



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2374798 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl. *A61P 7/00 (2006.01)*
C07D 223/16 (2006.01) *A61P 9/00 (2006.01)*
A61K 31/55 (2006.01) *C07D 405/12 (2006.01)*

Patentstyret

- (21) Oversettelse publisert 2014.01.13
- (80) Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet 2013.09.04
- (86) Europeisk søknadsnr 11172829.1
- (86) Europeisk innleveringsdag 2008.06.26
- (87) Den europeiske søknadens Publiseringsdato 2011.10.12
- (30) Prioritet 2007.06.26, JP, 2007167207
- (84) Utpekte stater AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MT NL NO PL PT RO SE SI SK TR
- (62) Avdelt fra EP2170831, med inndato 2008.06.26
- (73) Innehaver OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD., 9, Kanda-Tsukasacho 2-chome, Chiyoda-ku, Tokyo 101-8535, Japan
- (72) Oppfinner Kondo, Kazumi, c/o OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.1-7-1 Doshomachi, Chuo-kuOsaka-shi, Osaka, 541-0045, Japan
Menjo, Yasuhiro, c/o OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.1-7-1 Doshomachi, Chuo-kuOsaka-shi, Osaka, 541-0045, Japan
Tomoyasu, Takahiro, c/o OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.1-7-1 Doshomachi, Chuo-kuOsaka-shi, Osaka, 541-0045, Japan
Miyamura, Shin, c/o OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.1-7-1 Doshomachi, Chuo-kuOsaka-shi, Osaka, 541-0045, Japan
Tomohira, Yuso, c/o OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.1-7-1 Doshomachi, Chuo-kuOsaka-shi, Osaka, 541-0045, Japan
Matsuda, Takakuni, c/o OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.1-7-1 Doshomachi, Chuo-kuOsaka-shi, Osaka, 541-0045, -Japan
Yamada, Keigo, c/o OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.1-7-1 Doshomachi, Chuo-kuOsaka-shi, Osaka, 541-0045, Japan
Kato, Yusuke, c/o OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.1-7-1 Doshomachi, Chuo-kuOsaka-shi, Osaka, 541-0045, Japan
- (74) Fullmektig Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

-
- (54) Benevnelse **Benzazepinderivater som er anvendbare som vasopressin antagonister**
- (56) Anførte publikasjoner US-A- 5 258 510
US-A- 5 622 947

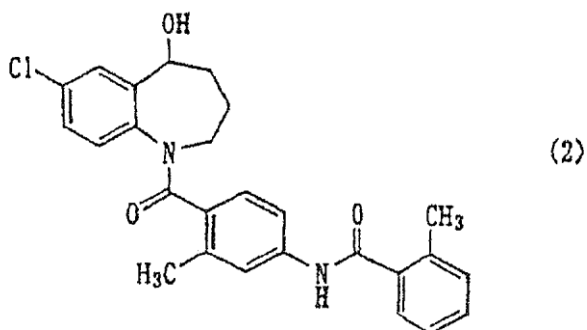
Beskrivelse

Foreliggende oppfinnelse vedrører en ny benzazepinforbindelse og et farmasøytisk preparat.

5

KJENT TEKNIKK

Tolvaptan representert ved den etterfølgende formel (2) er en kjent forbindelse og er f.eks. omtalt i U.S. patent nr. 5 258 510 (eksempel 1199).



10

Tolvaptan er kjent til å være anvendbar som en vasopressinantagonist med aquaretisk effektivitet (Circulation, 107, side 2690-2696 (2003)). På grunn av dens lave vann-oppløselighet, har imidlertid tolvaptan problemer med at den absorberes dårlig fra mage/tarmkanalen, og dens doseringsform og administreringsrute er begrenset. Sett på bakgrunn av medisinsk behandling, har det vært ønskelig å utvikle et nytt legemiddel som kan opprettholde, i en lang tidsperiode, blodnivået av tolvaptan som muliggjør tilveiebringelse av de ønskede farmasøytiske effekter.

15

20

US 5 622 947 A vedrører vasopressin antagonister og beskriver metionin- og valin-estere av tolvaptan.

OPPSUMMERING AV OPPFINNELSEN

25

Et formål med den foreliggende oppfinnelse er å tilveiebringe en ny benzazepinforbindelse som har utmerkede egenskaper, slik som opprettholdelse av blodnivået av tolvaptan for en lengre tidsperiode som muliggjør tilveiebringelse av de ønskede farmasøytiske effekter.

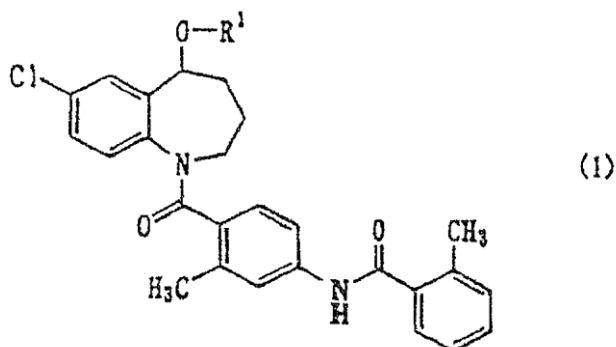
30

De foreliggende oppfinnere gjennomførte omfattende forskning for å overvinne det ovennevnte problem, og har som et resultat funnet at benzazepinforbindelser representert ved den generelle formel (1) har utmerkede egenskaper, slik som opprettholdelse av farmasøytiske effekter av den aktive bestanddel tolvaptan for en lang tids-

periode i kroppen. Den foreliggende oppfinnelse er blitt gjennomført på grunnlag av de ovennevnte funn.

