 74 mg (0,368 mmol) 4-nitrofenylklorformiat. Mediet blir omrørt ved romtemperatur i 1 time 30 minutter. En
 10 løsning inneholdende 90 mg (0,489 mmol) histamin dihydroklorid og 0,15 ml diisopropyletylamin i 5 ml diklormetan og 2 ml dimetylformamid blir satt til denne blandingen.

[0175] Etter omrøring ved romtemperatur i 3 timer, blir løsningsmidlene avdampet
 15 og det råd oppnådde produktet blir rensed ved preparativ HPLC (betingelser jf. side 38). 37 mg 1-[(S)-2-(4-butyryl-4-fenylpiperidin-1-yl)-1-(4-metoksybenzyl)-2-oksoetyl]-3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]urinstoff trifluoracetat i form av et hvitt pulver blir oppnådd i et utbytte på 37%.

HPLC: (metode A1); retensjonstid: 15,87 min, 98%, M+H: 545

20 **Eksempel 2: 1-[2-(4-cyano-4-fenylpiperidin-1-yl)-1-(4-metoksybenzyl)-2-oksoetyl]-3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]urinstoff (forbindelse 3)**

2-1 Metyl (S)-2-amino-3-(4-metoksyfenyl)propionat

[0176] Til 10 g (33,8 mmol) (S)-2-tert-butoksykarbonylamino-3-(4-metoksyfenyl)propionsyre blir tilsatt 75 ml metanol og deretter 10 ml svovelsyre
 25 dråpevis over 30 minutter. Etter 30 timer, reaksjonsmediet blir gjort basisk til pH 8-9 ved tilsetning av vandig 10N natriumhydroksid-løsning fulgt av mettet natriumhydrogenkarbonat-løsning. Det organiske produktene blir ekstrahert med diklormetan. Den organiske fasen blir tørket over magnesiumsulfat og deretter filtrert
 30 og løsningsmidlene blir avdampet. 6,36 g metyl (S)-2-amino-3-(4-metoksyfenyl)propionat i form av en brun olje blir oppnådd i et utbytte på 90%.

2-2 Metyl (S)-2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-(4-metoksyfenyl)-propanoat

35 **[0177]** Til 5,08 g (24,3 mmol)) av metyl (S)-2-amino-3-(4-metoksyfenyl)propionat

blir tilsatt 15 ml diklormetan. Reaksjonsmediet blir nedsenket i et bad av kaldt vann. 7,34 g (36,4 mmol) 4-nitrofenylklorformiat blir tilsatt, fulgt av 6,33 ml diisopropyletylamin. Etter oppvarmning til romtemperatur, reaksjonsmediet blir omrørt i 2 timer. Reaksjonen blir stanset ved tilsetning av vann, fulgt av ekstraksjon med diklormetan. Den organiske fasen blir tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert på en rotasjonsinndamper. 12 g av en gul olje blir oppnådd. Til disse 12 g blir tilsatt 10 ml dimetylformamid og blandingen blir deretter oppvarmet til 80°C. 8,95 g (48,6 mmol) histamin dihydroklorid blir tilsatt, fulgt av dråpevis tilsetning av 14,8 ml (85,1 mmol) diisopropyletylamin. Etter avkjøling til romtemperatur, løsningsmidlene blir avdampet og råproduktet blir kromatografert på silikagel (elueringsmiddel: 85/15 diklormetan/metanol). 5,6 g metyl (S)-2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-(4-metoksyfenyl)propanoat i form av en gul olje blir oppnådd i et utbytte på 67%.

2-3 2-{3-[2-(1H-Imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-(4-metoksyfenyl)propansyre

[0178] Til 500 mg (1,44 mmol) metyl (S)-2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-(4-metoksyfenyl)propanoat blir tilsatt 500 mg litiumhydroksid, 7 ml tetrahydrofuran og 2 ml vann. Reaksjonsmediet blir plassert i en mikrobølge reaktor med omrøring, ved 100°C i 10 minutter. Syv andre identiske tester blir utført. De forskjellige tester samles og konsentrert til tørrhet. Det råe oppnådde produktet blir rensset ved filtrering på en pute av silika (elueringsmiddel: 1/1 diklormetan/metanol). 2,73 g 2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-(4-metoksyfenyl)propansyre i form av et blekgult pulver blir oppnådd i et utbytte på 70%.

2-4 1-[2-(4-Cyano-4-fenylpiperidin-1-yl)-1-(4-metoksybenzyl)-2-oksoetyl]-3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]urea

[0179] Til 300 mg (0,90 mmol) 2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-(4-metoksyfenyl)propansyre oppløst i 3,5 ml diklormetan og 1,5 ml dimetylformamid blir tilsatt 0,46 ml (2,7 mmol) diisopropyletylamin, 318 mg (0,99 mmol) TBTU og 220 mg (0,99 mmol) 4-cyano-4-fenylpiperidin hydroklorid. Etter 16 timer, blir løsningen vasket med mettet natriumhydrogenkarbonat-løsning og de organiske produktene blir ekstrahert med diklormetan. Den organiske fasen blir tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert. Det råe oppnådde produktet blir rensset ved filtrering på en pute av silika (elueringsmiddel: 7/3 diklormetan/metanol). 75 mg 1-[2-(4-cyano-4-fenylpiperidin-1-yl)-1-(4-metoksybenzyl)-2-oksoetyl]-3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]urinstoff i form av et hvitt pulver blir oppnådd i et utbytte på 17%.

[0180] ^1H NMR/DMSO- d_6 100°C: δ = 1,92-2,13 (m, 2H); 2,62 (t, J = 7,2 Hz, 2H); 2,72-2,99 (m, 8H); 3,26 (bq, J = 5,6 - 7,2 Hz, 2H); 3,67 (s, 3H); 4,87 (bq, J = 8,4 Hz, 1 H); 5,95 (bt, 1 H); 6,10 (d, J = 8,4 Hz, 1 H); 6,74 (s, 1 H); 6,83 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 7,11-7,14 (m, 2H); 7,34-7,53 (m, 7H).

5 **Eksempel 3: Etyl 4-cykloheksyl-1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-(4-metoksyfenyl)propionyl]piperidin-4-karboksylat trifluoracetat (forbindelse 6)**

3-1-1 Etyl piperidin-1-tert-butoksykarbonyl-4-cykloheksyl-4'-karboksylat

10

[0181] Til 2,00 g (6,42 mmol) piperidin-1-tert-butoksykarbonyl-4-cykloheksyl-4'-karboksylsyre i 10 ml toluen blir tilsatt 1,92 ml (12,8 mmol) DBU og 1,04 ml (12,8 mmol) jodetan. Mediet blir omrørt i en mikrobølge reaktor i 10 minutter ved 120°C. Diklormetan blir satt til reaksjonsmediet og den organiske fasen blir vasket med
15 mettet vandig NaHCO_3 løsning. Den organiske fasen blir tørket over MgSO_4 , filtrert og konsentrert. Det råe oppnådde produktet blir kromatografert på silikagel (elueringsmiddel: 9/1 heptan/etylacetat). 1,92 g etyl piperidin-1-tertbutoksykarbonyl-4-cykloheksyl-4'-karboksylat i form av en fargeløs olje blir oppnådd i et utbytte på 88%.

20

3-1-2 Etyl piperidin-4-cykloheksyl-4'-karboksylat

[0182] Til 1,90 g (5,60 mmol) oppløst i 8 ml diklormetan blir tilsatt, ved 0°C, 6 ml trifluoreddiksyre. Etter 4 timer, blir løsningsmidlene avdampet og reaksjonsmediet blir tatt opp i EtOAc og deretter vasket med 1N natriumhydroksid. Den organiske
25 fasen blir tørket over MgSO_4 , filtrert og inndampet. 1,21 g etyl piperidin-4-cykloheksyl-4'-karboksylat i form av et hvitt pulver blir oppnådd i et utbytte på 90%.

3-2 Etyl 4-cykloheksyl-1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-(4-metoksyfenyl)-propionyl]piperidin-4-karboksylat trifluoracetat

30

[0183] Til 2,0 g (6,02 mmol) 2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-(4-metoksyfenyl)propansyre (jf. preparering 2-3) oppløst i 90 ml dimetylformamid blir tilsatt 1,93 g (6,02 mmol) TBTU, 2,1 ml (12,0 mmol) diisopropyletylamin og 2,05 g (5,80 mmol) etyl piperidin-4-cykloheksyl-4'-karboksylat. Etter 6 timer, blir løsningen vasket med 1 N natriumhydroksid-løsning og de organiske produktene blir ekstrahert
35 med diklormetan. Den organiske fasen blir tørket over magnesiumsulfat, filtrert og

konsentrert. Det råe oppnådde produktet blir rensert ved preparativ HPLC (betingelser jf. side 74). 530 mg 1-[2-(4-cyano-4-fenylpiperidin-1-yl)-1-(4-metoksybenzyl)-2-oksoetyl]-3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]-urinstoff trifluoracetat i form av et hvitt pulver blir oppnådd i et utbytte på 14%.

5

[0184] ^1H NMR/ $\text{DMSO-}d_6$ 100°C: δ = 0,87-0,90 (m, 2H); 1,07-1,37 (m, 13H); 1,57-1,64 (m, 3H); 1,72-1,75 (m, 2H), 1,92-1,96 (m, 2H); 2,66-2,82 (m, 4H); 3,29-3,35 (m, 2H); 3,74 (s, 3H); 4,13 (q, J = 6,8-7,2 Hz, 2H); 4,80 (m, 1H); 6,00-6,10 (m, 2H); 6,82 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,07 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,30 (s, 1H); 8,80 (s, 1H).

10

Eksempel 4: 1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-(4-metoksy-fenyl)propionyl]-3-fenylazetidin-3-yl butyrat (forbindelse 8)

4-1-1 3-Hydroxy-3-fenylazetidin-1-tert-butoksykarbonyl

15

[0185] Til en løsning nedsenket i et bad ved -50°C inneholdende 500 mg (2,92 mmol) 3-okso-azetidin-1-tert-butoksykarbonyl i 10 ml THF blir det tilsatt dråpevis 3,9 ml (11,7 mmol) en 3M løsning av fenylmagnesiumbromid i dietyleter. Mediet blir omrørt i 1 time ved -50°C og hydrolysert ved tilsetning av mettet ammoniumklorid-løsning. Etter oppvarmning til romtemperatur, 1N saltsyreløsning blir tilsatt, fulgt av ekstraksjon med etylacetat. Den organiske fasen blir tørket og inndampet til tørrhet. Det råe oppnådde produktet blir kromatografert på silikagel (elueringsmiddel: 7/3 heptan/etylacetat). 253 mg i form av et hvitt pulver blir oppnådd i et utbytte på 35%.

20

4-1-2 3-Butyryloxy-3-fenylazetidin-1-tert-butoksykarbonyl

25

[0186] Til en løsning inneholdende 200 mg (0,80 mmol) 3-hydroksy-3-fenylazetidin-1-tert-butoksykarbonyl i 4 ml diklormetan blir det tilsatt 98 mg (0,80 mmol) DMAP og 0,13 ml pyridin. Etter omrøring ved romtemperatur i 10 minutter, blir 0,26 ml smørsyreanhydrid tilsatt. Etter 4 timer, blir mettet ammoniumklorid-løsning tilsatt, fulgt av ekstraksjon med diklormetan. Den organiske fasen blir tørket og inndampet til tørrhet. Det råe oppnådde produktet blir kromatografert på silikagel (elueringsmiddel: 7/3 heptan/etylacetat). 186 mg i form av en olje blir oppnådd i et utbytte på 73%.

30

4-1-3 3-Fenylazetidin-3-yl trifluoracetat butyrat

35

[0187] Til en løsning inneholdende 183 mg (0,57 mmol) 3-butyryloksy-3-fenylazetidin-1-tert-butoksykarbonyl oppløst i 8 ml diklormetan blir det tilsatt 2 ml

trifluoreddiksyre. Reaksjonsmediet blir omrørt ved romtemperatur i 1 time og deretter konsentrert. Det råe oppnådde produktet blir kromatografert på silikagel (elueringsmiddel: 90/10 diklormetan/metanol). 88 mg i form av en blekgul olje blir oppnådd i et utbytte på 46%.

5 **4-2 1-[2-{3-[2-(1H-Imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-(4-metoksyfenyl)propionyl]-3-fenylazetidin-3-yl butyrat**

[0188] Til 80 mg (0,24 mmol) 2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-(4-metoksyfenyl)-propansyre (jf. preparering 2-3) oppløst i 2,75 ml diklormetan og 1,25 ml dimetylformamid blir det tilsatt 0,08 ml (0,48 mmol) diisopropyletylamin, 84 mg (0,26 mmol) TBTU og 88 mg (0,26 mmol) 3-fenylazetidin-3-yl butyrat trifluoracetat. Etter 2 timer, blir løsningen vasket med 1N natriumhydroksid-løsning og det organiske produktene blir ekstrahert med diklormetan. Den organiske fasen blir tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert. Det råe oppnådde produktet blir kromatografert ved preparativ TLC (elueringsmiddel: 9/1 diklormetan/metanol). 5,4 mg 1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]-ureido}-3-(4-metoksyfenyl)propionyl]-3-fenylazetidin-3-yl butyrat blir oppnådd i et utbytte på 2%.
HPLC: (metode B); retensjonstid: 12,15 min, 86%, M+H: 534.

20 **Eksempel 5 1-[2-(3-butoksy-3-fenylazetidin-1-yl)-1-(4-metoksybenzyl)-2-oksoetyl]-3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]urinstoff (forbindelse 11)**

5-1-1 3-Hydroksy-3-fenylazetidin-1-tert-butoksykarbonyl

[0189] Til en løsning nedsenket i et bad ved -50°C inneholdende 500 mg (2,92 mmol) 3-okso-azetidin-1-tert-butoksykarbonyl i 10 ml THF blir det tilsatt dråpevis 3,9 ml (11,7 mmol) en 3M løsning av fenylmagnesiumbromid i dietyleter. Mediet blir omrørt i 1 time ved -50°C og hydrolysert ved tilsetning av mettet ammoniumklorid-løsning. Etter oppvarmning til romtemperatur, 1 N saltsyreløsning tilsatt, fulgt av ekstraksjon med etylacetat. Den organiske fasen blir tørket og inndampet til tørrhet. Det råe oppnådde produktet blir kromatografert på silikagel (elueringsmiddel: 7/3 heptan/etylacetat). 253 mg i form av et hvitt pulver blir oppnådd i et utbytte på 35%.

5-1-2 3-Butoxy-3-fenylazetidin-1-tert-butoksykarbonyl

[0190] Til en suspensjon av 300 mg 60% NaH i 3 ml DMF nedsenket i et bad ved 0°C blir det tilsatt dråpevis en løsning av 1 g (4,0 mmol) 3-hydroksy-3-fenylazetidin-1-tert-butoksykarbonyl oppløst i 5 ml DMF. 2,5 ml *n*-jodbutan blir tilsatt dråpevis.

Reaksjonsmediet blir omrørt ved 0°C i 15 minutter og i 72 timer ved romtemperatur. Mediet blir hydrolysert ved tilsetning av mettet ammoniumklorid-løsning, fulgt av ekstraksjon med etylacetat. Den organiske fasen blir tørket og inndampet til tørrhet. Det råe oppnådde produktet blir kromatografert på silikagel (elueringsmiddel: 7/3 heptan/etylacetat). 500 mg i form av en blekgul olje blir oppnådd i et utbytte på 41 %.

5-1-3 3-Butoksy-3-fenylazetidin trifluoracetat

[0191] Til en løsning inneholdende 500 mg (1,64 mmol) 3-butoksy-3-fenylazetidin-1-tert-butoksykarbonyl oppløst i 5 ml diklormetan blir det tilsatt 1 ml trifluoreddiksyre. Reaksjonsmediet blir omrørt ved romtemperatur i 3 timer og deretter konsentrert. Det råe oppnådde produktet blir kromatografert på silikagel (elueringsmiddel: 90/10 diklormetan/metanol). 400 mg i form av et blekgult pulver blir oppnådd i et utbytte på 76%.

5-2 1-[2-(3-Butoksy-3-fenylazetidin-1-yl)-1-(4-metoksybenzyl)-2-oksoetyl]-3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]urea

[0192] Til 57 mg (0,17 mmol) 2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-(4-metoksyfenyl)-propansyre (jf. preparering 2-3) oppløst i 4 ml diklormetan og 1,5 ml dimetylformamid blir det tilsatt 0,12 ml (0,68 mmol) diisopropyletylamin, 61 mg (0,19 mmol) TBTU og 55 mg (0,17 mmol) 3-butoksy-3-fenylazetidin trifluoracetat. Etter 3 timer, blir løsningen vasket med 1 N natriumhydroksid-løsning og det organiske produktene blir ekstrahert med diklormetan. Den organiske fasen blir tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert. Det råe oppnådde produktet blir rensert ved preparativ TLC (elueringsmiddel: 9/1 diklormetan/metanol). 3 mg 1-[2-(3-butoksy-3-fenylazetidin-1-yl)-1-(4-metoksybenzyl)-2-oksoetyl]-3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]urinstoff blir oppnådd i et utbytte på 3%.
HPLC: (metode C); retensjonstid: 11,6 min, 93%, M+H: 520.

Eksempel 6: Metyl 4-cykloheksyl-1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-(4-metoksyfenyl)propionyl]piperidin-4-karboksylamid (forbindelse 12)

6-1 4-Metylkarbamoyl-4-cykloheksylpiperidin

[0193] Til 70 mg (0,22 mmol) piperidin-1-tert-butoksykarbonyl-4-cykloheksyl-4'-metylkarbamoyl oppløst i 2 ml diklormetan tilsatt, ved 0°C, 1 ml trifluoreddiksyre.

Etter 1 time, blir løsningsmidlene avdampet og reaksjonsmediet blir tatt opp i diklormetan og vasket med 1N natriumhydroksid. Den organiske fasen blir tørket over MgSO_4 , filtrert og inndampet. 44 mg 4-metylkarbamoyl-4-cykloheksylpiperidin i form av en gul olje blir oppnådd i et utbytte på 90%.

5 **6-2 Metyl 4-cykloheksyl-1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-(4-metoksyfenyl)propionyl]piperidin-4-carboksylamid**

10 **[0194]** Til 66 mg (0,20 mmol) 2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-(4-metoksyfenyl)-propansyre (jf. preparering 2-3) oppløst i 2 ml diklormetan og 0,5 ml dimetylformamid blir det tilsatt 0,06 ml (0,40 mmol) diisopropyletylamin, 71 mg (0,22 mmol) TBTU og 44 mg (0,20 mmol) 4-metylkarbamoyl-4-cykloheksylpiperidin. Etter 2 timer, blir løsningen vasket med 1 N natriumhydroksid-løsning og de organiske produktene blir ekstrahert med diklormetan. Den organiske fasen blir tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert. Det råe oppnådde produktet blir rensed ved preparativ TLC (elueringsmiddel: 8/2 diklormetan/metanol). 11 mg metyl 4-cykloheksyl-1-[2-{3-(2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-(4-metoksy-
15 fenyl)propionyl]piperidin-4-karboksylamid i form av et hvitt pulver blir oppnådd i et utbytte på 10%.

HPLC: (metode D); retensjonstid: 11,82 min, 97%, M+H: 539.

20 **Eksempel 7: 1-[2-(3-cykloheksanekarbonylazetidin-1-yl)-1-(4-metoksybenzyl)-2-oksoetyl]-3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]urinstoff (forbindelse 13):**

7-1-1 3-(Metoksymetylkarbamoyl)azetidin-1-tert-butoksykarbonyl

25 **[0195]** 2 g (9,94 mmol) 1-tert-butoksykarbonyl-3-azetidinkarboksylsyre oppløses i 8 ml diklormetan og 3,19 g (9,94 mmol) TBTU og deretter 4 ml dimetylformamid tilsatt. 0,97 g (9,94 mmol) N,O-dimetylhydroksylamin i 10 ml diklormetan og 5,17 ml (29,8 mmol) diisopropyletylamin blir tilsatt. Etter omrøring i 2 timer, blir diklormetan tilsatt og mediet blir vasket med mettet NaHCO_3 løsning og deretter med 5%
30 sitronsyreløsning. Den organiske fasen blir tørket over MgSO_4 , filtrert og konsentrert på en rotasjonsinndamper. Det råe oppnådde produktet blir kromatografert på silikagel (elueringsmiddel: 7/3 heptan/etylacetat). 1,9 g i form av en fargeløs olje blir oppnådd i et utbytte på 78%.

7-1-23-Cyclohexanekarbonylazetidin-1-tert-butoksykarbonyl

[0196] Til 301 mg (1,23 mmol) 3-(metoksymetylkarbamoyl)azetidin-1-tert-butoksykarbonyl i 5 ml THF ved 0°C blir det tilsatt 1,48 ml (1,48 mmol) en 1 M løsning av cykloheksylmagnesiumbromid i THF. En ytterligere 3,35 ml (3,35 mmol) magnesium reagens er nødvendig for forsvinning av utgangsmaterialet. Diklormetan blir tilsatt, de organiske fasene blir vasket med mettet NH₄Cl løsning og deretter med mettet NaCl løsning og deretter tørket over MgSO₄, filtrert og konsentrert. Det råe oppnådde produktet blir kromatografert på silikagel (elueringsmiddel: 7/3 heptan/etylacetat). 205 mg i form av en fargeløs olje blir oppnådd i et utbytte på 62%.

7-1-3 3-Cyclohexanekarbonylazetidin

[0197] Til en løsning inneholdende 192 mg (0,72 mmol) 3-cykloheksanekarbonylazetidin-1-tert-butoksykarbonyl oppløst i 8 ml diklormetan blir det tilsatt 2 ml trifluoreddiksyre. Reaksjonsmediet blir omrørt ved romtemperatur i 2 timer og deretter konsentrert. Reaksjonsmediet blir ekstrahert med diklormetan i nærvær av 1 N natriumhydroksid-løsning. Den organiske fasen blir tørket over MgSO₄, filtrert og konsentrert. 95 mg i form av et hvitt pulver blir oppnådd i et utbytte på 79%.

7-2 1-[2-(3-Cyclohexanekarbonylazetidin-1-yl)-1-(4-metoksybenzyl)-2-oksoetyl]-3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]urea

[0198] Til 189 mg (0,57 mmol) 2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-(4-metoksyfenyl)propansyre (jf. preparering 2-3) oppløst i 3,5 ml diklormetan og 1,0 ml dimetylformamid blir det tilsatt 0,2 ml (1,14 mmol) diisopropyletylamin, 202 mg (0,63 mmol) TBTU og 95 mg (0,57 mmol) 3-cykloheksanekarbonylazetidin. Etter 5 timer, blir løsningen vasket med 1 N natriumhydroksid-løsning og de organiske produktene blir ekstrahert med diklormetan. Den organiske fasen blir tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert. Det råe oppnådde produktet blir rensset ved preparativ TLC (9/1 diklormetan/metanol). 8,5 mg 1-[2-(3-cykloheksanekarbonylazetidin-1-yl)-1-(4-metoksybenzyl)-2-oksoetyl]-3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]urinstoff blir oppnådd i et utbytte på 3%.
HPLC: (metode E); retensjonstid: 12,36 min, 86%, M+H: 482.

Eksempel 8: Etyl 4-cykloheksyl-1-[2-{3-etyl-3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]-ureido}-3-(4-metoksyfenyl)propionyl]piperidin-4-karboksylat (forbindelse 14):

8-1-1 2, 6, 7, 8-Tetrahydroimidazo[1,5-c]pyrimidin-5-on

[0199] Til en suspensjon inneholdende 500 mg (4,5 mmol) histamin i 5 ml acetonitril blir det tilsatt 730 mg (4,5 mmol) N,N'-karbonyldiimidazol og blandingen blir oppvarmet ved 80°C i 16 timer. Etter avkjøling til romtemperatur, løsningsmidlet blir avdampet og 2,5 ml etanol blir tilsatt. Produktet precipiterer og er left omrøring ved 0°C i 1 time. Produktet blir filtrert fra, skyllet med iskald etanol og tørket natten over i en vakuum ovn. 370 mg 2,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,5-c]pyrimidin-5- α blir oppnådd i et utbytte på 60%.

8-1-2 6-Etyl-7,8-dihydro-6H-imidazo[1,5-c]pyrimidin-5-on

[0200] Til 500 mg (3,6 mmol) 5,6,7,8-tetrahydro-5-oksoimidazo[1,5-c]pyrimidin oppløst i 5 ml DMF blir det tilsatt forsiktig ved romtemperatur 173 mg (4,32 mmol) natriumhydrid. Reaksjonsmediet blir omrørt i 1 time ved romtemperatur og 0,35 ml (4,32 mmol) jodetan blir deretter tilsatt dråpevis. Reaksjonsmediet blir omrørt i 2 timer ved romtemperatur og løsningsmidlene blir deretter avdampet. Residuet blir behandlet med 1N NaHCO₃ løsning og ekstrahert med kloroform. De samlede organiske faser blir tørket med MgSO₄, filtrert og inndampet. Den oppnådde oljen blir anvendt direkte i de følgende trinn.

8-1-3 Etyl-[2-(1H-imidazo/-4-yl)etyl]aminhydroklorid

[0201] Til råproduktet oppnådd fra det foregående trinn blir det tilsatt vandig kaliumhydroksid-løsning (173 mg (6,16 mmol) i 5 ml vann) og mediet blir tilbakeløpskokt i én time. Etter avkjøling til romtemperatur, konsentrert saltsyreløsning blir satt til pH 1. Vannet blir avdampet og residuet blir tatt opp i etanol. Etanolenisk løsning blir oppvarmet til 80°C og filtrert mens varm. Filtratet blir inndampet. Det faste stoffet oppnådd blir deretter utfelt fra en 1/1 eter/etanol blanding og deretter filtrert fra under en nitrogen-atmosfære. 160 mg etyl[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]amin-hydroklorid blir oppnådd i et utbytte på 21% over siste to trinn.

8-2 Metyl (S)-3-(4-metoksyfenyl)-2-(4-nitrophenoksykarbonylamino)propionat

[0202] 1 g (4,8 mmol) metyl (S)-2-amino-3-(4-metoksyfenyl)propionat (jf. preparering 2-1) blir fortynnet i 30 ml diklormetan. Løsningen blir avkjølt i et bad av kaldt vann og 1,4 g (7,2 mmol) 4-nitrofenylklorformiat og 1,2 ml (7,2 mmol)

diisopropyletylamin blir deretter tilsatt. Etter oppvarmning til romtemperatur, blir reaksjonsmediet omrørt i 2 timer. Løsningen blir hellet i vann og deretter ekstrahert med diklormetan. Den organiske fasen blir tørket og deretter inndampet. Det råe oppnådde produktet blir anvendt i de følgende trinn uten ytterligere rensning.

5 **8-3 Metyl (S)-2-{3-etyl-3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-(4-metoksyfenyl)-propionat**

[0203] 0,14 g (0,38 mmol) metyl (S)-3-(4-metoksyfenyl)-2-(4-nitrofenoksykarbonyl-amino)propionat blir fortynnet i 2 ml DMF. Løsningen blir oppvarmet til 80°C og 0,16 g (0,76 mmol) etyl[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]aminhydroklorid og 0,13 ml (1,3 mmol) diisopropyletylamin blir deretter tilsatt. Etter 5 minutter, reaksjonsmediet blir avkjølt til romtemperatur og omrørt i 15 minutter. Toluen blir det tilsatt og blir løsningsmidlene avdampet. Det råe oppnådde produktet blir kromatografert på silikagel (elueringsmiddel: 8/2 diklormetan/metanol). 0,15 g metyl (S)-2-{3-etyl-3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-(4-metoksyfenyl)-propionat i form av en fargeløs olje blir oppnådd i et utbytte på 100%.

8-4 2-{3-Etyl-3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-(4-metoksyfenyl)propionsyre

[0204] 150 mg (0,4 mmol) metyl (S)-2-{3-etyl-3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-(4-metoksyfenyl)propionat blir fortynnet i 4 ml THF og 1 ml vann og 150 mg (6 mmol) litiumhydroksid blir tilsatt. Blandingen blir oppvarmet i 10 minutter ved 100°C i en mikrobølge reaktor. Løsningsmidlene blir avdampet og residuet blir deretter rensset på en pute av silika (elueringsmiddel: 1/1 diklormetan/metanol). 100 mg 2-{3-etyl-3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-(4-metoksyfenyl)propionsyre i form av et blekgult pulver blir oppnådd i et utbytte på 69%.

8-5 Etyl 4-cycloheksylpiperidin-4-karboksylat trifluoracetat

[0205] 0,34 g (1 mmol) etyl piperidin-1-tert-butoksykarbonyl-4-cykloheksyl-4'-karboksylat (jf. preparering 3-1-1) blir oppløst i 4 ml av en 80/20 diklormetan/trifluoreddiksyre blanding. Løsningen blir omrørt i 2 timer ved romtemperatur og blir deretter inndampet under nitrogen. 0,5 g i form av en fargeløs olje blir oppnådd og anvendt i de følgende trinn uten ytterligere rensning.

35 **8-6 Etyl 4-cycloheksyl-1-[2-{3-etyl-3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-(4-metoksyfenyl)propionyl]piperidin-4-karboksylat**

[0206] 66 mg (0,19 mmol) etyl 4-cykloheksylpiperidin-4-karboksylat trifluoracetat blir fortynnet i 3 ml diklormetan og 3 ml dimetylformamid og 67 mg (0,21 mmol) TBTU og 75 mg (0,21 mmol) 2-{3-etyl-3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-(4-metoksyfenyl)propionsyre og 0,06 ml (0,38 mmol) diisopropyletylamin blir tilsatt.

5 Etter 2 timers omrøring ved romtemperatur, vandig 1 N NaOH-løsning blir tilsatt og de organiske produktene blir ekstrahert med diklormetan. Den organiske fasen blir tørket og deretter inndampet. Det råe oppnådde produktet blir kromatografert på silikagel (elueringsmiddel: 95/5 diklormetan/metanol). 34 mg etyl 4-cykloheksyl-1-[2-{3-etyl-3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-(4-metoksyfenyl)propionyl]piperidin-4-karboksylat i form av en gul olje blir oppnådd i et utbytte på 30%.
10 HPLC: (metode F); retensjonstid: 20,72 min, 91%, M+H: 582.

Eksempel 9: N-cyklopropyl-N-{1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-(4-metoksyfenyl)propionyl]piperidin-4-yl}propionamid (forbindelse 15)

15 ***9-1-1 tert-Butyl- 4-cyclopropylaminopiperidin-1-karboksylat***

[0207] 1 g (5 mmol) tert-butyl 4-oksopiperidin-1-karboksylat blir oppløst i 40 ml etanol med 10% av eddiksyre. 0,28 ml (4,2 mmol) cyklopropylamin blir tilsatt. Etter 30 minutter, 0,53 g (36 mmol) NaBH₃CN blir tilsatt og reaksjonsmediet blir omrørt i
20 én time ved romtemperatur. Reaksjonen blir stanset ved tilsetning av vandig ammoniakk løsning og de organiske produktene blir deretter ekstrahert med etylacetat. Den organiske fasen blir tørket og deretter inndampet. Det råe oppnådde produktet blir kromatografert på silikagel (elueringsmiddel: 55/45 heptan/etylacetat). 0,8 g tert-butyl 4-cyklopropylamino-piperidin-1-karboksylat i form av en fargeløs olje
25 blir oppnådd i et utbytte på 79%.

9-1-2 tert-Butyl 4-(cyclopropylpropionylamino)piperidin-1-carboksylate

[0208] 0,8 g (3,3 mmol) tert-butyl 4-cyklopropylaminopiperidin-1-karboksylat, 0,48 ml (3,3 mmol) trietylamin og 0,56 ml (3,3 mmol) propionylklorid oppløses i 50 ml
30 THF. Reaksjonsmediet blir omrørt i 2 timer ved romtemperatur. Reaksjonen blir stanset ved tilsetning av vann og de organiske produktene blir deretter ekstrahert med diklormetan. Den organiske fasen blir tørket og deretter inndampet. Det råe oppnådde produktet blir kromatografert på silikagel (elueringsmiddel: 6/4 heptan/etylacetat). 0,87 g tert-butyl 4-(cyklopropylpropionylamino)piperidin-1-karboksylat i form av en fargeløs olje blir oppnådd i et utbytte på 89%.
35

9-1-3 N-Cyclopropyl-N-piperidin-4-ylpropionamid

[0209] 0,87 g (2,9 mmol) tert-butyl 4-(cyklopropylpropionylamino)piperidin-1-karboksylat blir oppløst i 8 ml av en 80/20 DCM/MeOH blanding. Løsningen blir omrørt i 2 timer ved romtemperatur og deretter hellet i 1 N NaOH-løsning og ekstrahert med diklormetan. Den organiske fasen blir tørket over magnesiumsulfat og deretter inndampet. 290 mg råprodukt blir oppnådd og anvendt i de følgende trinn uten ytterligere rensning.

9-2 N-Cyclopropyl-N-{1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-(4-metoksyfenyl)-propionyl]piperidin-4-yl}propionamid

[0210] 100 mg (0,51 mmol) N-cyklopropyl-N-piperidin-4-ylpropionamid, 170 mg (0,51 mmol) 2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-(4-metoksyfenyl)propansyre (jf. preparering 2-3), 108 mg (0,56 mmol) EDC og 76 mg (0,56 mmol) HOBt oppløses i 5 ml DMF under nitrogen. Blandingen blir omrørt ved romtemperatur natten over og løsningen blir deretter vasket med vandig 5% sitronsylreløsning og ekstrahert med etylacetat. Den organiske fasen blir vasket med vandig 1N NaOH-løsning og deretter tørket og inndampet. Det råe oppnådde produktet blir rensset ved preparativ HPLC (betingelser jf. side 38). 2 mg N-cyklopropyl-N-{1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-(4-metoksyfenyl)propionyl]piperidin-4-yl}-propionamid blir oppnådd i et utbytte på 8%.

HPLC: (metode G); retensjonstid: 12,46 min, 92%, M+H: 511.

Eksempel 10: 1-[-2-(4-butyryl-4-cykloheksylpiperidin-1-yl)-1-(4-metoksybenzyl)-2-oksoetyl]-3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]urinstoff trifluoracetat (forbindelse 17):

10-1-1 4-Fenyl-1-(toluen-4-sulfonyl)piperidin-4-karbonitril

[0211] 17,2 g (89,8 mmol) 4-metylbenzensulfonylchlorid oppløst i 150 ml diklormetan blir satt til en løsning av 20 g (89,8 mmol) 4-fenylpiperidin-4-karbonitril og 28 ml trietylamin i 200 ml diklormetan. Reaksjonsblandingen blir omrørt i 1 time ved romtemperatur. Reaksjonen blir stanset ved tilsetning av 200 ml vann og blir deretter ekstrahert med diklormetan. De organiske fasene samles og tørkes over natriumsulfat. Løsningsmidlene blir avdampet og residuet blir deretter tatt opp i dietyleter og filtrert fra. 30,3 g 4-fenyl-1-(toluen-4-sulfonyl)piperidin-4-karbonitril i form av et hvitt pulver blir oppnådd i et utbytte på 99%.

10-1-2 1-[4-Fenyl-1-(toluen-4-sulfonyl)piperidin-4-yl]-butan-1-on

[0212] 88 ml (176 mmol) n-propylmagnesiumklorid blir satt til en løsning av 30 g (88 mmol) 4-fenyl-1-(toluen-4-sulfonyl)piperidin-4-karbonitril i 500 ml toluen.

5 Reaksjonsblandingen blir omrørt i 6 timer ved 65-70°C og deretter natten over ved romtemperatur. Reaksjonen blir stanset ved tilsetning av 100 ml tetrahydrofuran og blir deretter hydrolysert med 1N saltsyreløsning og ekstrahert med etylacetat. De organiske fasene samles og tørkes over natriumsulfat. Løsningsmidlene blir avdampet og residuet blir deretter tatt opp i dietyleter og filtrert fra. 1,38 g utgangsmateriale blir
10 gjenvunnet. Filtratet blir konsentrert til tørrhet og deretter kromatografert på silikagel (elueringsmiddel: 80/20 heptan/etylacetat). 17,8 g 1-[4-fenyl-1-(toluen-4-sulfonyl)piperidin-4-yl]-butan-1-on i form av et hvitt pulver blir oppnådd i et utbytte på 50%.

10-1-3 4-Butyryl-4-fenylpiperidin hydroklorid

15

[0213] 10 g (26 mmol) 1-[4-fenyl-1-(toluen-4-sulfonyl)piperidin-4-yl]-butan-1-on blir suspendert i 64 ml svovelsyre og 32 ml vann. Reaksjonsblandingen blir omrørt ved tilbaketilbake i 48 timer. Reaksjonen blir overvåket ved HPLC. 50 ml etanol blir satt til for å homogenisere reaksjonsmediet, fulgt av 40 ml svovelsyre og oppvarming blir
20 fortsatt i 24 timer. Reaksjonen blir stanset ved tilsetning til is og gjort basisk med natriumhydroksid-løsning og deretter ekstrahert med etylacetat. De organiske fasene samles og tørkes over natriumsulfat. Løsningsmidlene blir avdampet og residuet blir deretter tatt opp i dietyleter og utfelt med en 4N løsning av hydrogenklorid i etylacetat. 3,8 g 4-butyryl-4-fenylpiperidin hydroklorid i form av et hvitt pulver blir
25 oppnådd i et utbytte på 55%.

10-1-4 1-(4-Cycloheksylpiperidin-4-yl)butan-1-on

[0214] I en Parr bombe under et hydrogentrykk på 6 bar, blir 100 mg rhodium på alumina og 0,2 ml eddiksyre satt til en løsning av 100 mg (0,5 mmol) 4-butyryl-4-fenylpiperidin hydroklorid i 10 ml dioksan. Reaksjonsmediet blir oppvarmet ved 80°C i
30 12 timer. Reaksjonen blir stanset og deretter filtrert gjennom Celite og vasket med diklormetan. Løsningsmidlene blir avdampet og residuet blir tatt opp i vann, gjort basisk med 1N natriumhydroksid-løsning og ekstrahert med etylacetat. De organiske fasene blir tørket over natriumsulfat. Løsningsmidlene blir avdampet og residuet blir
35 kromatografert på silikagel (elueringsmiddel: 9/1 diklormetan/metanol). 51,2 mg 1-

(4-cykloheksylpiperidin-4-yl)-butan-1-on i form av et hvitt pulver blir oppnådd i et utbytte på 61 %.

10-2 1-[2-(4-Butyryl-4-cycloheksylpiperidin-1-yl)-1-(4-metoksybenzyl)-2-oksoetyl]-3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]urea trifluoracetat

5

[0215] 29 mg (0,22 mmol) HOBt og 41 mg (0,22 mmol) EDC blir satt til en løsning av 62,5 mg (0,19 mmol) 2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-(4-metoksyfenyl)propansyre (jf. preparering 2-3) og 43,7 mg (0,19 mmol) 1-(4-cykloheksylpiperidin-4-yl)butan-1-on i 2 ml dimetylformamid. Reaksjonsblandingen blir omrørt i 16 timer ved romtemperatur. Reaksjonen blir stanset ved tilsetning av 10 ml vann og blir deretter ekstrahert med etylacetat. De organiske fasene samles og tørkes over natriumsulfat. Løsningsmidlene blir avdampet og residuet blir deretter rensert ved preparativ HPLC (betingelser jf. side 38). 63,7 mg 1-[2-(4-butyryl-4-cykloheksylpiperidin-1-yl)-1-(4-metoksybenzyl)-2-oksoetyl]-3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]urinstoff trifluoracetat i form av et hvitt skum blir oppnådd i et utbytte på 59%. HPLC: (metode J); retensjonstid: 21,49 min, 97%, M+H: 552.

15

Eksempel 11: 1-[2-(4-butoksy-4-cykloheksylpiperidin-1-yl)-1-(4-metoksybenzyl)-2-oksoetyl]-3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]urinstoff (forbindelse 18):

20

11-1-1 4-Hydroksy-4-fenylpiperidin-1-tert-butoksykarbonyl

[0216] 2,5 g (12,5 mmol) tert-butyl 4-oksopiperidin-1-karboksylat oppløses i 100 ml THF og nedsenket i et bad ved -50°C. 40 ml (40 mmol) en fenylmagnesiumbromid løsning blir tilsatt. Etter omrøring i 1 time 30 minutter, blir mettet NH₄Cl løsning tilsatt og reaksjonsmediet blir deretter ekstrahert med etylacetat. Den organiske fasen blir vasket med 5% sitronsyre og deretter tørket over MgSO₄, filtrert og konsentrert. Det råe oppnådde produktet blir kromatografert på silikagel (elueringsmiddel: 7/3 heptan/etylacetat). 1,84 g i form av et hvitt pulver blir oppnådd i et utbytte på 53%.

25

11-1-2 4-Butoksy-4-fenylpiperidin-1-tert-butoksykarbonyl

30

[0217] En løsning av 500 mg (1,80 mmol) 4-hydroksy-4-fenylpiperidin-1-tert-butoksykarbonyl oppløst i 7,5 ml DMF blir nedsenket i et bad ved 0°C, hvor det blir tilsatt 196 mg (4,90 mmol) 60% NaH og deretter 1 ml (8,7 mmol) n-jodbutan. Etter omrøring i 3 timer, blir ytterligere 206 mg 60% NaH og 1 ml n-jodbutan tilsatt. Etter 5

35

dager, blir reaksjonsmediet ekstrahert med etylacetat og vasket med mettet NH_4Cl løsning. Den organiske fasen blir tørket over MgSO_4 , filtrert og konsentrert. Det råe oppnådde produktet blir kromatografert på silikagel (elueringsmiddel: 9/1 heptan/etylacetat). 233 mg i form av en fargeløs olje blir oppnådd i et utbytte på 39%.

11-1-3 4-Butoksy-4-cykloheksylpiperidin-1-tert-butoksykarbonyl

[0218] En løsning inneholdende 178 mg 5% $\text{Rh}/\text{Al}_2\text{O}_3$, 0,35 ml eddiksyre og 220 mg (0,66 mmol) 4-butoksy-4-fenylpiperidin-1-tert-butoksykarbonyl i 18 ml dioksan blir plassert under 6 bar av hydrogen ved 80°C i 18 timer. Reaksjonsmediet blir filtrert, vasket med diklormetan og konsentrert. Det råe oppnådde produktet blir kromatografert på silikagel (elueringsmiddel: 95/5 heptan/ EtOAc). 139 mg i form av en fargeløs olje blir oppnådd i et utbytte på 62%.

11-1-4 4-Butoksy-4-cykloheksylpiperidin trifluoracetat

[0219] Til en løsning inneholdende 139 mg (0,41 mmol) 4-butoksy-4-cykloheksylpiperidin-1-tert-butoksykarbonyl oppløst i 8 ml diklormetan blir det tilsatt 2 ml trifluoreddiksyre. Reaksjonsmediet blir omrørt ved romtemperatur i 2 timer og deretter konsentrert. 241 mg i form av en fargeløs olje blir oppnådd og anvendt i de følgende trinn uten ytterligere rensning.

11-2 1-[2-(4-Butoksy-4-cykloheksylpiperidin-1-yl)-1-(4-metoksybenzyl)-2-oksoetyl]-3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]urea

[0220] Til 69 mg (0,21 mmol) 2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-(4-metoksyfenyl)-propansyre (jf. preparering 2-3) oppløst i 2 ml DMF blir det tilsatt en løsning av 71 mg (0,20 mmol) 4-butoksy-4-cykloheksylpiperidin trifluoracetat i 1,5 ml DMF, 44 mg (0,23 mmol) EDC og 33 mg (0,24 mmol) HOBt. Etter 2 timer 30 minutter, reaksjonsmediet blir hydrolysert med vandig 2% sitronsylreløsning og deretter ekstrahert med diklormetan. Den organiske fasen blir deretter vasket med vandig 1 N natriumhydroksid-løsning. Den organiske fasen blir tørket over MgSO_4 , filtrert og konsentrert. Denne oljen blir kromatografert på silikagel (elueringsmiddel: 8/2 DCM/ MeOH). 25 mg 1-[2-(4-butoksy-4-cykloheksylpiperidin-1-yl)-1-(4-metoksybenzyl)-2-oksoetyl]-3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]urinstoff blir oppnådd i et utbytte på 22%.

^1H NMR/ $\text{DMSO-}d_6$ 100°C : δ = 0,87-0,94 (m, 4H); 1,06-1,23 (m, 5H); 1,33-1,68 (m, 12H); 1,72-1,80 (m, 3H); 2,63 (t, J = 7,6 Hz, 2H); 2,71-2,83 (m, 4H); 2,91-3,09 (m,

2H); 3,19-3,28 (m, 4H); 3,73 (s, 3H); 4,84 (bq, J = 6,4-8,4 Hz, 1H); 5,96-6,02 (m, 2H); 6,79 (d, J = 5,6 Hz, 2H); 6,82 (s, 1 H); 7,08 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 7,58 (s, 1H).

Eksempel 12: Etyl 4-etyl-1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-(4-metoksyfenyl)propionyl]piperidin-4-karboksylat (forbindelse 24):

5

12-1-1 tert-Butyl 4-etyl-4-etoksykarbonylpiperidin-1-karboksylat

[0221] 0,2 g (0,78 mmol) tert-butyl 4-etoksykarbonylpiperidin-1-karboksylat blir oppløst i 4 ml THF ved -10°C. 0,8 ml (1,56 mmol) litium diisopropylamid blir tilsatt
 10 dråpevis. Etter 15 minutter, 0,09 ml (1,2 mmol) jodetan blir tilsatt og blandingen oppvarmet til romtemperatur. Det blir omrørt i 30 minutter og deretter hellet i mettet ammoniumklorid-løsning og ekstrahert med etylacetat. Den organiske fasen blir tørket og deretter konsentrert til tørrhet. Den oppnådde oljen blir kromatografert på silikagel (elueringsmiddel: 95/5 heptan/etylacetat). 183 mg tert-butyl 4-etyl-4-
 15 etoksykarbonylpiperidin-1-karboksylat i form av en gul olje blir oppnådd i et utbytte på 82%.

12-1-2 4-Etoksykarbonyl-4-etylpiperidin trifluoracetat

[0222] 183 mg (0,64 mmol) tert-butyl 4-etyl-4-etoksykarbonylpiperidin-1-
 20 karboksylat blir fortynnet i 4 ml av en 8/2 diklormetan/trifluoreddiksyre blanding. Løsningen blir omrørt ved romtemperatur i 1 time og løsningsmidlene blir deretter avdampet. 140 mg 4-etoksykarbonyl-4-etylpiperidin trifluoracetat i form av en olje blir oppnådd i et utbytte på 73%.

12-2 Etyl 4-etyl-1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-(4-metoksyfenyl)-propionyl]piperidin-4-karboksylat

25

[0223] 0,194 g (0,59 mmol) 2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-(4-metoksyfenyl)-propansyre (jf. preparering 2-3), 140 mg (0,47 mmol) 4-etoksykarbonyl-4-etylpiperidin trifluoracetat, 124 mg (0,65 mmol) EDC og 88 mg
 30 (0,65 mmol) HOBt oppløses i 4 ml DMF. Blandingen blir omrørt ved romtemperatur i 72 timer. Reaksjonsmediet blir vasket med vandig 1N NaOH-løsning og deretter ekstrahert med diklormetan. Den organiske fasen blir tørket og inndampet.

[0224] Den oppnådde oljen blir kromatografert på silikagel (elueringsmiddel: 90/10
 35 DCM/MeOH). 89 mg etyl 4-etyl-1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-(4-

metoksyfenyl)-propionyl]piperidin-4-karboksylat i form av en fargeløs olje blir oppnådd i et utbytte på 30%.

HPLC: (metode M); retensjonstid: 9,32 min, 93%, M+H: 500.

Eksempel 13: Cykloheksyl-1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-(4-metoksyfenyl)propionyl]piperidin-4-karboksytsyre trifluoracetat (forbindelse 26)

13-1 4-Cykloheksylpiperidin-4-karboksytsyre trifluoracetat

[0225] Til en løsning inneholdende 480 mg (1,54 mmol) piperidin-1-tert-butoksykarbonyl-4-cykloheksyl-4'-karboksytsyre oppløst i 3 ml diklormetan blir det tilsatt ved romtemperatur 1 ml trifluoreddiksyre. Etter avdampning av løsningsmidlene, den oppnådde oljen blir anvendt i de følgende trinn.

13-2 Cycloheksyl-1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-(4-metoksyfenyl)-propionyl]piperidin-4-karboksytsyre trifluoracetat

[0226] Til en løsning inneholdende 93 mg (0,28 mmol) 2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-(4-metoksyfenyl)propansyre og 100 mg (0,31 mmol) 4-cykloheksylpiperidin-4-karboksytsyre trifluoracetat i 0,8 ml dimetylformamid blir det tilsatt 0,16 ml diisopropyletylamin og 90 mg (0,28 mmol) TBTU. Reaksjonsmediet blir omrørt ved romtemperatur i 18 timer. Reaksjonen blir stanset ved tilsetning av vann og de organiske forbindelsene blir ekstrahert med diklormetan. Den organiske fasen blir tørket og inndampet. Den oppnådde oljen blir rensset ved preparativ HPLC (betingelser jf. side 38). 35 mg cykloheksyl-1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-(4-metoksyfenyl)propionyl]piperidin-4-karboksytsyre trifluoracetat blir oppnådd i et utbytte på 19%.

HPLC: (metode L); retensjonstid: 14,75 min, 96%, M+H: 526.

Eksempel 14: 1-[2-(1H-Imidazol-4-yl)etyl]-3-{1-(4-metoksybenzyl)-2-[3-(2-metylcykloheksyl)-3-propoksyazetidin-1-yl]-2-oksoetyl}urinstoff trifluoracetat (forbindelse 27)

14-1-1 tert-Butyl 3-(2-metylcykloheksyl)-3-propoksyazetidin-1-karboksylat

[0227] 170 mg (0,56 mmol) tert-butyl 3-(2-metylcykloheksyl)-3-propoksyazetidin-1-karboksylat fremstilt som beskrevet i Eksempel 6-1-2, 48 mg 5% rhodium på

alumina, 5 ml metanol og 0,6 ml eddiksyre blir innført i en Parr bombe. Mediet blir omrørt under 4 bar av hydrogen ved 90°C i 7 dager. Reaksjonsmediet blir filtrert og skyllet med diklormetan og deretter konsentrert til tørrhet. Råproduktet blir kromatografert på silikagel (elueringsmiddel: 95/5 heptan/etylacetat). 96 mg tert-butyl 3-(2-metylcykloheksyl)-3-propoksy-azetidin-1-karboksylat i form av en fargeløs olje blir oppnådd i et utbytte på 55%.

14-1-2 3-(2-Metylcykloheksyl)-3-propoksyazetidin trifluoracetat

[0228] 91 mg (0,29 mmol) tert-butyl 3-(2-metylcykloheksyl)-3-propoksyazetidin-1-karboksylat oppløses i 8 ml diklormetan. Reaksjonsmediet blir nedsenket i et isbad. 2 ml trifluoreddiksyre blir tilsatt. Etter 1 time, blir løsningsmidlene avdampet. 113 mg i form av en brun olje blir anvendt i de følgende trinn uten ytterligere rensning.

14-2 1-[2-(1H-Imidazol-4-yl)etyl]-3-{1-(4-metoksybenzyl)-2-[3-(2-metylcykloheksyl)-3-propoksyazetidin-1-yl]-2-oksoetyl}urea trifluoracetat

[0229] Til 97 mg (0,29 mmol) 2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-(4-metoksyfenyl)-propansyre (jf. preparering 2-3) oppløst i 2 ml DMF blir det tilsatt 94 mg (0,29 mmol) 3-(2-metylcykloheksyl)-3-propoksyazetidin trifluoracetat, 70 mg (0,37 mmol) EDC og 45 mg (0,33 mmol) HOBt. Etter 3 timer, reaksjonsmediet blir hydrolysert med vandig 1 N natriumhydroksid-løsning og deretter ekstrahert med diklormetan. Den organiske fasen blir tørket over MgSO₄, filtrert og konsentrert. Det råe oppnådde produktet blir rensset ved preparativ HPLC. 33 mg 1-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]-3-{1-(4-metoksybenzyl)-2-[3-(2-metylcykloheksyl)-3-propoksyazetidin-1-yl]-2-oksoetyl}urinstoff trifluoracetat blir oppnådd i et utbytte på 18%.

¹H NMR/DMSO_{D6} 100°C: δ = 0,79-0,86 (m, 3H); 0,88-0,95 (m, 3H); 1,10-1,30 (m, 2H); 1,40-1,50 (m, 8H); 1,63-1,73 (m, 2H); 1,98-2,05 (m, 1H); 2,78 (bq, J = 6,8-8,8 Hz, 5H); 3,22-3,38 (m, 2H); 3,56-3,70 (m, 3H); 3,75 (s, 3H); 3,80-4,20 (m, 1H); 4,34 (bt, J = 7,2 Hz, 1 H); 5,90-6,20 (m, 2H); 6,85 (bd, 2H); 7,10 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 7,31 (s, 1 H); 8,82 (s, 1 H).

Eksempel 15: 1-[2-(1H-Imidazol-4-yl)etyl]-3-[1-(4-metoksybenzyl)-2-okso-2-(3-pentyl-3-fenylazetidin-1-yl)etyl]urinstoff (forbindelse 29)

15-1-1 2-Fenylheptannitril

[0230] Til en suspensjon av 2 g 60% NaH i 50 ml DMF avkjølt til 0°C blir det tilsatt

dråpevis 5 g (42,7 mmol) fenylacetonitril. Etter omrøring i 30 minutter ved 0°C, 5,32 ml (42,7 mmol) brompentan blir tilsatt dråpevis. Reaksjonsmediet blir omrørt i 16 timer ved romtemperatur og deretter behandlet med is og ekstrahert med etyleter. Den organiske fasen blir vasket med mettet vandig natriumhydrogenkarbonat-løsning, tørket over natriumsulfat, filtrert og inndampet under trykk. En oransje-gul olje blir oppnådd og renses ved fraksjonert destillering under redusert trykk (70-75°C ved 1×10^{-1} mbar). 5,14 g i form av en oransje-farget olje blir oppnådd i et utbytte på 64%.

15-1-2 2-Hydroksymetyl-2-fenylheptanenitril

[0231] Til en suspensjon av 1,34 g 60% NaH i 50 ml DMF avkjølt til 0°C blir det tilsatt 5,14 g (27,4 mmol) 2-fenylheptanenitril. Etter omrøring i 30 minutter, 7,6 g (220 mmol) paraformaldehyd blir tilsatt porsjonsvis. Reaksjonsmediet blir omrørt ved romtemperatur i 6 timer og deretter hydrolysert med is og ekstrahert med dietyleter. Den organiske fasen blir vasket med mettet vandig natriumhydrogenkarbonat-løsning, tørket over natriumsulfat, filtrert og inndampet under trykk. Det råe oppnådde produktet blir kromatografert på silikagel (elueringsmiddel: 8/2 heptan/etylacetat). 4,24 g i form av en blekgul olje blir oppnådd i et utbytte på 71%.

15-1-3 Toluen-4-sulfonsyre 2-cyano-2-fenylheptyl ester

[0232] Til en løsning inneholdende 4,24 g (19,5 mmol) 2-hydroksymetyl-2-fenylheptanenitril i 25 ml diklormetan blir det tilsatt 4,1 g (21,5 mmol) p-toluensulfonylchlorid og 6 ml trietylamin. Reaksjonsmediet blir omrørt i 15 timer ved romtemperatur og deretter behandlet med 1 N saltsyreløsning og ekstrahert med diklormetan. Den organiske fasen blir tørket over natriumsulfat, filtrert og inndampet under trykk. En gul olje blir oppnådd og utfelt fra en 9/1 heptan/diisopropyleter blanding. Den dannede fellingen blir filtrert fra og skyllet med diisopropyleter. 5,26 g i form av et beige-farget pulver blir oppnådd i et utbytte på 72%.

15-1-4 3-Pentyl-3-fenylazetidin

[0233] Til en løsning inneholdende 5,26 g (14,1 mmol) toluen-4-sulfonsyre 2-cyano-2-fenylheptylester i 25 ml THF under nitrogen blir det tilsatt forsiktig 600 mg (15,5 mmol) LiAlH_4 pulver. Reaksjonsmediet blir omrørt i 1 time ved romtemperatur og deretter behandlet med en natriumsulfat pasta (varm vann + Na_2SO_4). Etter omrøring i 30 minutter ved romtemperatur, blir de dannede saltene filtrert fra og filtratet blir

inndampet under redusert trykk. Residuet blir tatt opp i diklormetan og vasket med vandig 1N natriumhydroksid-løsning. Den organiske fasen blir tørket over natriumsulfat, filtrert og inndampet under redusert trykk. 2,90 g av en fargeløs olje blir oppnådd og anvendt i de følgende trinn uten ytterligere rensning.

5 **15-2 1-[2-(1H-Imidazol-4-yl)etyl]-3-[1-(4-metoksybenzyl)-2-okso-2-(3-pentyl-3-fenyl-azetidin-1-yl)etyl]urea**

[0234] 170 mg (0,837 mmol) 3-pentyl-3-fenylazetidin oppløses i 2 ml DMF med 50 mg 2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-(4-metoksyfenyl)propansyre (jf. preparering 2-3). Til denne blir løsningen blir det tilsatt 177 mg (0,920 mmol) EDC og deretter 125 mg (0,920 mmol) HOBt. Reaksjonsmediet blir omrørt i 4 timer og deretter behandlet med 1N natriumhydroksid og ekstrahert med diklormetan. De samlede organiske faser blir tørket over Na₂SO₄, filtrert og inndampet. Det råe oppnådde produktet blir kromatografert på silikagel (elueringsmiddel: 90/10 DCM/metanol). 180 mg 1-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]-3-[1-(4-metoksybenzyl)-2-okso-2-(3-pentyl-3-fenylazetidin-1-yl)etyl]urinstoff i form av et hvitt pulver blir oppnådd i et utbytte på 41%.

[0235] ¹H NMR/DMSO_{D6} 100°C: δ = 7,45 (s, 1H); 7,30 (m, 3H); 7,22 (m, 1H); 7,19 (m, 4H); 6,82 (m, 2H); 6,72 (s, 1 H); 5,99 (d, J = 9,2 Hz, 1 H); 5,90 (m, 1H); 4,38 (q, J = 7,2 Hz, 1H); 3,73 (m, 4H); 3,23 (m, 2H); 2,93 (m, 3H); 2,75 (d, J = 6 Hz, 2H); 2,61 (t, J = 6,80 Hz, 2H); 1,18 (m, 4H); 0,98 (m, 2H); 0,78 (t, J = 6,4 Hz, 3H).

Eksempel 16: Etyl 1-((R)-3-(4-klorfenyl)-2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}propionyl)-4-cykloheksylpiperidin-4-karboksylat (forbindelse 30):

16-1 Etyl 1-[(R)-2-tert-butoksykarbonylamino-3-(4-klorfenyl)propionyl]-4-cykloheksylpiperidin-4-karboksylat

[0236] 3,1 g (10 mmol) (R)-2-tert-butoksykarbonylamino-3-(4-klorfenyl)propionsyre, 1,9 g (11 mmol) EDC, 1,5 g (11 mmol) HOBt og 1,7 ml (20 mmol) diisopropyletylamin oppløses i 80 ml DMF. Blandingen blir omrørt ved romtemperatur i 15 minutter og 2,6 g (10 mmol) etyl piperidin-4-cykloheksyl-4'-karboksylat (jf. preparering 9-2) fortynnet i 20 ml DMF blir deretter tilsatt. Etter omrøring i 2 timer, ytterligere 1,7 ml (20 mmol) diisopropyletylamin blir tilsatt. Reaksjonen blir stanset ved tilsetning av vandig 5% sitronsyreløsning. De organiske

produktene blir ekstrahert med etylacetat og den organiske fasen blir vasket med vandig 1N NaOH-løsning. Den organiske fasen blir tørket og inndampet. 5,2 g etyl 1-[(R)-2-tert-butoksykarbonylamino-3-(4-klorfenyl)propionyl]-4-cykloheksylpiperidin-4-karboksylat i form av en fargeløs olje blir oppnådd i et utbytte på 75%.

5 **16-2 Etyl 1-[(R)-2-amino-3-(4-chlorofenyl)propionyl]-4-cykloheksylpiperidin-4-karboksylat**

[0237] 0,26 g (0,5 mmol) etyl 1-[(R)-2-tert-butoksykarbonylamino-3-(4-klorfenyl)-propionyl]-4-cykloheksylpiperidin-4-karboksylat blir fortynnet i 4 ml DCM og 1 ml
10 trifluoreddiksyre og løsningen blir omrørt i 2 timer ved romtemperatur og deretter quenched ved tilsetning av vandig 1 N NaOH-løsning og ekstrahert med diklormetan. Den organiske fasen blir tørket og deretter inndampet. 200 mg etyl 1-[(R)-2-amino-3-(4-klorfenyl)propionyl]-4-cykloheksylpiperidin-4-karboksylat i form av en fargeløs olje blir oppnådd i et utbytte på 95%.

15 **16-3 Etyl 1-((R)-3-(4-chlorofenyl)-2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}propionyl)-4-cykloheksylpiperidin-4-karboksylat**

[0238] 200 mg (0,48 mmol) etyl 1-[(R)-2-amino-3-(4-klorfenyl)propionyl]-4-cykloheksylpiperidin-4-karboksylat og 105 mg (0,52 mmol) para-nitrofenylklorformiat
20 oppløses i 5 ml diklormetan. Blandingen blir omrørt i 2 timer ved romtemperatur og løsningen blir deretter hellet i vandig 20% NH₄OH løsning og ekstrahert med diklormetan. Den organiske fasen blir vasket med vann og deretter tørket over natriumsulfat og inndampet. Den fargeløse oljen oppnådd blir fortynnet i 5 ml DMF, blandingen blir oppvarmet til 80°C, 58 mg (0,52 mmol) histamin blir deretter tilsatt og
25 løsningen blir omrørt i 5 minutter ved 80°C og i 10 minutter ved romtemperatur. Reaksjonen blir stanset ved tilsetning av vandig 5% sitronsyreløsning og de organiske produktene blir ekstrahert med DCM. Den organiske fasen blir vasket med vandig 1N NaOH-løsning og deretter med vann. Etter tørking over natriumsulfat og inndampning, det råe oppnådde produktet blir kromatografert på silikagel (elueringsmiddel: 80/20
30 DCM/MeOH). 40 mg etyl 1-((R)-3-(4-klorfenyl)-2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}propionyl)-4-cykloheksylpiperidin-4-karboksylat i form av en fargeløs olje blir oppnådd i et utbytte på 15%.
HPLC: (metode N); retensjonstid: 11,01 min, 96%, M+H: 558.

35 **Eksempel 17: 1-[2-(4-acetyl-4-cykloheksylpiperidin-1-yl)-1-(4-metoksybenzyl)-2-oksoetyl]-3-(1H-imidazol-4-ylmetyl)urinstoff trifluoracetat (forbindelse 32):**

17-1-1 1-[4-Fenyl-1-(toluen-4-sulfonyl)piperidin-4-yl]propan-1-on

[0239] 3,9 ml (2,94 mmol) av en 3M løsning av etylmagnesiumbromid blir satt til en
 5 løsning av 2 g (5,9 mmol) 4-fenyl-1-(toluen-4-sulfonyl)piperidin-4-karbonitril i 40 ml
 toluen. Reaksjonsblandingen blir omrørt natten over ved 65-70°C. Reaksjonen blir
 stanset og hydrolysert med 1N saltsyreløsning og deretter ekstrahert med etylacetat.
 De organiske fasene samles og tørkes over natriumsulfat. Løsningsmidlene blir
 avdampet og residuet blir deretter tatt opp i etylacetat, hvortil det blir tilsatt 1N
 10 saltsyreløsning og blandingen blir omrørt ved romtemperatur i 72 timer. 2,16 g 1-[4-
 fenyl-1-(toluen-4-sulfonyl)-piperidin-4-yl]propan-1-on i form av en gul olje blir
 oppnådd i et utbytte på 99%.

17-1-2 1-(4-Fenylpiperidin-4-yl)propan-1-on hydroklorid

[0240] 2,1 g (5,6 mmol) 1-[4-fenyl-1-(toluen-4-sulfonyl)piperidin-4-yl]propan-1-on
 15 blir suspendert i 14 ml svovelsyre og 7 ml vann. Reaksjonsblandingen blir omrørt ved
 tilbakeløp i 72 timer. Reaksjonen blir stanset ved tilsetning til is og gjort basisk med
 natriumhydroksid-løsning og deretter ekstrahert med etylacetat. De organiske fasene
 samles og tørkes over natriumsulfat. Løsningsmidlene blir avdampet og residuet blir
 20 deretter tatt opp i dietyleter og utfelt med en 4N løsning av hydrogenklorid i
 etylacetat. 1,04 g 1-(4-fenylpiperidin-4-yl)propan-1-on hydroklorid i form av et beige-
 farget pulver blir oppnådd i et utbytte på 73%.

17-1-3 tert-Butyl 4-fenyl-4-propionylpiperidin-1-karboksylat

[0241] 470 mg (2,17 mmol) di-tert-butyl dikarbonat oppløst i 5 ml diklormetan blir
 25 satt til en løsning av 500 mg (1,97 mmol) 1-(4-fenylpiperidin-4-yl)propan-1-on
 hydroklorid og 0,7 ml (4,93 mmol) trietylamin i 5 ml diklormetan.
 Reaksjonsblandingen blir omrørt i 2 timer ved romtemperatur. Reaksjonen blir stanset
 ved tilsetning av 10 ml vann. Den organiske fasen blir tørket over natriumsulfat.
 30 Løsningsmidlene blir avdampet og residuet blir deretter kromatografert på silikagel
 (elueringsmiddel: 80/20 heptan/etylacetat). 582 mg tert-butyl 4-fenyl-4-
 propionylpiperidin-1-karboksylat i form av et hvitt pulver blir oppnådd i et utbytte på
 93%.

17-1-4 tert-Butyl 4-cycloheksyl-4-propionylpiperidin-1-karboksylat

[0242] Det følgende blir innført i en Parr bombe: 582 mg (1,83 mmol) tert-butyl 4-fenyl-4-propionylpiperidin-1-karboksylat, 300 mg rhodium på alumina og 0,5 ml eddiksyre i 15 ml dioksan. Reaksjonsblandingen blir plassert under et hydrogentrykk på 6 bar og omrørt ved 80°C i 16 timer. Reaksjonen blir stanset, filtrert gjennom Celite og vasket med diklormetan. Løsningsmidlene blir avdampet og residuet blir deretter kromatografert på silikagel (elueringsmiddel: 95/5 heptan/etylacetat). 549 mg tert-butyl 4-cykloheksyl-4-propionylpiperidin-1-karboksylat i form av en fargeløs olje blir oppnådd i et utbytte på 93%.

17-1-5 4-Cykloheksyl-4-propionylpiperidin hydrochloride

10

[0243] 549 mg (1,7 mmol) tert-butyl 4-cykloheksyl-4-propionylpiperidin-1-karboksylat oppløses i 2 ml (17 mmol) 4N hydrogenklorid i etylacetat. Reaksjonsblandingen blir omrørt i 6 timer ved romtemperatur. Løsningsmidlene blir avdampet. Residuet blir tatt opp i eter og filtrert fra. 395 mg 4-cykloheksyl-4-propionylpiperidin hydroklorid i form av et hvitt pulver blir oppnådd i et utbytte på 90%.

15

17-2 1-[2-(4-Acetyl-4-cykloheksylpiperidin-1-yl)-1-(4-metoksybenzyl)-2-oksoetyl]-3-(1H-imidazol-4-ylmetyl)urea trifluoracetat

20

[0244] 58 mg (0,42 mmol) HOBt og 81 mg (0,42 mmol) EDC og deretter 0,2 ml (1,15 mmol) diisopropyletylamin blir satt til en løsning av 128 mg (0,38 mmol) 2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-(4-metoksyfenyl)propionsyre (jf. preparering 2-3) og 62,9 mg (0,38 mmol) 4-cykloheksyl-4-propionylpiperidin hydroklorid i 5 ml dimetylformamid. Reaksjonsblandingen blir omrørt natten over ved romtemperatur. Reaksjonen blir stanset ved tilsetning av 10 ml vann og blir deretter ekstrahert med etylacetat. De organiske fasene samles og tørkes over natriumsulfat. Løsningsmidlene blir avdampet og residuet blir deretter renset ved preparativ HPLC (betingelser jf. side 38). 98,5 mg 1-[2-(4-acetyl-4-cykloheksylpiperidin-1-yl)-1-(4-metoksybenzyl)-2-oksoetyl]-3-(1H-imidazol-4-ylmetyl)-urinstoff trifluoracetat i form av et hvitt pulver blir oppnådd i et utbytte på 48%.

25

30

HPLC: (metode N); retensjonstid: 9,98 min, 97%, M+H: 538.

Eksempel 18: 1-[2-(4-cykloheksyl-4-propionylpiperidin-1-yl)-1-(4-metoksybenzyl)-2-oksoetyl]-3-(1H-imidazol-4-ylmetyl)urinstoff trifluoracetat (forbindelse 33):

35

18-1-1 1-Trityl-1H-imidazole-4-karbaldehyde:

[0245] Til en løsning inneholdende 1 g (10,4 mmol) 1H-imidazol-4-karbaldehyd og 3,18 g (11,4 mmol) tritylklorid suspendert i 28 ml acetonitril blir det tilsatt dråpevis 2,5 ml (17,7 mmol) trietylamin. Etter omrøring i 2 timer ved romtemperatur, blir 30 ml vann tilsatt og det rå reaksjonsproduktet blir filtrert. 3,2 g i form av et beige-farget pulver blir oppnådd og anvendt i de følgende trinn uten ytterligere rensning.

18-1-2 Piperidin-1-yl-(1-trityl-1H-imidazol-4-yl-metylene)amine:

[0246] Til en løsning inneholdende 342 mg (1,01 mmol) 1-trityl-1H-imidazol-4-karbaldehyd og 100 mg (1,0 mmol) piperidin-1-ylamin blir det tilsatt 3,5 ml etanol og 1,5 ml diklormetan. Reaksjonsmediet blir oppvarmet ved 80°C i 1 time. Løsningsmidlene blir avdampet og 450 mg av et pulver blir oppnådd og anvendt i de følgende trinn uten ytterligere rensning.

18-1-3 C-(1H-Imidazol-4-yl)methylamine dihydrochloride

[0247] Til en løsning inneholdende 450 mg piperidin-1-yl-(1-trityl-1H-imidazol-4-yl-metylen)amin i 3,5 ml 3N hydrogenklorid i etylacetat blir det tilsatt 90 mg 10% Pd/C, 0,5 ml THF og 0,9 ml etanol. Reaksjonsmediet blir plassert under et hydrogentrykk på 6 bar og oppvarmet ved 80°C i 3 timer. Etter avfiltering av katalysatoren og avdampning av løsningsmidlene, blir det råe oppnådde produktet kromatografert på silikagel (elueringsmiddel: 6/4 DCM/MeOH). 50 mg C-(1H-imidazol-4-yl)metylamin dihydroklorid i form av et hvitt pulver blir oppnådd i et utbytte på 29%.

18-2 Metyl (S)-2-[3-(1H-imidazol-4-yl-metyl)ureido]-3-(4-metoksyfenyl)-propanoat

[0248] 1,1 g (0,37 mmol) metyl (S)-3-(4-metoksyfenyl)-2-(4-nitrofenoksykarbonyl-amino)propanoat (jf. preparering 2-2) og 0,7 ml (0,37 mmol) diisopropyletylamin i 5 ml dimetylformamid blir tilsatt ved 80°C til en løsning av 500 mg (0,37 mmol) C-(1H-imidazol-4-yl)metylamin dihydroklorid i 15 ml dimetylformamid. Reaksjonsblandingen blir omrørt i 2 timer ved 80°C. Reaksjonen blir stanset ved tilsetning av 30 ml vann og deretter ekstrahert med etylacetat. De organiske fasene samles og tørkes over natriumsulfat. Løsningsmidlene blir avdampet og residuet blir deretter kromatografert på silikagel (elueringsmiddel: 80/20 diklormetan/metanol). 279 mg metyl (S)-2-[3-(1H-imidazol-4-yl-metyl)-ureido]-3-(4-metoksyfenyl)propanoat i form av en gul olje blir oppnådd i et utbytte på 63%.

18-3 2-[3-(1-imidazol-4-ylmetyl)ureido]-3-(4-metoksyfenyl)propionic acid

[0249] 351 mg (84 mmol) litiumhydroksid-monohydrat blir satt til en løsning av 278 mg (8,4 mmol) metyl (S)-2-[3-(1 H-imidazol-4-ylmetyl)ureido]-3-(4-metoksyfenyl)propanoat i 5 ml tetrahydrofuran og 1 ml vann. Reaksjonsblandingen blir oppvarmet i 10 minutter ved 100°C i en mikrobølge reaktor. Reaksjonen blir stanset ved tilsetning av 2 ml vann og 0,5 ml eddiksyre og blir deretter ekstrahert med etylacetat. Den vandige fasen blir konsentrert til tørrhet og residuet blir deretter kromatografert på silikagel (elueringsmiddel: 7/3 diklormetan/metanol). 261 mg 2-[3-(1H-imidazol-4-ylmetyl)ureido]-3-(4-metoksyfenyl)propionsyre i form av et hvitt skum blir oppnådd i et utbytte på 98%.

18-4 1-[2-(4-Cykloheksyl-4-propionylpiperidin-1-yl)-1-(4-metoksybenzyl)-2-oksoetyl]-3-(1H-imidazol-4-ylmetyl)urea trifluoracetat

[0250] 70 mg (0,52 mmol) HOBt og 99,4 mg (0,52 mmol) EDC og deretter 0,25 ml (1,4 mmol) diisopropyletylamin blir satt til en løsning av 150 mg (0,47 mmol) 2-[3-(1H-imidazol-4-ylmetyl)ureido]-3-(4-metoksyfenyl)propionsyre og 123 mg (0,47 mmol) 1-(4-cykloheksylpiperidin-4-yl)propan-1-on i 5 ml dimetylformamid. Reaksjonsblandingen blir omrørt i 16 timer ved romtemperatur. Reaksjonen blir stanset ved tilsetning av 10 ml vann og blir deretter ekstrahert med etylacetat. De organiske fasene samles og tørkes over natriumsulfat. Løsningsmidlene blir avdampet og residuet blir deretter rensset ved preparativ HPLC (betingelser jf. side 38). 8,5 mg 1-[2-(4-cykloheksyl-4-propionylpiperidin-1-yl)-1-(4-metoksybenzyl)-2-oksoetyl]-3-(1H-imidazol-4-ylmetyl)urinstoff trifluoracetat i form av en fargeløs olje blir oppnådd i et utbytte på 4%.

HPLC: (metode N); retensjonstid: 9,93 min, 98%, M+H: 524.

Eksempel 19: Etyl 4-cykloheksyl-1-[(R)-2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]-ureido}-3-(4-metoksyfenyl)propionyl]piperidin-4-karboksylat (forbindelse 34):

19-1 Etyl 1-[(R)-2-tert-butoksykarbonylamino-3-(4-metoksyfenyl)propionyl]-4-cykloheksylpiperidin-4-karboksylat

[0251] Til 3,22 g (10,9 mmol) (R)-2-tert-butoksykarbonylamino-3-(4-metoksyfenyl)-propionsyre oppløst i 20 ml DMF blir det tilsatt 2,29 g (12,0 mmol) EDC, 1,62 g (12,0 mmol) HOBt, 2,62 g (10,9 mmol) etyl 4-cykloheksylpiperidin-4-karboksylat (jf. preparering 3-1-2) og 4,6 ml (32,7 mmol) trietylamin. Etter omrøring i 2 timer 30 minutter, blir reaksjonen stanset ved tilsetning av vandig 1 N

natriumhydroksid-løsning og de organiske produktene blir ekstrahert med diklormetan. Den organiske fasen blir tørket over MgSO_4 , filtrert og inndampet. Det råe oppnådde produktet blir kromatografert på silikagel (elueringsmiddel: 7/3 heptan/ EtOAc). 3,70 g etyl 1-[(*R*)-2-tert-butoksykarbonylamino-3-(4-metoksyfenyl)propionyl]-4-cykloheksyl-piperidin-4-karboksylat i form av et hvitt pulver blir oppnådd i et utbytte på 66%.

19-2 Etyl 1-[(*R*)-2-amino-3-(4-metoksyfenyl)propionyl]-4-cykloheksylpiperidin-4-karboksylat

[0252] Til 3,7 g (7,16 mmol) etyl 1-[(*R*)-2-tert-butoksykarbonylamino-3-(4-metoksyfenyl)propionyl]-4-cykloheksylpiperidin-4-karboksylat oppløst i 30 ml DCM nedsenket i et bad ved 0°C blir det tilsatt 10 ml trifluoreddiksyre. Etter omrøring i 1 time 30 minutter, blir løsningsmidlene avdampet. Reaksjonsmediet blir vasket med vandig 1 N natriumhydroksid-løsning og ekstrahert med DCM. Den organiske fasen blir deretter vasket med vann og deretter tørket over MgSO_4 , filtrert og konsentrert. 2,74 g etyl 1-[(*R*)-2-amino-3-(4-metoksyfenyl)propionyl]-4-cykloheksylpiperidin-4-karboksylat i form av et hvitt pulver blir oppnådd i et utbytte på 92%.

19-3 Etyl 4-cykloheksyl-1-[(*R*)-2-{3-[2-(1*H*-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-(4-metoksyfenyl)propionyl]piperidin-4-karboksylat

[0253] Til 2,35 g (5,64 mmol) etyl 1-[(*R*)-2-amino-3-(4-metoksyfenyl)propionyl]-4-cykloheksylpiperidin-4-karboksylat oppløst i 25 ml DCM nedsenket i et bad av kaldt vann blir det tilsatt 1,25 g (6,21 mmol) 4-nitrofenylklorformiat. Etter oppvarming til romtemperatur, blir reaksjonsmediet omrørt i 1 time. Reaksjonen blir stanset ved tilsetning av vandig NH_4OH løsning og de organiske forbindelsene blir ekstrahert med DCM. Den organiske fasen blir deretter vasket med vann og deretter tørket over MgSO_4 , filtrert og konsentrert. Det råe oppnådde produktet blir oppløst i 25 ml DMF ved 80°C. og 0,70 g (6,3 mmol) histamin blir deretter tilsatt. Etter 15 minutter, blir reaksjonen stanset ved tilsetning av vandig 1N natriumhydroksid-løsning og de organiske forbindelsene blir ekstrahert med DCM. Den organiske fasen blir tørket over MgSO_4 , filtrert og konsentrert. Det råe oppnådde produktet blir kromatografert på silikagel (elueringsmiddel: 86/14 DCM/ MeOH). 1,48 g etyl 4-cykloheksyl-1-[(*R*)-2-{3-[2-(1*H*-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-(4-metoksyfenyl)propionyl]piperidin-4-karboksylat i form av et hvitt pulver blir oppnådd i et utbytte på 47%.

[0254] ^1H NMR/ DMSO-d_6 100°C: δ = 0,87-1,28 (m, 10H); 1,50-1,70 (m, 3H); 1,71-

1,74 (m, 2H); 1,80-2,00 (m, 2H); 2,54-2,63 (m, 2H); 2,71-2,83 (m, 2H); 3,24 (bq, J = 6,4-6,8 Hz, 1 H); 3,74 (s, 3H); 3,75-4,05 (m, 4H); 4,12 (bq, J = 6,8-7,2 Hz, 2H); 4,81 (bq, J = 6,8-8,0 Hz, 1 H); 5,93 (bt, J = 4,8-5,6 Hz, 1 H); 6,01 (bd, J = 8,0 Hz, 1 H); 6,73 (s, 1 H); 6,82 (bd, J = 8,4 Hz, 2H); 7,08 (bd, J = 7,6 Hz, 2H); 7,44 (s, 1 H); 11,45 (bs, 1H).

Eksempel 20: 1-[(R)-2-(4-butyryl-4-cykloheksylpiperidin-1-yl)-1-(4-metoksybenzyl)-2-oksoetyl]-3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]urinstoff (forbindelse 40):

20-1 1-(4-Cykloheksylpiperidin-4-yl)butan-1-on

[0255] 2,5 g (7,4 mmol) tert-butyl 4-butyryl-4-cykloheksylpiperidin-1-karboksylat (jf. preparering 17-1-4) blir fortynnet i en blanding omfattende 40 ml diklormetan og 8 ml trifluoreddiksyre. Blandingen blir omrørt ved romtemperatur i 2 timer og reaksjonen blir deretter stanset ved tilsetning av vandig 1 N NaOH-løsning og de organiske forbindelsene blir ekstrahert med diklormetan. Den organiske fasen blir tørket og deretter konsentrert. 2,1 g 1-(4-cykloheksylpiperidin-4-yl)butan-1-on i form av en fargeløs olje blir oppnådd i et utbytte på 100%.

20-2 tert-Butyl [(R)-2-(4-butyryl-4-cykloheksylpiperidin-1-yl)-1-(4-metoksybenzyl)-2-oksoetyl]karbamate

[0256] 2,1 g (8,9 mmol) 1-(4-cykloheksylpiperidin-4-yl)butan-1-on, 2,6 g (8,9 mmol) (R)-2-tert-butoksykarbonylamino-3-(4-metoksyfenyl)propionsyre, 1,88 g (9,8 mmol) EDC og 1,2 g (9,8 mmol) HOBt oppløses i 30 ml DMF. Blandingen blir omrørt ved romtemperatur i 2 timer. Løsningen blir vasket med vandig 2,5% sitronsyreløsning og ekstrahert med etylacetat. Den organiske fasen blir vasket med vandig 10N NaOH-løsning og deretter tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert. Råproduktet blir kromatografert på silikagel (elueringsmiddel: 70/30 heptan/etylacetat). 1,4 g tert-butyl [(R)-2-(4-butyryl-4-cykloheksylpiperidin-1-yl)-1-(4-metoksybenzyl)-2-oksoetyl]karbamate i form av en fargeløs olje blir oppnådd i et utbytte på 31 %.

20-3 1-{1-[(R)-2-Amino-3-(4-metoksyfenyl)propionyl]-4-cykloheksylpiperidin-4-yl}-butan-1-on

[0257] 1,4 g (2,7 mmol) tert-butyl [(R)-2-(4-butyryl-4-cykloheksylpiperidin-1-yl)-1-(4-metoksybenzyl)-2-oksoetyl]karbamat blir plassert i en blanding sammensatt av 40 ml DCM og 8 ml trifluoreddiksyre. Reaksjonsmediet blir omrørt i 2 timer ved romtemperatur og reaksjonen blir deretter stanset ved tilsetning av vandig 1 N natriumhydroksid-løsning. Etter ekstrahering med diklormetan, blir den organiske fasen tørket over natriumsulfat og deretter filtrert og konsentrert. 1,24 g 1-{1-[(R)-2-amino-3-(4-metoksyfenyl)propionyl]-4-cykloheksylpiperidin-4-yl}butan-1-on i form av en fargeløs olje blir oppnådd i et utbytte på 100%.

20-4 1-[(R)-2-(4-Butyryl-4-cycloheksylpiperidin-1-yl)-1-(4-metoksybenzyl)-2-oksoetyl]-3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]urea

[0258] 1,24 g (3 mmol) 1-{1-[(R)-2-amino-3-(4-metoksyfenyl)propionyl]-4-cykloheksyl-piperidin-4-yl}butan-1-on og 660 mg (3,3 mmol) para-nitrofenylklorformiat oppløses i 40 ml diklormetan ved 0°C. Reaksjonsblandingen blir omrørt i 1 time ved romtemperatur og reaksjonen blir deretter stanset ved tilsetning av 20% vandig ammoniakkløsning og de organiske produktene blir ekstrahert med diklormetan. Den organiske fasen blir vasket med vann og deretter tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert. Det hvite, faste stoffet oppnådd blir oppløst i 20 ml DMF, blandingen blir oppvarmet til 80°C, 0,367 g (3,3 mmol) histamin blir deretter tilsatt og løsningen blir omrørt i 5 minutter ved 80°C og i 10 minutter ved romtemperatur. Reaksjonen blir stanset ved tilsetning av vandig 1N NaOH-løsning og reaksjonsmediet blir ekstrahert med DCM. Den organiske fasen blir vasket med vann og deretter tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert. Det råe oppnådde produktet blir kromatografert på silikagel (elueringsmiddel: 80/20 DCM/MeOH). 1,1 g 1-[(R)-2-(4-butyryl-4-cyklo-heksylpiperidin-1-yl)-1-(4-metoksybenzyl)-2-oksoetyl]-3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]urinstoff i form av et hvitt pulver blir oppnådd i et utbytte på 67%.

[0259] ¹H NMR/DMSO_{D6} 100°C: δ = 0,87-1,22 (m, 10H); 1,38-1,54 (m, 5H); 1,59-1,62 (m, 2H); 1,70-1,73 (m, 2H); 1,85-1,98 (m, 2H); 2,40 (t, J = 7,2 Hz, 2H); 2,61 (t, J = 7,2 Hz, 2H); 2,70-2,94 (m, 2H); 3,24 (bq, J = 6,4-6,8 Hz, 2H); 3,73 (s, 3H); 3,75-4,05 (m, 4H); 4,79 (bq, J = 6,8-8,0 Hz, 1 H); 5,92 (bt, J = 4,8-5,6 Hz, 1 H); 5,99 (bd, J = 8,0 Hz, 1H); 6,72 (s, 1H); 6,81 (bd, J = 8,4 Hz, 2H); 7,07 (bd, J = 7,6 Hz, 2H); 7,44 (s, 1H); 11,45 (bs, 1H).

Eksempel 21: Etyl 4-cykloheksyl-1-((R)-3-(3,4-diklorfenyl)-2-{3-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]ureido}propionyl)piperidin-4-karboksylat (forbindelse 45):

21-1 Etyl 1-[(R)-2-tert-butoksykarbonylamino-3-(3,4-dichlorophenyl)propionyl]-4-cykloheksylpiperidin-4-karboksylat

5 **[0260]** 0,5 g (2,1 mmol) etyl piperidin-4-cykloheksyl-4'-karboksylat (jf. preparering 3-1-2), 0,7 g (2,1 mmol) Boc-3,4-diklor-D-fenylalanin, 0,31 g (2,3 mmol) HOBT, 0,44 g (2,3 mmol) EDC og 0,73 ml (4,2 mmol) diisopropyletylamin blir plassert i 5 ml dimetylformamid. Blandingen blir omrørt i 2 timer ved romtemperatur og deretter vasket med vandig 5% sitronsyreløsning og ekstrahert med etylacetat. Den organiske
10 fasen blir vasket med vandig 1N natriumhydroksid-løsning og deretter med vann og tørket over natriumsulfat, filtrert og til slutt konsentrert til tørrhet. Den oppnådde oljen blir kromatografert (elueringsmiddel: 5/5 heptan/etylacetat). 300 mg etyl 1-[(R)-2-tert-butoksykarbonylamino-3-(3,4-diklorfenyl)propionyl]-4-cykloheksylpiperidin-4-karboksylat blir oppnådd i et utbytte på 26%.

15 **21-2 Etyl 1-[(R)-2-amino-3-(3,4-dichlorofenyl)propionyl]-4-cykloheksylpiperidin-4-karboksylat**

[0261] 300 mg (0,54 mmol) etyl 1-[(R)-2-tert-butoksykarbonylamino-3-(3,4-diklorfenyl)propionyl]-4-cykloheksylpiperidin-4-karboksylat blir fortynnet i 5 ml av en 2/1
20 diklormetan/trifluoreddiksyreløsning. Etter 2 timer, blir blandingen hellet i vandig 1 N natriumhydroksid-løsning og deretter ekstrahert med diklormetan. Den organiske fasen blir tørket over natriumsulfat og deretter filtrert og konsentrert til tørrhet. 210 mg etyl 1-[(R)-2-amino-3-(3,4-diklorfenyl)propionyl]-4-cykloheksylpiperidin-4-karboksylat blir oppnådd i et utbytte på 86%.

25 **21-3 4-(3-Aminopropyl)-1H-imidazol-1-ium bis(trifluoracetat)**

[0262] 0,5 g (1,4 mmol) 3-(1-trityl-1H-imidazol-4-yl)propylamin blir oppløst i 8 ml diklormetan med 2 ml trifluoreddiksyre. Etter 2 timer, blir mediet konsentrert. Det beige-fargete fast stoff oppnådd blir tatt opp i EtOAc og vann og den vandige fasen
30 blir deretter konsentrert til tørrhet. 0,3 g 4-(3-aminopropyl)-1H-imidazol-1-ium bis(trifluoracetat) blir oppnådd i et utbytte på 61 %.

21-4 Etyl 4-cykloheksyl-1-((R)-3-(3,4-dichlorofenyl)-2-{3-[3-(1H-imidazol-4-yl)-propyl]ureido}propionyl)piperidin-4-karboksylat

[0263] 0,07 g (0,15 mmol) etyl 1-[(R)-2-amino-3-(3,4-diklorfenyl)propionyl]-4-cykloheksylpiperidin-4-karboksylat og 34 mg (0,17 mmol) para-nitrofenylklorformiat oppløses i 5 ml diklormetan. Blandingen blir omrørt i 2 timer ved romtemperatur og
 5 løsningsen blir deretter hellet i vann og ekstrahert med diklormetan. Den organiske fasen blir tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert til tørrhet. Den fargeløse oljen oppnådd blir fortynnet i 5 ml dimetylformamid, blandingen blir oppvarmet til 80°C og 57 mg (0,16 mmol) 3-(1 H-imidazol-4-yl)propylamin bis(trifluoracetat) blir tilsatt med 0,05 ml (0,3 mmol) diisopropylamin. Løsningen blir omrørt i 5 minutter
 10 ved 80°C og i 16 timer ved romtemperatur. Reaksjonen blir stanset ved tilsetning av vandig 1 N natriumhydroksid-løsning og deretter ekstrahert med diklormetan. Den organiske fasen blir vasket med vann og deretter tørket over natriumsulfat, filtrert og inndampet til tørrhet. Den oppnådde oljen blir kromatografert (elueringsmiddel: 90/10 DCM/MeOH). 40 mg etyl 4-cykloheksyl-1-((R)-3-(3,4-diklorfenyl)-2-{3-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]ureido}-propionyl)piperidin-4-karboksylat i form av en fargeløs
 15 olje blir oppnådd i et utbytte på 44%.

[0264] ^1H NMR/DMSO_{D6} 100°C: δ = 0,92-1,20 (m, 6H); 1,22 (t, 3H, 7,2 Hz); 1,27 (m, 2H); 1,61 (m, 2H); 1,72-1,84 (m, 3H); 1,98 (m, 3H); 2,82-3,22 (m, 6H); 3,64
 20 (m, 4H); 3,93 (t, 2H, 6,8 Hz); 4,14 (quart., 2H, 7,2 Hz); 4,87 (quart., 1H, 6,4 Hz); 6,01 (m, 2H); 6,87 (s, 1 H); 7,07 (s, 1 H); 7,18 (d, 1H, 6,8 Hz); 7,40 (d, 1H, 2,4 Hz); 7,47 (d, 1H, 8,4 Hz); 7,52 (s, 1H)

Eksempel 22: Etyl 4-cykloheksyl-1-[(R)-2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]-tioureido}-3-(4-metoksyfenyl)propionyl]piperidin-4-karboksylat (forbindelse 47):
 25

22-1 Etyl 1-[(R)-2-amino-3-(4-metoksyfenyl)propionyl]-4-cykloheksylpiperidin-4-karboksylat trifluoracetat

[0265] Til 10 g (19,4 mmol) etyl 1-[(R)-2-tert-butoksykarbonylamino-3-(4-metoksyfenyl)-propionyl]-4-cykloheksylpiperidin-4-karboksylat (jf. preparering 19-1) i 80 ml diklormetan blir det tilsatt, ved romtemperatur, 20 ml trifluoreddiksyre. Reaksjonsmediet blir omrørt i 2 timer og løsningsmidlene blir deretter avdampet. Dietyleter og noen få dråper diklormetan blir satt til oppnådde olje og det hvite, faste
 35 stoffet oppnådd blir filtrert fra og deretter tørket. 8 g etyl 1-[(R)-2-amino-3-(4-

metoksyfenyl)propionyl]-4-cykloheksylpiperidin-4-karboksylat trifluoracetat blir oppnådd i et utbytte på 78%.

22-2 Etyl 4-cykloheksyl-1-[(R)-2-isothiocyano-3-(4-metoksyfenyl)propionyl]-piperidin-4-karboksylat

5

[0266] Til 500 mg (0,94 mmol) etyl 1-[(R)-2-amino-3-(4-metoksyfenyl)propionyl]-4-cykloheksylpiperidin-4-karboksylat trifluoracetat oppløst i 5 ml CH₂Cl₂ og 0,5 ml (2,8 mmol) diisopropyletylamin blir det tilsatt 219 mg (0,94 mmol) tiokarbonylsyre O,O-bis(2-pyridyl) ester. Etter omrøring av reaksjonsmediet i 2 timer ved romtemperatur, blir løsningsmidlene avdampet og det råe oppnådde produktet blir kromatografert på silikagel (elueringsmiddel: 6/4 heptan/EtOAc). 421 mg etyl 4-cykloheksyl-1-[(R)-2-isothiocyano-3-(4-metoksyfenyl)propionyl]piperidin-4-karboksylat i form av en fargeløs olje blir oppnådd i et utbytte på 97%.

10

22-3 Etyl 4-cykloheksyl-1-[(R)-2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]thioureido}-3-(4-metoksyfenyl)propionyl]piperidin-4-karboksylat

15

[0267] Til 400 mg (0,87 mmol) etyl 4-cykloheksyl-1-[(R)-2-isothiocyano-3-(4-metoksyfenyl)propionyl]piperidin-4-karboksylat i 5 ml DMF blir det tilsatt 97 mg (0,87 mmol) histamin og deretter 0,130 ml (0,87 mmol) 1,8-diazabicyklo[5,4,0]undec-7-on. Reaksjonsmediet blir omrørt i 2 timer og deretter hydrolysert ved tilsetning av vandig 5% sitronsyreløsning. De organiske forbindelsene blir ekstrahert med diklormetan. Den organiske fasen blir tørket over MgSO₄, filtrert og konsentrert. Det råe oppnådde produktet blir kromatografert på silikagel (elueringsmiddel: 80/20 CH₂Cl₂/MeOH). 265 mg etyl 4-cykloheksyl-1-[(R)-2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]thioureido}-3-(4-metoksyfenyl)propionyl]piperidin-4-karboksylat i form av et blekgult pulver blir oppnådd i et utbytte på 53%. HPLC: (metode U); retensjonstid: 16,05 min, 95%, M+H: 569.

20

25

[0268] Tabell I illustrerer eksemplene på forbindelser ifølge oppfinnelsen.

30

[0269] I denne tabellen:

- i "salt" kolonnen, TFA representerer en forbindelse i trifluoracetat form
- renhet (%) representerer renheten av produktet oppnådd fra HPLC spektrum
- masse (M + H) representerer masse + H oppnådd fra massespektrum forbundet med HPLC topp av det forventede produkt

35

Tabell 1

Nr.	Navn	Renhet (%)	HPLC Retensjonstid	Masse	Anvendt HPLC metode	Anvendt syntetisk vei ref. Til eks. Nr.		
No.	Name	Salt	Purity (%)	HPLC retention time (min)	Mass (M+H)	HPLC method used	¹ H NMR/DMSO-d ₆ 100°C:	Synthetic route used: refer to Example No.
1	1-[(S)-2-(4-Bulyryl-4-phenylpiperidin-1-yl)-1-(4-methoxybenzyl)-2-oxoethyl]-3-[2-(1H-imidazol-4-yl)ethyl]urea	TFA	98.0	15.87	545	A1		1
2	1-[2-(1H-Imidazol-4-yl)ethyl]-3-[1-(4-methoxybenzyl)-2-oxo-2-(4-oxo-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-8-yl)ethyl]urea	-					δ = 1.66 (dl, J = 13.2 Hz, 2H); 2.24-2.32 (m, 1H); 2.61 (t, J = 7.2 Hz, 2H); 2.75 (dd, J = 13.6 Hz, J = 6.8 Hz, 1H); 2.86-2.93 (m, 5H); 3.22 – 3.28 (m, 2H); 3.42-3.73 (m, 1H); 3.74 (s, 3H); 4.60 (s, 2H); 4.87 (ql, J = 7.2 Hz, 1 H); 5.94 (t, J = 5.6 Hz, 1H); 6.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H); 6.72 (s, 1H); 6.77-6.83 (m, 5H); 7.07-7.13 (m, 2H); 7.21 (l, J = 7.6 Hz, 2H); 7.44 (s, 1H), 8.334 (s, 1H).	2
3	1-[2-(4-Cyano-4-phenylpiperidin-1-yl)-1-(4-methoxybenzyl)-2-oxoethyl]-3-[2-(1H-imidazol-4-yl)ethyl]urea	-					δ = 1.92-2.13 (m, 2H); 2.62 (t, J = 7.2 Hz, 2H); 2.72-2.99 (m, 8H); 3.26 (ql, J = 5.6 – 7.2 Hz, 2H); 3.67 (s, 3H); 4.87 (ql, J = 8.4 Hz, 1H); 5.95 (tl, 1H); 6.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H); 6.74 (s, 1H); 6.83 (d, J = 8.8 Hz, 2H); 7.11-7.14 (m, 2H); 7.34-7.53 (m, 7H).	2
4	1-[2-(1H-Imidazol-4-yl)ethyl]-3-[1-(4-methoxybenzyl)-2-oxo-2-(4-phenylpiperidin-1-yl)ethyl]urea	-					δ = 1.72-1.76 (m, 2H); 2.64 (t, J = 6.8 Hz, 2H); 2.67-2.96 (m, 8H); 3.26 (ql, J = 5.6 - 7.2 Hz, 2H); 3.73 (s, 3H); 4.89 (ql, J = 8.4 Hz, 1H); 5.96 (tl, J = 5.6 Hz, 1H); 6.04 (d, J = 8.8 Hz, 1H); 6.77 (s, 1H); 6.83-6.86 (m, 2H); 7.11-7.20 (m, 5H); 7.28 (t, J = 7.6 Hz, 2H); 7.53 (s, 1H).	2
5	1-[2-(1H-Imidazol-4-yl)ethyl]-3-[1-(4-methoxybenzyl)-2-oxo-2-piperidin-1-ylethyl]urea	TFA	90.0	13.16	400	A		2
6	Ethyl 4-cyclohexyl-1-[2-[3-[2-(1H-imidazol-4-yl)ethyl]ureido]-3-(4-methoxyphenyl)- propionyl]-piperidine-4-carboxylate	-					δ = 0.87-0.90 (m, 2H); 1.07-1.37 (m, 13H?); 1.57-1.64 (m, 3H); 1.72-1.75 (m, 2H); 1.92-1.96 (m, 2H); 2.66-2.82 (m, 4H?); 3.29-3.35 (m, 2H); 3.74 (s, 3H); 4.13 (q, J = 6.8-7.2 Hz, 2H); 4.80 (m, 1H); 6.00-6.10 (m, 2H); 6.82 (d, J = 8.4 Hz, 2H); 7.07 (d, J = 8.4 Hz, 2H); 7.30 (s, 1H); 8.80 (s, 1H)	3
7	N-(1-[2-[3-[2-(1H-Imidazol-4-yl)-ethyl]ureido]-3-(4-methoxyphenyl)-propionyl]piperidin-4-yl)-N-phenyl-propionemide	-					δ = 0.91 (t, J = 7.6 Hz, 3H); 1.01-1.07 (m, 2H); 1.75-1.77 (m, 2H); 1.87 (q, J = 7.2 Hz, 2H); 2.54-2.79 (m, 6H?); 3.20 (ql, J = 6.0-6.8 Hz, 2H); 3.74 (s, 3H); 4.00-4.30 (m, 2H?); 4.53-4.59 (m, 1H); 4.76 (ql, J = 6.8-8.8 Hz, 1H); 5.87-5.94 (m, 2H); 6.74 (dl, J = 8.4 Hz, 3H); 6.99 (dl, J = 8.8 Hz, 2H); 7.12-7.14 (dl, 2H); 7.39-7.46 (m, 4H)	2
8	1-[2-[3-[2-(1H-Imidazol-4-yl)ethyl]-ureido]-3-(4-methoxyphenyl)-propionyl]-3-phenylazetidin-3-yl butyrate	-	86.0	12.15	534	B		4

Nr.	Navn	Renhet (%)	HPLC Retensjonstid	Masse	Anvendt HPLC metode	Anvendt syntetisk vei ref. Til eks. Nr.		
No.	Name	Salt	Purity (%)	HPLC retention time (min)	Mass (M+H)	HPLC method used	¹ H NMR/DMSOD6 100°C:	Synthetic route used: refer to Example No.
9	Ethyl 1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)ethyl]ureido}-3-(4-methoxyphenyl)propionyl]piperidine-4-carboxylate	-					δ = 1.20 (t, J = 7.2 Hz, 2H); 1.35-1.41 (m, 1H?); 1.72-1.76 (m, 2H); 2.63 (t, J = 6.8 Hz, 2 H); 2.70-2.94 (m, 9H?); 3.25 (q, J = 6 - 6.4 Hz, 2H); 3.73 (s, 3H); 3.91 3.95 (m, 1H?); 4.09 (q, J = 7.2 Hz, 2H); 4.82 (q, J = 7.6 Hz, 1H); 5.94 (tl, J = 5.6 Hz, 1H); 6.00 (d, J = 8.8 Hz, 1H); 6.79-6.83 (m, 3H); 7.08 (d, J = 8.8 Hz, 2H); 7.60 (sl, 1H).	2
10	1-[2-(1H-Imidazol-4-yl)ethyl]-3-(1-(4-methoxybenzyl)-2-[4-(2-methoxyphenyl)piperidin-1-yl]-2-oxoethyl)urea	-					δ = 1.61-1.70 (m, 2H); 2.64 (t, J = 6.8 Hz, 2H); 2.72-3.10 (m, 8H); 3.26 (q, J = 6 - 6.8 Hz, 2H); 3.73 (s, 3H); 3.80 (s, 3H); 4.88 (q, J = 7.6 Hz, 1H); 5.97 (tl, J = 5.2 Hz, 1 H); 6.06 (d, J = 8.8 Hz, 1H); 6.78 (s, 1H); 6.82-6.99 (m, 5H); 7.11-7.19 (m, 3H); 7.55 (s, 1H).	2
11	1-[2-(3-Butoxy-3-phenylazetidin-1-yl)-1-(4-methoxybenzyl)-2-oxoethyl]-3-[2-(1H-imidazol-4-yl)ethyl]urea	-	93.0	11.6	520	C		5
12	Methyl 4-cyclohexyl-1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)ethyl]ureido}-3-(4-methoxyphenyl)propionyl]piperidine-4-carboxylamide	-	97.0	11.82	539	D		6
13	1-[2-(3-Cyclohexanecarbonyl-azetidin-1-yl)-1-(4-methoxybenzyl)-2-oxoethyl]-3-[2-(1H-imidazol-4-yl)ethyl]urea	-	86.0	12.36	482	E		7
14	Ethyl 4-cyclohexyl-1-[2-{3-ethyl-3-[2-(1H-imidazol-4-yl)ethyl]ureido}-3-(4-methoxyphenyl)propionyl]piperidine-4-carboxylate	-	91.0	20.72	582	F		8
15	N-Cyclopropyl-N-[1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)ethyl]ureido}-3-(4-methoxyphenyl)propionyl]piperidin-4-yl]propionamide	-	92.0	12.46	511	G		9
16	Ethyl 4-cyclohexyl-1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)ethyl]ureido}-3-phenylpropionyl]piperidine-4-carboxylate	TFA	99.0	10.14	524	I		3
17	1-[2-(4-Butyryl-4-cyclohexylpiperidin-1-yl)-1-(4-methoxybenzyl)-2-oxoethyl]-3-[2-(3H-imidazol-4-yl)-ethyl]urea	TFA	97.0	21.49	552	J		10
18	1-[2-(4-Butoxy-4-cyclohexylpiperidin-1-yl)-1-(4-methoxybenzyl)-2-oxoethyl]-3-[2-(1H-imidazol-4-yl)-ethyl]urea	-					δ = 0.87-0.94 (m, 4H); 1.06-1.23 (m, 5H); 1.33-1.68 (m, 12H); 1.72-1.80 (m, 3H); 2.63 (t, J = 7.6 Hz, 2H); 2.71-2.83 (m, 4H); 2.91-3.09 (m, 2H); 3.19-3.28 (m, 4H); 3.73 (s, 3H); 4.84 (q, J = 6.4 Hz, 1H); 5.96-6.02 (m, 2H); 6.79 (d, J = 5.6 Hz, 2H); 6.82 (s, 1H); 7.08 (d, J = 8.0 Hz, 2H); 7.58 (s, 1H).	11
19	Ethyl 4-cyclohexyl-1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)ethyl]ureido}-2-phenylacetyl]piperidine-4-carboxylate	-	99.0	19.9	510	K		3
20	Methyl 4-cyclohexyl-1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)ethyl]ureido}-3-(4-methoxyphenyl)propionyl]piperidine-4-carboxylate	-					δ = 0.84-0.88 (m, 2H); 1.03-1.28 (m, 5H); 1.56-1.63 (m, 3H); 1.71-1.74 (m, 2H); 1.86-1.94 (m, 2H); 2.62 (t, J = 7.2 Hz, 2H); 2.71-2.83 (m, 6H); 3.24 (q, J = 6.0-6.8 Hz, 2H); 3.64 (s, 3H); 3.74 (s, 3H); 3.90-4.10 (m, 1H); 4.81 (q, J = 6.0-8.4 Hz, 1H); 5.93 (tl, J = 5.2-5.6 Hz); 6.01 (dl, J = 8.8 Hz, 1H); 6.73 (s, 1H); 6.82 (d, J = 8.0 Hz, 2H); 7.08 (d, J = 8.4 Hz, 2H); 7.45 (s, 1H); 7.97 (s, 1H).	3

Nr.	Navn	Renhet (%)	HPLC Retensjonstid	Masse	Anvendt HPLC metode	Anvendt syntetisk vei ref. Til eks. Nr.		
No.	Name	Salt	Purity (%)	HPLC retention time (min)	Mass (M+H)	HPLC method used	¹ H NMR/DMSOD6 100°C :	Synthetic route used: refer to Example No.
21	1-[2-(4-Cyclohexyl-4-ethoxy-piperidin-1-yl)-1-(4-methoxybenzyl)-2-oxoethyl]-3-[2-(1H-imidazol-4-yl)ethyl]urea -	-					δ = 0.88-0.93 (m, 2H); 1.06-1.29 (m, 8H); 1.36-1.68 (m, 7H); 1.72-1.76 (m, 2H); 2.62 (tl, J = 6.8-7.2 Hz, 2H); 2.71-2.84 (m, 3H); 3.22-3.29 (m, 4H); 3.73 (s, 3H); 3.90-4.10 (m, 2H); 4.85 (ql, J = 6.4-8.0 Hz, 1H); 5.96 (tl, J = 5.2-6.0 Hz, 1H); 6.01 (dl, J = 8.4 Hz, 1H); 6.74 (s, 1H); 6.81 (d, J = 8.4 Hz, 2H); 7.08 (d, J = 8.8 Hz, 1H); 7.47 (s, 1H).	11
22	1-[2-(4-Acetyl-4-cyclohexylpiperidin-1-yl)-1-(4-methoxybenzyl)-2-oxoethyl]-3-[2-(1H-imidazol-4-yl)ethyl]urea	TFA	96.0	15.61	524	L		10
23	Methyl 4-cyclohexyl-1-(2-[3-[2-(1H-imidazol-4-yl)ethyl]ureido]-2-phenylacetyl)piperidine-4-carboxylate	-	99.0	10.34	496	M		3
24	Ethyl 4-ethyl-1-[2-[3-[2-(1H-imidazol-4-yl)ethyl]ureido]-3-(4-methoxyphenyl)propionyl]-piperidine-4-carboxylate	-	93.0	9.32	500	M		12
25	1-[2-(4-Cyclohexyl-4-propoxy-piperidin-1-yl)-1-(4-methoxybenzyl)-2-oxoethyl]-3-[2-(1H-imidazol-4-yl)ethyl]urea	TFA					δ = 0.90 (tl, J = 7.2-7.6 Hz, 4H); 1.17-1.21 (m, 3H); 1.45-1.63 (m, 8H); 1.73-1.76 (m, 2H); 2.71-2.83 (m, 6H); 3.00-3.40 (m, 9H); 3.73 (s, 3H); 4.00-1.10 (m, 1H); 4.83 (tl, 1H); 5.90-6.10 (m, 2H); 6.82 (d, J = 8.4 Hz, 2H); 7.07 (d, J = 8.0 Hz, 2H); 7.32 (s, 1H); 8.82 (s, 1H).	11
26	Cyclohexyl-1-[2-[3-[2-(1H-imidazol-4-yl)ethyl]ureido]-3-(4-methoxyphenyl)propionyl]-piperidine-4-carboxylic acid	TFA	96.0	14.75	526	L		13
27	1-[2-(1H-Imidazol-4-yl)ethyl]-3-[1-(4-methoxybenzyl)-2-[3-(2-methylcyclohexyl)-3-propoxyazetidin-1-yl]-2-oxoethyl]urea	TFA					δ = 0.79-0.86 (m, 3H); 0.88-0.95 (m, 3H); 1.10-1.30 (m, 2H); 1.40-1.50 (m, 8H); 1.63-1.73 (m, 2H); 1.98-2.05 (m, 1H); 2.78 (ql, J = 6.8-8.8 Hz, 5H); 3.22-3.38 (m, 2H); 3.56-3.70 (m, 3H); 3.75 (s, 3H); 3.80-4.20 (m, 1H); 4.34 (tl, J = 7.2 Hz, 1H); 5.90-6.20 (m, 2H); 6.85 (dl, 2H); 7.10 (d, J = 8.0 Hz, 2H); 7.31 (s, 1H); 8.82 (s, 1H).	14
28	Propyl 4-cyclohexyl-1-[2-[3-[2-(1H-imidazol-4-yl)ethyl]ureido]-3-(4-methoxyphenyl)propionyl]piperidine-4-carboxylate	TFA					δ = 0.85-0.92 (m, 5H); 1.02-1.24 (m, 5H); 1.59-1.65 (m, 5H); 1.69-1.73 (m, 2H); 1.85-1.94 (m, 2H); 2.48-2.54 (m, 1H); 2.69-2.81 (m, 5H); 3.29-3.31 (m, 2H); 3.72 (s, 4H); 3.90-4.06 (m, 4H); 4.78 (m, 1 H); 5.95-6.20 (m, 2H); 6.81 (dl, J = 7.2 Hz, 2H); 7.06 (dl, J = 7.6 Hz, 2H); 7.30 (s, 1H); 8.79 (s, 1H).	3
29	1-[2-(1H-Imidazol-4-yl)ethyl]-3-[1-(4-methoxybenzyl)-2-oxo-2-(3-pentyl-3-phenylazetidin-1-yl)ethyl]urea	-	97.0	10.55	518	N		15
30	Ethyl 1-((R)-3-(4-chlorophenyl)-2-[3-[2-(1H-imidazol-4-yl)ethyl]ureido]-propionyl)-4-cyclohexylpiperidine-4-carboxylate	-	96.0	11.01	558	N		16
31	Ethyl 1-((S)-3-(4-chlorophenyl)-2-[3-[2-(1H-imidazol-4-yl)ethyl]ureido]-propionyl)-4-cyclohexylpiperidine-4-carboxylate	-	98.0	11	558	N		16
32	1-[2-(4-Cyclohexyl-4-propionylpiperidin-1-yl)-1-(4-methoxybenzyl)-2-oxoethyl]-3-[2-(1H-imidazol-4-yl)ethyl]urea	TFA	97.0	9.98	538	N		17

Nr.	Navn	Renhet (%)	HPLC Retensjonstid	Masse	Anvendt HPLC metode	Anvendt syntetisk vei ref. Til eks. Nr.		
No.	Name	Salt	Purity (%)	HPLC retention time (min)	Mass (M+H)	HPLC method used	¹ H NMR/DMSOD6 100°C :	Synthetic route used: refer to Example No.
33	1-[2-(4-Cyclohexyl-4-propionylpiperidin-1-yl)-1-(4-methoxybenzyl)-2-oxoethyl]-3-(1H-imidazol-4-ylmethyl)urea	TFA	98.0	9.93	524	N		18
34	Ethyl 4-cyclohexyl-1-[(R)-2-[3-(2-(1H-imidazol-4-yl)ethyl)ureido]-3-(4-methoxyphenyl)propionyl]piperidine-4-carboxylate	-						10
35	Ethyl 4-cyclopropylmethyl-1-[2-[3-(2-(1H-imidazol-4-yl)ethyl)ureido]-3-(4-methoxyphenyl)propionyl]piperidine-4-carboxylate	TFA	2 pics: 69% + 30%	2 pics: 18.53 + 18.73	526	O		12
36	Propyl 4-cyclohexyl-1-[2-[3-(2-(1H-imidazol-4-yl)ethyl)ureido]-3-phenylpropionyl]piperidine-4-carboxylate	TFA	98.0	10.91	538	N		3
37	Ethyl 4-cyclopentyl-1-[2-[3-(2-(1H-imidazol-4-yl)ethyl)ureido]-3-(4-methoxyphenyl)propionyl]piperidine-4-carboxylate	TFA	93.0	16.99	510	P		12
38	Ethyl 4-cyclohexyl-1-[(S)-2-[3-(2-(1H-imidazol-4-yl)ethyl)ureido]-3-(4-methoxyphenyl)propionyl]piperidine-4-carboxylate	TFA	98.0	9.92	540	Q		12
39	Ethyl 4-cyclohexyl-1-[(S)-2-[3-(2-(1H-imidazol-4-yl)ethyl)ureido]-3-(4-methoxyphenyl)propionyl]piperidine-4-carboxylate	-	100.0	10.33	554	N		19
40	1-[(R)-2-(4-Butyryl-4-cyclohexylpiperidin-1-yl)-1-(4-methoxybenzyl)-2-oxoethyl]-3-[2-(1H-imidazol-4-yl)ethyl]urea	-					δ = 0.87-1.22 (m, 10H); 1.38-1.54 (m, 5H); 1.59-1.62 (m, 2H); 1.70-1.73 (m, 2H); 1.85-1.98 (m, 2H); 2.40 (t, J = 7.2 Hz, 2H); 2.61 (t, J = 7.2 Hz, 2H); 2.70-2.94 (m, 2H); 3.24 (q, J = 6.4-6.8 Hz, 2H); 3.73 (s, 3H); 3.75-4.05 (m, 4H); 4.79 (q, J = 6.8-8.0 Hz, 1H); 5.92 (d, J = 4.8-5.6 Hz, 1H); 5.99 (d, J = 8.0 Hz, 1H); 6.72 (s, 1H); 6.81 (d, J = 8.4 Hz, 2H); 7.07 (d, J = 7.6 Hz, 2H); 7.44 (s, 1H); 11.45 (sl, 1H).	20
41	1-[(R)-2-(4-Butyryl-4-cyclohexylpiperidin-1-yl)-1-(4-fluorobenzyl)-2-oxoethyl]-3-[2-(1H-imidazol-4-yl)ethyl]urea	-	99.0	18.04	540	R		20
42	1-[(R)-1-Benzy-2-(4-butyryl-4-cyclohexylpiperidin-1-yl)-2-oxoethyl]-3-[2-(1H-imidazol-4-yl)ethyl]urea	-	99.0	17.95	522	R		20
43	1-[(R)-2-(4-Butyryl-4-cyclohexylpiperidin-1-yl)-1-(4-methoxybenzyl)-2-oxoethyl]-3-[2-(3-methyl-3H-imidazol-4-yl)ethyl]urea	-	98.0	15.69	566	S		20
44	1-[(R)-2-(4-Butyryl-4-cyclohexylpiperidin-1-yl)-1-(4-chlorobenzyl)-2-oxoethyl]-3-[2-(1H-imidazol-4-yl)ethyl]urea	-	92.0	16.64	556	S		20
45	Ethyl 4-cyclohexyl-1-[(R)-3-(3,4-dichlorophenyl)-2-[3-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]ureido]propionyl]piperidine-4-carboxylate	-			606		δ = 0.92-1.20(m, 6H); 1.22(t, 3H, 7.2Hz); 1.27(m, 2H); 1.61(m, 2H); 1.72-1.84(m, 3H); 1.98(m, 3H); 2.82-3.22(m, 6H); 3.64(m, 4H); 3.93(t, 2H, 6.8Hz); 4.14(qua, 2H, 7.2Hz); 4.87(qua, 1H, 6.4Hz); 6.01(m, 2H); 6.87(s, 1H); 7.07(s, 1H); 7.18(d, 1H, 6.8Hz); 7.40(d, 1H, 2.4Hz); 7.47(d, 1H, 8.4Hz); 7.52(s, 1H)	21
46	Ethyl 4-cyclohexyl-1-[(R)-3-(4-methoxyphenyl)-2-[3-[2-(3-methyl-3H-imidazol-4-yl)ethyl]ureido]propionyl]piperidine-4-carboxylate	-			567		δ : 0.89(m, 2H); 1.06-1.19(m, 4H); 1.21(m, 3H); 1.28(m, 2H); 1.60(m, 3H); 1.72(m, 2H); 1.93(m, 2H); 2.63(t, 2H, 6.8Hz); 2.76(m, 6H); 3.21(qua, 2H, 6.8Hz); 3.52(s, 3H); 3.73(s, 3H); 4.13(qua, 2H, 7.2Hz); 4.82(qua, 1H, 7.6Hz); 6.02(m, 2H); 6.65(s, 1H); 6.82(d, 2H, 8Hz); 7.08(d, 2H, 8Hz); 7.40(s, 1H); 7.96(s, 1H)	19
47	Ethyl 4-cyclohexyl-1-[(R)-2-[3-(2-(1H-imidazol-4-yl)ethyl)thioureido]-3-(4-methoxyphenyl)propionyl]piperidine-4-carboxylate	-	95.0	18.05	569	U		22

Eksempel 23: Transaktiveringstest:

[0270] Celler: Linjene HEK293 blir transfektert med vektorene pCRE-Luc og hMC1R. Cellene blir dyrket ved 37°C og 5% CO₂, i DMEM medium supplert med 10% føtalt kalveserum.

5

[0271] Test prinsipp: I nærvær av en aktivator (agonist), vil melanokortin reseptoren aktivere cAMP banen, som, via vektoren CRE-Luc, vil føre til syntese av luciferase. Etter tilsetning av en lyseringsbuffer inneholdende et luminiserende luciferase substrat, kan luminescens proporsjonal med graden av aktivering eller

10

[0272] Testing av produktene: Produktene oppløses ved 10 mM i DMSO. De blir testet som en responsdose ved 0,1% av DMSO endelig. Området omfattende 10 punkter og en null starter ved 10 µM med fire-ganger fortynninger. For å teste agonister, blir produktene testet alene. For å bestemme antagonist adferd, blir produktene av interesse testet i nærvær av 1 nM NDP-MSH (referanse agonist). Cellene blir inokulert med en hastighet på 5000 celler pr. brønn (384-brønn plate) i serum-fritt DMEM medium og inkubert natten over ved 37°C og 5% CO₂.

15

[0273] Produktene og referanse ligand (NDP-MSH) blir tilsatt den følgende dag og platene blir reinkubert i 6 timer ved 37°C og 5% CO₂. Etter tilsetning av lysebuffer inneholdende luciferin, blir platene lest i en Top-Count maskin. Resultatene blir normalisert som prosentdel av aktivitet ved anvendelse av 100% (celler + NDP-MSH ved 10 nM) og 0% (celler alene) kontroller. En EC₅₀ blir beregnet for hvert produkt ved anvendelse av XLFit programvare. Resultatene er gitt i nM.

20

25

Forbindelse nr.	EC ₅₀ hMC1-R (nM)
34	60
40	120

Eksempel 24: Test av metabolsk stabilitet i nærvær av lever mikrosomer:

[0274] Lever mikrosomer: mikrosomene er cellulære endoplasmatiske retikulum blærer oppnådd etter rensning, fra levervev. De inneholder membran enzymer (Cytochrome P450) involvert i oksidative metabolisme (fase I).

30

[0275] Test prinsipp: i et bufret reaksjonsmedium ved 37°C, blir testproduktet

inkubert i nærvær av mikrosomer fra forskjellige arter. Prøver av inkubatene blir tatt forskjellig ganger (kinetikk). Kvantifisering ved LC/MS/MS analyse gjør det mulig å måle forsvinningen av opphavsproduktet forbundet med fase I lever metabolisme.

- 5 **[0276] Testing av produktene:** Produktene oppløses ved 10 mM i DMSO. De blir inkubert ved 10 μ M i nærvær av mikrosomer (0,5 mg/ml). Reaksjonsmediet blir dannet fra 100 mM fosfatbuffer ved pH 7,4, G6PDH (0,4 U/ml), 0,01% Pluronsyre og kofaktorer $MgCl_2$ 5 mM, NADP og G6P (1,3 mM og 3,3 mM, henholdsvis). Prøver av reaksjonsmediet blir tatt ved 0, 5, 10, 15, 30 og 60 minutter. Ved hver gang, blir den enzymatiske reaksjonen stanset ved tilsetning av metanol. Etter sentrifugering (3000 rpm, 30 minutter), blir prøvene analysert ved LC/MS/MS. Konsentrasjonen av opphavsproduktet gjenværende blir kvantifisert over tid og tillater at en halveringstid blir beregnet for hvert produkt.

Forbindelse nr.	t _{1/2} (min)
34	3-4 min
40	3-4 min

15 **Eksempel 25: Log P og Log D ved HPLC-MS**

Definisjon:

- 20 **[0277]** LogP også kjent som *Log K_{ow}*, (oktanol/vann fordelingskoeffisient) muliggjør karakterisering av den lipofile naturen til et molekyl.

$$\text{LogP} = \text{Log}(C_{\text{oct}}/C_{\text{water}})$$

[0278] I motsetning til LogP, er Log D en bestemmelse av en gitt pH.

Fremstilling av prøvene

25

[0279] Molekylet ved 10^{-2} M i DMSO blir plassert i en oktanol-vann blanding (50/50 volum/volum).

- 30 **[0280]** Etter omrøring i ti timer, blir prøven sentrifugert og de to faser blir separert for å bli analysert. Oktanolfasen blir fortynnet i metanol før forsøket.

[0281] Konsentrasjonene av testmolekyl til stede i hver fase blir bestemt ved en LC/MS/MS analyse.

$$\text{LogP} = \text{Log} (\text{area}_{\text{oci}} * \text{Dilution factor} / \text{area}_{\text{aq}})$$

Forbindelse nr.	logD (pH 6,5)
34	4
40	4,8

5

Eksempel 26: Modulering av pigmentering av hår under gjenvekst etter depilasjon hos mus: (resulterer i tabell i figur 2)

[0282] Hunn 8-uker-gammel B6.Cg-Ay mus blir barbert og deretter underkastet depilasjon med kald voks under gassformig anestesi for å synkronisere alle hårfolliklene ved starten av den anagene fasen.

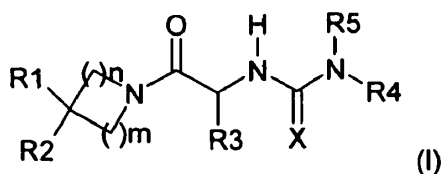
[0283] Etter depilasjon, blir MC1R agonister fortynnet til 5% i etanol påført topisk hver dag for å depilere området i 11 dager. Nitten dager etter depilasjonen, blir pigmentering av hår målt ved kromametry på området for gjenvekst: L verdi måler farge på en skala i området fra sort til hvitt (mindre verdien av L, mørkere hår).

15

	Verdi av L at D19	
	Gjennomsnittlig	SEM
Konstituent	56,33	0,10
Forbindelse 34	27,42	0,48
Forbindelse 40	31,00	1,45

Patentkrav

1. Forbindelse med den generelle formel (I)



5 hvor:

R1 representerer et hydrogenatom, en aryl som er en usubstituert fenyl eller naftyl, en substituert aryl som er en fenyl eller en naftyl substituert med én eller flere grupper av atomer valgt fra en alkyl, en alkoksy, en halogen, en hydroksyl, en cyano, en trifluormetyl og en nitro, en alkyl, en cykloalkyl, en cykloalkylalkyl eller en cykloalkylalkylalkyl,

R2 representerer et hydrogenatom, en hydroksyl, en lavere alkyl som er en lineær eller forgrenet, mettet eller umettet hydrokarbon-basert kjede inneholdende fra 1 til 4 karbonatomer eller en umettet kjede inneholdende fra 2 til 4 karbonatomer, en substituert lavere alkyl som er en lineær eller forgrenet, mettet eller umettet hydrokarbon-basert kjede inneholdende fra 1 til 4 karbonatomer og substituert med ett eller flere halogenatomer eller med en hydroksyl eller en umettet hydrokarbon-basert kjede inneholdende fra 2 til 4 karbonatomer og substituert med ett eller flere halogenatomer eller med en hydroksyl, en høyere alkyl som er en lineær eller forgrenet, mettet eller umettet hydrokarbon-basert kjede inneholdende fra 5 til 10 karbonatomer, en substituert høyere alkyl som er en lineær eller forgrenet, mettet eller umettet hydrokarbon-basert kjede inneholdende fra 5 til 10 karbonatomer og substituert med ett eller flere halogenatomer eller med en hydroksyl, en cykloalkyl, en cykloalkylalkyl, en lavere alkoksy som er et oksygenatom substituert med en lavere alkyl, en substituert lavere alkoksy som er et oksygenatom substituert med en substituert lavere alkyl, en høyere alkoksy som er et oksygenatom substituert med en høyere alkyl, en substituert høyere alkoksy som er et oksygenatom substituert med en substituert høyere alkyl, en cykloalkylalkoksy, en acyloksy, en acyl, en alkoksykarbonyl, en karboksamid, en karboksylsyre, en cyano eller et amino disubstituert med en acyl og en aryl eller alkyl,

R3 representerer en aralkyl som er en alkyl substituert med en aryl eller en substituert aralkyl som er en alkyl substituert med en substituert aryl,

R4 representerer en heteroaralkyl som er en alkyl substituert med heteroaryl eller en substituert heteroaralkyl som er en alkyl substituert med en substituert heteroaryl,

R5 representerer et hydrogenatom eller en alkyl,

5 X representerer et oksygenatom eller et svovelatom,

n, m er lik 1 eller 2;

og også de tilsvarende salter og enantiomerer.

2. Forbindelse med den generelle formel (I) ifølge krav 1, hvor:

10 R1 representerer et hydrogenatom, en aryl, en substituert aryl, en alkyl, en cykloalkyl eller en cykloalkylalkyl,

R2 representerer et hydrogenatom, en lavere alkyl, en substituert lavere alkyl, en høyere alkyl, en substituert høyere alkyl, en cykloalkyl, en cykloalkylalkyl, en lavere alkoksy, en substituert lavere alkoksy, en høyere alkoksy, en
15 substituert høyere alkoksy, en cykloalkylalkoksy, en acyloksy, en acyl, en alkoksykarbonyl, en karboksamid eller en cyano,

R3 representerer en aralkyl eller en substituert aralkyl,

R4 representerer en heteroaralkyl eller en substituert heteroaralkyl,

R5 representerer et hydrogenatom,

20 X representerer et oksygenatom eller et svovelatom,

n, m er lik 1 eller 2;

og også de tilsvarende salter og enantiomerer.

3. Forbindelse med den generelle formel (I) ifølge krav 2, hvor:

25 R1 representerer en cykloalkyl eller en cykloalkylalkyl,

R2 representerer en lavere alkoksy, en cykloalkylalkoksy, en acyl, en alkoksykarbonyl eller en cyano,

R3 representerer en aralkyl eller en substituert aralkyl,

R4 representerer en heteroaralkyl eller en substituert heteroaralkyl,

R5 representerer et hydrogenatom,

X representerer et oksygenatom eller et svovelatom,

n, m er lik 2;

og også de tilsvarende salter og enantiomerer.

5

4. Forbindelse med den generelle formel (I) ifølge krav 3, hvor:

R1 representerer en cykloalkyl,

R2 representerer en lavere alkoksy, en acyl eller en alkoksykarbonyl,

R3 representerer en aralkyl eller en substituert aralkyl,

10 R4 representerer en heteroaralkyl,

R5 representerer et hydrogenatom,

X representerer et oksygenatom eller et svovelatom,

n, m er lik 2;

og også de tilsvarende salter og enantiomerer.

15

5. Forbindelse med den generelle formel (I) ifølge krav 4, hvor:

R1 representerer en cykloalkyl,

R2 representerer en acyl eller en alkoksykarbonyl,

R3 representerer en aralkyl eller en substituert aralkyl,

20 R4 representerer en substituert eller usubstituert imidazol,

R5 representerer et hydrogenatom,

X representerer et oksygenatom eller et svovelatom,

n, m er lik 2;

og også de tilsvarende salter og enantiomerer.

25

6. Forbindelse ifølge ett av kravene 1 til 5, **karakterisert ved at** forbindelsen med den generelle formel (I) er valgt fra gruppen dannet av:

1-(((S)-2-(4-butyryl-4-fenylpiperidin-1-yl)-1-(4-metoksybenzyl)-2-oksoetyl)-3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]urinstoff

1-[2-(1H-Imidazol-4-yl)etyl]-3-[1-(4-metoksybenzyl)-2-okso-2-(4-okso-1-fenyl-1,3,8- triazaspiro[4,5]dec-8-yl)etyl]urinstoff

5 1-[2-(4-cyano-4-fenylpiperidin-1-yl)-1-(4-metoksybenzyl)-2-oksoetyl]-3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]urinstoff

1-[2-(1H-Imidazol-4-yl)etyl]-3-[1-(4-metoksybenzyl)-2-okso-2-(4-fenylpiperidin-1- yl)etyl]urinstoff

10 1-[2-(1 H-Imidazol-4-yl)etyl]-3-[1-(4-metoksybenzyl)-2-okso-2-piperidin-1-yl-etyl]urinstoff Etyl 4-cykloheksyl-1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-(4-metoksyfenyl)-propionyl]piperidin-4-karboksylat

N-{1-[2-{3-[2-(1H-Imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-(4-metoksyfenyl)propionyl]piperidin- 4-yl}-N-fenylpropionamid

15 1-[2-{3-[2-(1H-Imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-(4-metoksyfenyl)propionyl]-3-fenyl- azetidin-3-yl butyrat

Etyl 1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-(4-metoksyfenyl)propionyl]-piperidin-4-karboksylat

1-[2-(1H-Imidazol-4-yl)etyl]-3-{1-(4-metoksybenzyl)-2-[4-(2-metoksyfenyl)-piperidin-1-yl]-2-oksoetyl}urinstoff

20 1-[2-(3-butoksy-3-fenylazetidin-1-yl)-1-(4-metoksybenzyl)-2-oksoetyl]-3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]urinstoff

Metyl 4-cykloheksyl-1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-(4-metoksyfenyl)-propionyl]piperidin-4-karboksylamid

25 1-[2-(3-cykloheksanekarbonylazetidin-1-yl)-1-(4-metoksybenzyl)-2-oksoetyl]-3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]urinstoff

Etyl 4-cykloheksyl-1-[2-{3-etyl-3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-(4-metoksy-fenyl)propionyl]piperidin-4-karboksylat

N-cyklopropyl-N-{1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-(4-metoksyfenyl)-propionyl]piperidin-4-yl}propionamid

Etyl 4-cykloheksyl-1-(2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-fenylpropionyl)-piperidin-4-karboksylat

1-[2-(4-butyryl-4-cykloheksylpiperidin-1-yl)-1-(4-metoksybenzyl)-2-oksoetyl]-3-[2-(3H-imidazol-4-yl)etyl]urinstoff

5 1-[2-(4-butoksy-4-cykloheksylpiperidin-1-yl)-1-(4-metoksybenzyl)-2-oksoetyl]-3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]urinstoff

Etyl 4-cykloheksyl-1-(2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-2-fenylacetyl)-piperidin-4-karboksylat

10 Metyl 4-cykloheksyl-1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-(4-metoksyfenyl)-propionyl]piperidin-4-karboksylat

1-[2-(4-cykloheksyl-4-etoksypiperidin-1-yl)-1-(4-metoksybenzyl)-2-oksoetyl]-3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]urinstoff

1-[2-(4-acetyl-4-cykloheksylpiperidin-1-yl)-1-(4-metoksybenzyl)-2-oksoetyl]-3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]urinstoff

15 Metyl 4-cykloheksyl-1-(2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-2-fenylacetyl)-piperidin-4-karboksylat

Etyl 4-etyl-1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-(4-metoksyfenyl)-propionyl]piperidin-4-karboksylat

20 1-[2-(4-cykloheksyl-4-propoksypiperidin-1-yl)-1-(4-metoksybenzyl)-2-oksoetyl]-3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]urinstoff

4-cykloheksyl-1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-(4-metoksyfenyl)-propionyl]piperidin-4-karboksylsyre

1-[2-(1H-Imidazol-4-yl)etyl]-3-{1-(4-metoksybenzyl)-2-[3-(2-metylcykloheksyl)-3-propoksyazetidin-1-yl]-2-oksoetyl}urinstoff

25 Propyl 4-cykloheksyl-1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-(4-metoksyfenyl)-propionyl]piperidin-4-karboksylat

1-[2-(1H-Imidazol-4-yl)etyl]-3-[1-(4-metoksybenzyl)-2-okso-2-(3-pentyl-3-fenyl-azetidin-1-yl)etyl]urinstoff

30 Etyl 1-((R)-3-(4-klorfenyl)-2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}propionyl)-4-cykloheksylpiperidin-4-karboksylat

Etyl 1-((S)-3-(4-klorfenyl)-2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}propionyl)-4-cykloheksylpiperidin-4-karboksylat

1-[2-(4-cykloheksyl-4-propionylpiperidin-1-yl)-1-(4-metoksybenzyl)-2-oksoetyl]-3-[2-(1 H-imidazol-4-yl)etyl]urinstoff

5 1-[2-(4-cykloheksyl-4-propionylpiperidin-1-yl)-1-(4-metoksybenzyl)-2-oksoetyl]-3-(1H-imidazol-4-ylmetyl)urinstoff

Etyl 4-cykloheksyl-1-[(R)-2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-(4-metoksyfenyl)-propionyl]piperidin-4-karboksylat

10 Etyl 4-cyklopropylmetyl-1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-(4-metoksyfenyl)propionyl]piperidin-4-karboksylat

Propyl 4-cykloheksyl-1-(2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-fenylpropionyl)-piperidin-4-karboksylat

Etyl 4-cyklopentyl-1-(2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-fenylpropionyl)-piperidin-4-karboksylat

15 Etyl 4-cyklopentyl-1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-(4-metoksyfenyl)-propionyl]piperidin-4-karboksylat

Etyl 4-cykloheksyl-1-[(S)-2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-(4-metoksyfenyl)-propionyl]piperidin-4-karboksylat

20 1-(((R)-2-(4-butyryl-4-cykloheksylpiperidin-1-yl)-1-(4-metoksybenzyl)-2-oksoetyl)-3-[2-(1 H-imidazol-4-yl)etyl]urinstoff

1-(((R)-2-(4-butyryl-4-cykloheksylpiperidin-1-yl)-1-(4-fluorbenzyl)-2-oksoetyl)-3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]urinstoff

1-(((R)-1-benzyl-2-(4-butyryl-4-cykloheksylpiperidin-1-yl)-2-oksoetyl)-3-[2-(1 H-imidazol-4-yl)etyl]urinstoff

25 1-(((R)-2-(4-butyryl-4-cykloheksylpiperidin-1-yl)-1-(4-metoksybenzyl)-2-oksoetyl)-3-[2-(3-metyl-3H-imidazol-4-yl)etyl]urinstoff

1-(((R)-2-(4-butyryl-4-cykloheksylpiperidin-1-yl)-1-(4-klorbenzyl)-2-oksoetyl)-3-[2-(1 H-imidazol-4-yl)etyl]urinstoff

30 Etyl 4-cykloheksyl-1-((R)-3-(3,4-diklorfenyl)-2-{3-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]-ureido}propionyl)piperidin-4-karboksylat

Etyl 4-cykloheksyl-1-((R)-3-(4-metoksyfenyl)-2-{3-[2-(3-metyl-3H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}propionyl)piperidin-4-karboksylat

Etyl 4-cykloheksyl-1-[(R)-2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]tioureido}-3-(4-metoksy-fenyl)propionyl)piperidin-4-karboksylat

5 1-(((R)-2-(4-butyryl-4-cykloheksyl)piperidin-1-yl)-1-(4-metoksybenzyl)-2-oksoetyl)-3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]tiourinstoff

1-(((R)-2-(4-cykloheksyl-4-propoksypiperidin-1-yl)-1-(4-metoksybenzyl)-2-oksoetyl)-3-[2-(1 H-imidazol-4-yl)etyl]tiourinstoff

10 1-(((R)-1-benzyl-2-(4-cykloheksyl-4-propoksypiperidin-1-yl)-2-oksoetyl)-3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]tiourinstoff

1-(((R)-1-benzyl-2-(4-cykloheksyl-4-propoksypiperidin-1-yl)-2-oksoetyl)-3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]urinstoff

Etyl 4-cykloheksyl-1-((R)-3-(4-metoksyfenyl)-2-{3-[2-(3-metyl-3H-imidazol-4-yl)-etyl]tioureido}propionyl)piperidin-4-karboksylat

15 Etyl 4-cykloheksyl-1-((R)-2-{3-[2-(3-metyl-3H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-fenyl-propionyl)piperidin-4-karboksylat

1-(((R)-2-(4-cykloheksyl-4-propoksypiperidin-1-yl)-1-(4-metoksybenzyl)-2-oksoetyl)-3-[2-(3-metyl-3H-imidazol-4-yl)etyl]urinstoff

20 Etyl 1-((R)-3-(4-klorfenyl)-2-{3-[2-(3-metyl-3H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-propionyl)-4-cykloheksylpiperidin-4-karboksylat

Etyl 4-cykloheksyl-1-((R)-3-(4-fluorfenyl)-2-{3-[2-(3-metyl-3H-imidazol-4-yl)etyl]-ureido}propionyl)piperidin-4-karboksylat

Etyl 4-cykloheksyl-1-((R)-3-(4-fluorfenyl)-2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-propionyl)piperidin-4-karboksylat

25 Etyl 4-cykloheksyl-1-((R)-3-(4-fluorfenyl)-2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]tioureido}propionyl)piperidin-4-karboksylat

Etyl 1-((R)-3-(4-klorfenyl)-2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]tioureido}propionyl)-4-cykloheksylpiperidin-4-karboksylat

30 Etyl 1-((R)-3-(4-klorfenyl)-2-{3-[2-(3-metyl-3H-imidazol-4-yl)etyl]tioureido}-propionyl)-4-cykloheksylpiperidin-4-karboksylat

1-(((R)-2-(4-cykloheksyl-4-propoksypiperidin-1-yl)-1-(4-fluorbenzyl)-2-oksoetyl]-3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]urinstoff

1-(((R)-1-(4-klorbenzyl)-2-(4-cykloheksyl-4-propoksypiperidin-1-yl)-2-oksoetyl]-3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]urinstoff

5 og også de respektive salter og enantiomerer derav.

7. Forbindelse ifølge ett av kravene 1 til 6, **karakterisert ved at** forbindelsen med den generelle formel (I) er valgt fra gruppen dannet av:

10 1-(((S)-2-(4-butyryl-4-fenylpiperidin-1-yl)-1-(4-metoksybenzyl)-2-oksoetyl]-3-[2-(1 H-imidazol-4-yl)etyl]urinstoff

1-[2-(4-cyano-4-fenylpiperidin-1-yl)-1-(4-metoksybenzyl)-2-oksoetyl]-3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]urinstoff

1-[2-(1H-Imidazol-4-yl)etyl]-3-[1-(4-metoksybenzyl)-2-okso-2-(4-fenylpiperidin-1-yl)etyl]urinstoff

15 Etyl 4-cykloheksyl-1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-(4-metoksyfenyl)-propionyl]piperidin-4-karboksylat

Etyl 1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-(4-metoksyfenyl)propionyl]-piperidin-4-karboksylat

20 1-[2-(1H-Imidazol-4-yl)etyl]-3-{1-(4-metoksybenzyl)-2-[4-(2-metoksyfenyl)-piperidin-1-yl]-2-oksoetyl}urinstoff

1-[2-(3-butoksy-3-fenylazetidin-1-yl)-1-(4-metoksybenzyl)-2-oksoetyl]-3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]urinstoff

Metyl 4-cykloheksyl-1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-(4-metoksyfenyl)-propionyl]piperidin-4-karboksylamid

25 1-[2-(3-cykloheksanekarbonylazetidin-1-yl)-1-(4-metoksybenzyl)-2-oksoetyl]-3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]urinstoff

Etyl 4-cykloheksyl-1-[2-{3-etyl-3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-(4-metoksy-fenyl)propionyl]piperidin-4-karboksylat

30 Etyl 4-cykloheksyl-1-(2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-fenylpropionyl)-piperidin-4-karboksylat

1-[2-(4-butyryl-4-cykloheksylpiperidin-1-yl)-1-(4-metoksybenzyl)-2-oksoetyl]-
3-[2-(3H-imidazol-4-yl)etyl]urinstoff

1-[2-(4-butoksy-4-cykloheksylpiperidin-1-yl)-1-(4-metoksybenzyl)-2-
oksoetyl]-3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]urinstoff

5 Etyl 4-cykloheksyl-1-(2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-2-fenylacetyl)-
piperidin-4-karboksylat

Metyl 4-cykloheksyl-1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-(4-
metoksyfenyl)-propionyl]piperidin-4-karboksylat

10 1-[2-(4-cykloheksyl-4-etoksypiperidin-1-yl)-1-(4-metoksybenzyl)-2-oksoetyl]-
3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]urinstoff

1-[2-(4-acetyl-4-cykloheksylpiperidin-1-yl)-1-(4-metoksybenzyl)-2-oksoetyl]-
3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]urinstoff

Metyl 4-cykloheksyl-1-(2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-2-fenylacetyl)-
piperidin-4-karboksylat

15 Etyl 4-etyl-1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-(4-metoksyfenyl)-
propionyl]piperidin-4-karboksylat

1-[2-(4-cykloheksyl-4-propoksypiperidin-1-yl)-1-(4-metoksybenzyl)-2-
oksoetyl]-3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]urinstoff

20 1-[2-(1H-Imidazol-4-yl)etyl]-3-{1-(4-metoksybenzyl)-2-[3-(2-
metylcykloheksyl)-3-propoksyazetidin-1-yl]-2-oksoetyl}urinstoff

Propyl 4-cykloheksyl-1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-(4-
metoksyfenyl)-propionyl]piperidin-4-karboksylat

1-[2-(1H-Imidazol-4-yl)etyl]-3-[1-(4-metoksybenzyl)-2-okso-2-(3-pentyl-3-
fenyl-azetidin-1-yl)etyl]urinstoff

25 Etyl 1-((R)-3-(4-klorfeny))-2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}propionyl)-
4-cykloheksylpiperidin-4-karboksylat

Etyl 1-((S)-3-(4-klorfenyl)-2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}propionyl)-4-
cykloheksylpiperidin-4-karboksylat

30 1-[2-(4-cykloheksyl-4-propionylpiperidin-1-yl)-1-(4-metoksybenzyl)-2-
oksoetyl]-3-[2-(1 H-imidazol-4-yl)etyl]urinstoff

1-[2-(4-cykloheksyl-4-propionylpiperidin-1-yl)-1-(4-metoksybenzyl)-2-oksoetyl]-3-(1H-imidazol-4-ylmetyl)urinstoff

Etyl 4-cykloheksyl-1-[(R)-2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-(4-metoksyfenyl)-propionyl]piperidin-4-karboksylat

5 Etyl 4-cyklopropylmetyl-1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-(4-metoksy-fenyl)propionyl]piperidin-4-karboksylat

Propyl 4-cykloheksyl-1-(2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-fenylpropionyl)-piperidin-4-karboksylat

10 Etyl 4-cyklopentyl-1-(2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-fenylpropionyl)-piperidin-4-karboksylat

Etyl 4-cyklopentyl-1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-(4-metoksyfenyl)-propionyl]piperidin-4-karboksylat

Etyl 4-cykloheksyl-1-[(S)-2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-{4-metoksyfenyl)-propionyl]piperidin-4-karboksylat

15 1-(((R)-2-(4-butyryl-4-cykloheksylpiperidin-1-yl)-1-(4-metoksybenzyl)-2-oksoetyl)-3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]urinstoff

1-(((R)-2-(4-butyryl-4-cykloheksylpiperidin-1-yl)-1-(4-fluorbenzyl)-2-oksoetyl)-3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]urinstoff

20 1-(((R)-1-benzyl-2-(4-butyryl-4-cykloheksylpiperidin-1-yl)-2-oksoetyl)-3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]urinstoff

1-(((R)-2-(4-butyryl-4-cykloheksylpiperidin-1-yl)-1-(4-metoksybenzyl)-2-oksoetyl)-3-[2-(3-metyl-3H-imidazol-4-yl)etyl]urinstoff

1-(((R)-2-(4-butyryl-4-cykloheksylpiperidin-1-yl)-1-(4-klorbenzyl)-2-oksoetyl)-3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]urinstoff

25 Etyl 4-cykloheksyl-1-((R)-3-(3,4-diklorfenyl)-2-{3-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]-ureido}propionyl)piperidin-4-karboksylat

Etyl 4-cykloheksyl-1-((R)-3-(4-metoksyfenyl)-2-{3-[2-(3-metyl-3H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}propionyl)piperidin-4-karboksylat

30 Etyl 4-cykloheksyl-1-[(R)-2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]tioureido}-3-(4-metoksy-fenyl)propionyl]piperidin-4-karboksylat

og også de respektive salter og enantiomerer derav.

8. Forbindelse ifølge ett av kravene 1 til 7, **karakterisert ved at** forbindelsen med den generelle formel (I) er valgt fra gruppen dannet av:

- 5 Etyl 4-cykloheksyl-1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-(4-metoksyfenyl)-propionyl]piperidin-4-karboksylat
- Etyl 4-cykloheksyl-1-(2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-fenylpropionyl)-piperidin-4-karboksylat
- 1-[2-(4-butyryl-4-cykloheksylpiperidin-1-yl)-1-(4-metoksybenzyl)-2-oksoetyl]-3-[2-(3H-imidazol-4-yl)etyl]urinstoff
- 10 1-[2-(4-butoksy-4-cykloheksylpiperidin-1-yl)-1-(4-metoksybenzyl)-2-oksoetyl]-3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]urinstoff
- Metyl 4-cykloheksyl-1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-(4-metoksyfenyl)-propionyl]piperidin-4-karboksylat
- 15 1-[2-(4-cykloheksyl-4-etoksy-piperidin-1-yl)-1-(4-metoksybenzyl)-2-oksoetyl]-3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]urinstoff
- 1-[2-(4-acetyl-4-cykloheksylpiperidin-1-yl)-1-(4-metoksybenzyl)-2-oksoetyl]-3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]urinstoff
- Etyl 4-etyl-1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-(4-metoksyfenyl)-propionyl]piperidin-4-karboksylat
- 20 1-[2-(4-cykloheksyl-4-propoksy-piperidin-1-yl)-1-(4-metoksybenzyl)-2-oksoetyl]-3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]urinstoff
- Propyl 4-cykloheksyl-1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-(4-metoksyfenyl)-propionyl]piperidin-4-karboksylat
- 25 Etyl 1-((R)-3-(4-klorfenyl)-2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}propionyl)-4-cykloheksylpiperidin-4-karboksylat
- 1-[2-(4-cykloheksyl-4-propionylpiperidin-1-yl)-1-(4-metoksybenzyl)-2-oksoetyl]-3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]urinstoff
- 1-[2-(4-cykloheksyl-4-propionylpiperidin-1-yl)-1-(4-metoksybenzyl)-2-oksoetyl]-3-(1H-imidazol-4-ylmetyl)urinstoff
- 30

Etyl 4-cykloheksyl-1-[(R)-2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-(4-metoksyfenyl)-propionyl]piperidin-4-karboksylat

Etyl 4-cyklopropylmetyl-1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-(4-metoksy-fenyl)propionyl]piperidin-4-karboksylat

5 Propyl 4-cykloheksyl-1-(2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-fenylpropionyl)-piperidin-4-karboksylat

Etyl 4-cyklopentyl-1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-(4-metoksyfenyl)-propionyl]piperidin-4-karboksylat

10 Etyl 4-cykloheksyl-1-[(S)-2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-(4-metoksyfenyl)-propionyl]piperidin-4-karboksylat

1-(((R)-2-(4-butyryl-4-cykloheksylpiperidin-1-yl)-1-(4-metoksybenzyl)-2-oksoetyl)-3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]urinstoff

1-(((R)-2-(4-butyryl-4-cykloheksylpiperidin-1-yl)-1-(4-fluorbenzyl)-2-oksoetyl)-3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]urinstoff

15 1-(((R)-1-benzyl-2-(4-butyryl-4-cykloheksylpiperidin-1-yl)-2-oksoetyl)-3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]urinstoff

1-(((R)-2-(4-butyryl-4-cykloheksylpiperidin-1-yl)-1-(4-metoksybenzyl)-2-oksoetyl)-3-[2-(3-metyl-3H-imidazol-4-yl)etyl]urinstoff

20 1-(((R)-2-(4-butyryl-4-cykloheksylpiperidin-1-yl)-1-(4-metoksybenzyl)-2-oksoetyl)-3-[2-(1H-[1,2,3]triazol-4-yl)etyl]urinstoff

1-(((R)-2-(4-butyryl-4-cykloheksylpiperidin-1-yl)-1-(4-klorbenzyl)-2-oksoetyl)-3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]urinstoff

Etyl 4-cykloheksyl-1-((R)-3-(3,4-diklorfenyl)-2-{3-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]-ureido}propionyl)piperidin-4-karboksylat

25 Etyl 4-cykloheksyl-1-((R)-3-(4-metoksyfenyl)-2-{3-[2-(3-metyl-3H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}propionyl)piperidin-4-karboksylat

Etyl 4-cykloheksyl-1-[(R)-2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]tioureido}-3-(4-metoksy-fenyl)propionyl]piperidin-4-karboksylat

og også de respektive salter og enantiomerer derav.

9. Forbindelse ifølge ett av kravene 1 til 8, **karakterisert ved at** forbindelsen med den generelle formel (I) er valgt fra gruppen dannet av:

Etyl 4-cykloheksyl-1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-(4-metoksyfenyl)-propionyl]piperidin-4-karboksylat

5 Etyl 4-cykloheksyl-1-(2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-fenylpropionyl)-piperidin-4-karboksylat

1-[2-(4-butyryl-4-cykloheksylpiperidin-1-yl)-1-(4-metoksybenzyl)-2-oksoetyl]-3-[2-(3H-imidazol-4-yl)etyl]urinstoff

10 1-[2-(4-butoksy-4-cykloheksylpiperidin-1-yl)-1-(4-metoksybenzyl)-2-oksoetyl]-3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]urinstoff

Metyl 4-cykloheksyl-1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-(4-metoksyfenyl)-propionyl]piperidin-4-karboksylat

1-[2-(4-cykloheksyl-4-etoksyypiperidin-1-yl)-1-(4-metoksybenzyl)-2-oksoetyl]-3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]urinstoff

15 1-[2-(4-acetyl-4-cykloheksylpiperidin-1-yl)-1-(4-metoksybenzyl)-2-oksoetyl]-3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]urinstoff

1-[2-(4-cykloheksyl-4-propoksyypiperidin-1-yl)-1-(4-metoksybenzyl)-2-oksoetyl]-3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]urinstoff

20 Propyl 4-cykloheksyl-1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-(4-metoksyfenyl)-propionyl]piperidin-4-karboksylat

Etyl 1-((R)-3-(4-klorfenyl)-2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}propionyl)-4-cykloheksylpiperidin-4-karboksylat

1-[2-(4-cykloheksyl-4-propionylpiperidin-1-yl)-1-(4-metoksybenzyl)-2-oksoetyl]-3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]urinstoff

25 Etyl 4-cykloheksyl-1-[(R)-2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-(4-metoksyfenyl)-propionyl]piperidin-4-karboksylat

Propyl 4-cykloheksyl-1-(2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-fenylpropionyl)-piperidin-4-karboksylat

30 Etyl 4-cyklopentyl-1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-(4-metoksyfenyl)-propionyl]piperidin-4-karboksylat

Etyl 4-cykloheksyl-1-[(S)-2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-(4-metoksyfenyl)-propionyl]piperidin-4-karboksylat

1-(((R)-2-(4-butyryl-4-cykloheksylpiperidin-1-yl)-1-(4-metoksybenzyl)-2-oksoetyl)-3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]urinstoff

5 1-(((R)-2-(4-butyryl-4-cykloheksylpiperidin-1-yl)-1-(4-fluorbenzyl)-2-oksoetyl)-3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]urinstoff

1-(((R)-1-benzyl-2-(4-butyryl-4-cykloheksylpiperidin-1-yl)-2-oksoetyl)-3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]urinstoff

10 1-(((R)-2-(4-butyryl-4-cykloheksylpiperidin-1-yl)-1-(4-metoksybenzyl)-2-oksoetyl)-3-[2-(3-metyl-3H-imidazol-4-yl)etyl]urinstoff

1-(((R)-2-(4-butyryl-4-cykloheksylpiperidin-1-yl)-1-(4-klorbenzyl)-2-oksoetyl)-3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]urinstoff

Etyl 4-cykloheksyl-1-((R)-3-(4-metoksyfenyl)-2-{3-[2-(3-metyl-3H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}propionyl)piperidin-4-karboksylat

15 Etyl 4-cykloheksyl-1-[(R)-2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]tioureido}-3-(4-metoksy-fenyl)propionyl]piperidin-4-karboksylat

og også de respektive salter og enantiomerer derav.

20 **10.** Forbindelse ifølge ett av kravene 1 til 9, **karakterisert ved at** forbindelsen med den generelle formel (I) er valgt fra gruppen dannet av:

Etyl 4-cykloheksyl-1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-(4-metoksyfenyl)-propionyl]piperidin-4-karboksylat

Etyl 4-cykloheksyl-1-(2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-fenylpropionyl)-piperidin-4-karboksylat

25 1-[2-(4-butyryl-4-cykloheksylpiperidin-1-yl)-1-(4-metoksybenzyl)-2-oksoetyl]-3-[2-(3H-imidazol-4-yl)etyl]urinstoff

Metyl 4-cykloheksyl-1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-(4-metoksyfenyl)-propionyl]piperidin-4-karboksylat

30 1-[2-(4-acetyl-4-cykloheksylpiperidin-1-yl)-1-(4-metoksybenzyl)-2-oksoetyl]-3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]urinstoff

Propyl 4-cykloheksyl-1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-(4-metoksyfenyl)-propionyl]piperidin-4-karboksylat

Etyl 1-((R)-3-(4-klorfenyl)-2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}propionyl)-4-cykloheksylpiperidin-4-karboksylat

5 1-[2-(4-cykloheksyl-4-propionylpiperidin-1-yl)-1-(4-metoksybenzyl)-2-oksoetyl]-3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]urinstoff

Etyl 4-cykloheksyl-1-[(R)-2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-(4-metoksyfenyl)-propionyl]piperidin-4-karboksylat

10 Propyl 4-cykloheksyl-1-(2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}-3-fenylpropionyl)-piperidin-4-karboksylat

1-(((R)-2-(4-butyryl-4-cykloheksylpiperidin-1-yl)-1-(4-metoksybenzyl)-2-oksoetyl)-3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]urinstoff

1-(((R)-2-(4-butyryl-4-cykloheksylpiperidin-1-yl)-1-(4-fluorbenzyl)-2-oksoetyl)-3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]urinstoff

15 1-(((R)-1-benzyl-2-(4-butyryl-4-cykloheksylpiperidin-1-yl)-2-oksoetyl)-3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]urinstoff

1-(((R)-2-(4-butyryl-4-cykloheksylpiperidin-1-yl)-1-(4-klorbenzyl)-2-oksoetyl)-3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]urinstoff

20 Etyl 4-cykloheksyl-1-((R)-3-(4-metoksyfenyl)-2-{3-[2-(3-metyl-3H-imidazol-4-yl)etyl]ureido}propionyl)piperidin-4-karboksylat

Etyl 4-cykloheksyl-1-[(R)-2-{3-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]tioureido}-3-(4-metoksyfenyl)propionyl]piperidin-4-karboksylat

og også de respektive salter og enantiomerer derav.

25 **11.** Forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 10, anvendt som et medikament.

12. Anvendelse av forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 10 for fremstilling av et preparat for behandling av og/eller forhindring av lidelser og/eller sykdommer valgt fra:

30

- inflammatoriske sykdommer i fordøyelsesapparatet, spesielt omfattende tarmen (og spesielt kolon i tilfellet av irritert tarm syndrom, ulcero-hemorragisk rectokolitt eller Crohn's sykdom); pankreatitt, hepatitt (akutt og kronisk), inflammatorisk blære patologier og gastritt;
- 5 - inflammatoriske sykdommer i locomotorapparatet, omfattende revmatoid artritt, osteoartritt, osteoporose, traumatisk artritt, etter infeksjon artritt, muskulær degenerasjon og dermatomyositt;
- inflammatoriske sykdommer i urogenital apparatet og spesielt glomerulonefritt;
- 10 - inflammatoriske sykdommer i hjerte- apparatet og spesielt pericarditt og myokarditt og sykdommer omfattende de hvor inflammasjon er en underliggende faktor (så som aterosklerose, transplantat aterosklerose, perifere vaskulære sykdommer, inflammatoriske vaskulære sykdommer, intermitterende claudication eller limping, restenose, slag, transitorisk
- 15 ischemisk anfall, myokardial ischemi og myokardialt infarkt), hypertensjon, hyperlipidemi, koronare sykdommer, ustabil angina (eller angina pectoris), trombose, blodplateaggregering fremkalt av trombin og/eller konsekvenser av trombose og/eller av dannelsen av aterom plaques;
- inflammatoriske sykdommer i respiratorisk og ORL apparatet, spesielt
- 20 omfattende astma, akutt åndenødssyndrom, høyfeber, allergisk rhinitt og kronisk obstruktiv lungesykdom eller allergier;
- inflammatoriske sykdommer i sentralnervesystemet og spesielt Alzheimer's sykdom og hvilken som helst annen form av demens, Parkinson's sykdom, Creutzfeldt-Jakob sykdom, multippel sklerose og meningitt;
- 25 - inflammatoriske sykdommer i huden og spesielt urtikaria, sklerodermi, kontakt-dermatitt, atopisk dermatitt, psoriasis, ichthyosis, acne og andre former for follikulitt, rosacea og alopeci;
- autoimmune sykdommer og spesielt lupus erytematosus, tyroid lidelser, autoimmune sykdommer i binyrekjertlene og autoimmun gastritt, vitiligo og
- 30 alopeci areata;
- inflammasjoner ledsagende bakterielle, virale eller sopp infeksjoner, spesielt tuberkulose, sepsis, feber, HIV, uavhengig av lokasjonen av infeksjonen, herpes, cytomegalovirus og hepatitt A, B og C;

. transplantat eller transplantatavvisninger, så som av nyre, lever, hjerte, lunge, bukspyttkjertel, benmarg, cornea, tarm eller hud (hud allograft, homograft eller heterograft, etc);

5 - behandling av smerte, uavhengig av dens opprinnelse, så som post-operativ smerte, neuromusculær smerte, hodepiner, kreft-relatert smerte, tannsmerte eller osteoartikulær smerte;

- modulerende pigmentering og behandlingen av:

10 - sykdommer med pigmenteringslidelser og spesielt godartet dermatose så som vitiligo, albinisme, melasma, lentigo, ephelider, melanocytic naevus og alle post-inflammatoriske pigmenteringer; og også pigmenterte tumorer så som melanomer og deres lokale (permeasjonsmolekyler), regionale eller systemiske metastaser;

- antisolbeskyttelse for formålet av forhindring:

15 - de skadelige effekter av sollys, så som aktinisk erytem, hud-aldring, hudkreft (spinocellulær, basocellulær og melanom) og spesielt sykdommer som akselererer dens forekomst (xeroderma pigmentosum, basocellulær naevus syndrom og familial melanom);

20 - fotodermatose forårsaket av eksogene fotosensibiliseringsmidler og spesielt de forårsaket av kontakt fotosensibiliseringsmidler (for eksempel furokumariner, halogenerte salicylanilider og derivater og lokale sulfamider og derivater) eller de forårsaket av systemiske fotosensibiliseringsmidler (for eksempel psoralener, tetracykliner, sulfamider, fenotiaziner, nalidixinsyre og tricykliske antidepressiva);

- bouts av dermatose med fotosensitivitet og spesielt

25 - light-aggravated dermatoses (for eksempel lupus erythematosus, tilbakevendende herpes, medfødt poikilodermal eller telangiectatic conditions med fotosensitivitet (Bloom's syndrom, Cockayne's syndrom eller Rothmund-Thomson syndrom), aktinisk lichen planus, aktinisk granulom, overflatisk disseminert aktinisk porokeratosis, acne rosacea, ungdoms acne, bullous dermatose, Darier's sykdom, lymfom cutis, psoriasis, atopisk dermatitt, 30 kontakt eksem, follikulær mucinosis, erytem multiforme, fiksert medikament erupsjon, hud-lymphocytoma, reticular erythematous mucinosis og melasma),

- 5 - dermatoses med fotosensitivitet by mangel av beskyttende system med anomalies av melanin dannelse eller fordeling (for eksempel oculocutaneous albinisme, fenyلكetonuria, hypopituitarisme, vitiligo og piebaldisme) med mangel av DNA reparasjon systemer (for eksempel xeroderma pigmentosum og Cockayne's syndrom),
- 10 - dermatoses med fotosensitivitet via metabolsk anomalies, for eksempel hud-porfyri (for eksempel tardive hud-porfyri, blandet porfyri, erytropoietisk protoporporfyri, medfødt erytropoietisk porfyri (Giinther's sykdom) og erytropoietisk coproporporfyri), pellagra eller pellagroid erytem (for eksempel pellagra, pellagroid erythemas og tryptofan metabolisme lidelser);
- 15 - bouts av idiopatiske fotodermatoser og spesielt PMLE (polymorf lys erupsjon), godartet sommer lys erupsjon, aktinisk prurigo, vedvarende fotosensibiliseringer (aktinisk reticuloid, remanente fotosensibiliseringer og fotosensitiv eksem), solar urtikaria, hydroa vacciniforme, ungdoms vår erupsjon og solar pruritus);
- 20 - modifikasjon av farge av huden eller hode hår og kroppslig hår og spesielt ved bruning (soling) av huden ved økende melaninsyntese eller bleking som påvirker melaninsyntese, men også ved forhindring av bleking eller gråning av hodehår eller kroppshår (for eksempel canities og piebaldisme); og også modifikasjon av farge av hodehår og kroppshår i kosmetiske indikasjoner;
- 25 - modifikasjon av talg- funksjon og spesielt for behandling av:
 - hyperseborrhoe lidelser og spesielt acne, seborrhoeisk dermatitt, fet hud og fett hår, hyperseborrhoe i Parkinson's sykdom og epilepsi og hyperandrogenisme;
 - 30 - lidelser med reduksjon av talg- sekresjon og spesielt xerosis og alle former for tørr hud;
 - som regulerer godartet eller ondartet proliferasjon av sebocytter og talgkjertler;
 - inflammatoriske lidelser av pilosebaceous follikler og spesielt acne, boils, karbuncles og follikulitt;
 - neurodegenerative lidelser, omfattende depresjon, angst, compulsive lidelser (så som compulsive obsessive lidelser), neuroser, psykoser, søvnløshet og søvn lidelse, søvnapné og medikament misbruk;

5 - mannlig eller kvinnelig seksuelle dysfunksjoner; mannlig seksuell dysfunksjons omfattende, men ikke begrenset til, impotence, tap av libido og erektil dysfunksjon; kvinnelig seksuell dysfunksjoner omfattende, men ikke begrenset til, seksuelle stimuleringslidelser eller ønske-relaterte lidelser, seksuell reseptivitet, orgasme og forstyrrelser av hovedpunkter av seksuell funksjon; smerte, prematur fødsel, dysmenorré, for høy menstrusjon og endometriose;

10 - lidelser relatert til vekt men ikke begrenset til fedme og anoreksi (så som modifikasjon eller svekkelse av appetitt, metabolisme av milten eller vokabel uimottakelig (irreproachable) inntak av fett eller karbohydrater); diabetes mellitus (ved toleranse til glukosedoser og/eller reduksjon av insulinresistens);

- kreft og spesielt lungekreft, prostatakreft, tarm kreft, brystkreft, eggstokk-kreft, ben kreft eller angiogenese lidelser omfattende dannelsen eller vekst av faste tumorer.

15

13. Anvendelse av forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 10 for fremstilling av et preparat for behandling av og/eller forhindring av lidelser og/eller sykdommer valgt fra:

20 - hud sykdommer og spesielt urtikaria, sklerodermi, kontakt-dermatitt, atopisk dermatitt, psoriasis, ichthyosis, acne og andre former for follikulitt, rosacea og alopeci;

- autoimmune sykdommer og spesielt lupus erythematosus, tyroid lidelser, autoimmune sykdommer i binyrekjertlene og autoimmun gastritt, vitiligo og alopeci areata;

25 - sykdommer med pigmenteringslidelser og spesielt godartet dermatose så som vitiligo, albinisme, melasma, lentigo, ephelider, melanocytic naevus og alle post-inflammatorisk pigmenteringer; og også pigmenterte tumorer så som melanomer og deres lokal (permeasjonsmolekyler), regionale eller systemiske metastaser;

30 - antisol beskyttelse for formålet av forhindring:

- de skadelige effekter av sollys, så som aktinisk erytem, hud-aldring, hudkreft (spinocellulær, basocellulær og melanom) og spesielt sykdommer som akselererer dens forekomst (xeroderma pigmentosum, basocellulær naevus syndrom og familial melanom);

. fotodermatoser forårsaket av eksogene fotosensibiliseringsmidler og spesielt de forårsaket av kontakt fotosensibiliseringsmidler (for eksempel furokumariner, halogenerte salicylanilider og derivater og lokale sulfamider og derivater) eller de forårsaket av systemiske fotosensibiliseringsmidler (for eksempel psoralener, tetracykliner, sulfamider, fenotiaziner, nalidixinsyre og tricykliske antidepressiva);

. bouts av dermatose med fotosensitivitet og spesielt

- lys-aggravert dermatoses (for eksempel lupus erythematosus, tilbakevendende herpes, medfødt poikilodermal eller telangiectatiske tilstander med fotosensitivitet (Bloom's syndrom, Cockayne's syndrom eller Rothmund-Thomson syndrom), aktinisk lichen planus, aktinisk granulom, overflatisk disseminert aktinisk porokeratosis, acne rosacea, ungdoms acne, bullous dermatose, Darier's sykdom, lymfom cutis, psoriasis, atopisk dermatitt, kontakt eksem, follikulær mucinosis, erytem multiforme, fiksert medikament erupsjon, hud-lymphocytoma, reticular erythematous mucinosis og melasma),

- dermatoser med fotosensitivitet ved mangel på beskyttende system med anomalier av melanin dannelse eller fordeling (for eksempel oculocutan albinisme, fenyلكetonuri, hypopituitarisme, vitiligo og piebaldisme) med mangel på DNA reparasjonssystemer (for eksempel xeroderma pigmentosum og Cockayne's syndrom),

- dermatoser med fotosensitivitet via metabolske anomalies, for eksempel hud-porfyri (for eksempel tardiv hud-porfyri, blandet porfyri, erythropoietisk protoporporfyri, medfødt erythropoietisk porfyri (Günther's sykdom) og erythropoietisk coproporporfyri), pellagra eller pellagroid erytem (for eksempel pellagra, pellagroid erythemas og tryptofan metabolisme lidelser);

. bouts av idiopatisk fotodermatoser og spesielt PMLE (polymorf lys erupsjon), godartet sommer lys erupsjon, aktinisk prurigo, vedvarende fotosensibiliseringer (aktinisk reticuloid, remanent fotosensibiliseringer og fotosensitiv eksem), solar urtikaria, hydroa vacciniforme, ungdoms vår erupsjon og solar pruritus);

- modifikasjon av farge av huden eller hodehår og kroppshår og spesielt ved bruning av huden ved økende melaninsyntese eller bleking derav ved påvirke melanin syntese, men også ved forhindring av bleking eller gråning av hodehår

eller kroppshår (for eksempel canities og piebaldisme); og også modifikasjon av farge av hodehår og kroppshår i kosmetiske indikasjoner.

5 **14.** Anvendelse av forbindelsen ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 10 for fremstilling av et preparat for behandling av lidelser/sykdommer valgt fra:

- hyperseborrhoea lidelser og spesielt acne, seborrhoeisk dermatitt, fet hud og fett hår, hyperseborrhoea i Parkinson's sykdom og epilepsi og hyperandrogenisme;

10 - lidelser med reduksjon av talg- sekresjon og spesielt xerosis og alle former for tørr hud;

- som regulerer godartet eller ondartet proliferasjon av sebocytes og talgkjertler;

- inflammatoriske lidelser med pilosebaceous follikler og spesielt acne, boils, karbuncles og follikulitt.

15

15. Anvendelse ifølge krav 14, **karakterisert ved at** lidelsene er valgt fra:

sykdommer med pigmenteringslidelser og spesielt godartete dermatoseer så som vitiligo, albinisme, melasma, lentigo, ephelider, melanocytisk naevus og alle post-inflammatoriske pigmenteringer; og også pigmenterte tumorer så som melanomer og deres lokal (permeasjonsmolekyler), regionale eller systemiske metastaser.

20

25 **16.** Anvendelse av forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 10 for fremstilling av et preparat for behandling av og/eller forhindring av lidelser og/eller sykdommer valgt fra:

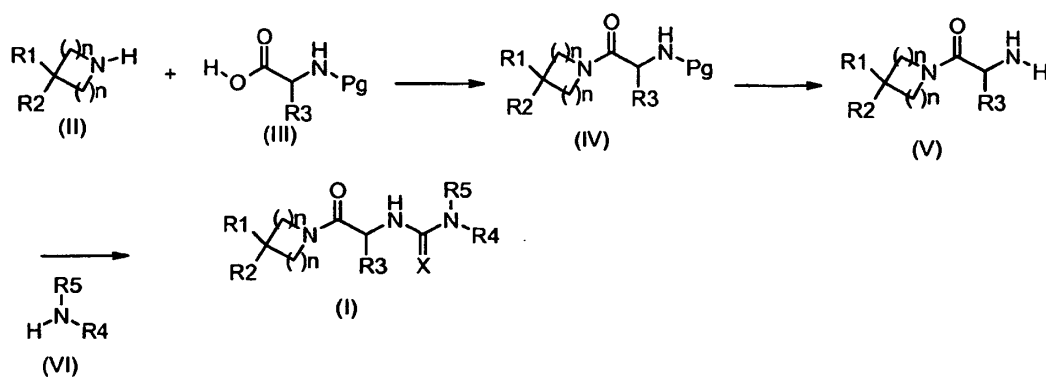
- hudsykdommer og spesielt urtikaria, sklerodermi, kontakt-dermatitt, atopisk dermatitt, psoriasis, ichthyosis, acne og andre former for follikulitt, rosacea og alopeci.

30

17. Farmasøytiske preparat, **karakterisert ved at** det omfatter, i et fysiologisk akseptabelt medium, minst én forbindelse med den generelle formel (I) som definert i hvilket som helst av kravene 1 til 10.

- 18.** Preparat ifølge krav 17, **karakterisert ved at** konsentrasjonen av forbindelsen med den generelle formel (I) er mellom 0,001% og 10 vekt% i forhold til den totale vekten til preparatet.
- 5 **19.** Preparat ifølge krav 17 eller 18, **karakterisert ved at** konsentrasjonen av forbindelsen med den generelle formel (I) for en topisk påføring er mellom 0,01% og 5 vekt% i forhold til den totale vekten av preparatet.
- 10 **20.** Kosmetisk preparat, **karakterisert ved at** det omfatter, i en kosmetisk akseptable bærer, minst én forbindelse med den generelle formel (I) som definert i hvilket som helst av kravene 1 til 10.
- 15 **21.** Preparat ifølge krav 20, **karakterisert ved at** konsentrasjonen av forbindelsen med den generelle formel (I) er mellom 0,001% og 3 vekt% i forhold til den totale vekten til preparatet.
- 20 **22.** Kosmetisk anvendelse av et preparat som definert i et av kravene 20 og 21, for forebygging og/eller behandling av tegn på aldring av huden.
- 20 **23.** Kosmetisk anvendelse av et preparat som definert i et av kravene 20 og 21, for kropps eller hårhygiene.

Figur 1



Figur 2