Den foreliggende oppfinnelse tilveiebringer de etterfølgende benzazepinforbindelser, og farmasøytiske preparater som inneholder forbindelsene som vist i punktene 1 til 4 nedenfor.

Punkt 1. En benzazepinforbindelse representert ved den generelle formel (1)



10

hvor R^1 er en gruppe av (1-1):

(1-1) en $\text{CO}-(\text{CH}_2)_n\text{-COR}^2$ -gruppe hvor n er et helt tall fra 1 til 4, R^2 er (2-1) en hydroksygruppe; (2-2) en C_{1-6} -alkoksygruppe eventuelt substituert med en hydroksygruppe, en C_{2-6} -alkanoylgruppe, en C_{2-6} -alkanoyloksygruppe, en lavere alkoksykarbonyloksygruppe hvori alkoksydelen er en rettkjedet eller forgrenet C_{1-6} -alkoksygruppe, en cycloalkyloksykarbonyloksygruppe, eller 5-metyl-2-okso-1,3-dioksol-4-yl; eller (2-3) en aminogruppe som eventuelt er substituert med en hydroksy- C_{1-6} -alkylgruppe, eller et salt derav.

Punkt 2. Forbindelsen i henhold til punkt 1, hvor R^1 i formel (1) er en $\text{CO}-(\text{CH}_2)_n\text{-COOH}$ -gruppe hvor n er et helt tall fra 1 til 4, eller et salt derav.

Punkt 3. Et farmasøytisk preparat som omfatter benzazepinforbindelsen i punkt 1 eller et farmasøytisk aksepterbart salt derav og et farmakologisk aksepterbart fortynningsmiddel og/eller bærer.

25

Punkt 4. Farmasøytisk preparat ifølge punkt 3 som anvendes som en vasodilator, hypotensivt legemiddel, akvaretisk middel eller plateaggregeringsinhibitor.

Spesifikke eksempler på gruppene i generell formel (1) er som følger.

30

I denne beskrivelse refererer betegnelsen "lavere" til "C₁₋₆", dersom annet ikke er spesifikt angitt.

Eksempler på C₂₋₆ alkanoyl-grupper omfatter lineære eller forgrenede C₂₋₆-
 5 alkanoylgrupper så som acetyl, n-propionyl, n-butyryl-, isobutyryl, n-pentanoyl, tert-butylkarbonyl og n-heksanoyl.

Eksempler på C₂₋₆ alkanoyloksy-grupper omfatter lineære eller forgrenede C₂₋₆-
 alkanoyloksy-grupper, for eksempel acetyloksy, n-propionyloksy, n-butyryloksy,
 10 isobutyryloksy, n-pentanoyloksy, tert-butylkarbonyloks og n-heksanoyloksy-gruppe.

Eksempler på lavere alkoksykarbonyloksygrupper omfatter alkoksykarbonyl-
 oksygrupper hvori alkoksy-gruppen er en rettkjedet eller forgrenet C₁₋₆ alkoksy-
 gruppe, slik som metoksykarbonyloksy, etoksykarbonyloksy, n-propoksykarbonyloksy,
 15 isopropoksykarbonyloksy, n-butoksykarbonyloksy, isobutoksykarbonyloksy, tert-buthoksykarbonyloksy, sec-butoksykarbonyloksy, n-pentyloksykarbonyloksy, neo-pentyloksykarbonyloksy, n-heksyloksykarbonyloksy, iso-heksyloksykarbonyloksy og 3-metyl-pentyloksykarbonyloksy.

20 Eksempler på cycloalkyloksykarbonyloksygrupper omfatter cycloalkyloksykarbonyloksygrupper hvor cykloalkyl-delen er en C₃₋₈ cykloalkylgruppe, for eksempel cyclopropyloksykarbonyloksy, cyclobutyloksykarbonyloksy, cyclopentyloksykarbonyloksy, cykloheksyloksykarbonyloksy, cycloheptyloksykarbonyloksy og cyclooktyloksykarbonyloksy.

25 Eksempler på cykloalkylkarbonylgrupper omfatter cykloalkylkarbonylgrupper hvor cykloalkyldelen er en C₃₋₈ cykloalkylgruppe, for eksempel cyklopropylkarbonyl, cyclobutylkarbonyl, cyklopentylkarbonyl, cycloheksylkarbonyl, cykloheptylkarbonyl og cyclooktylkarbonyl.

30 Eksempler på C₁₋₆ alkoksygrupper omfatter lineære eller forgrenede C₁₋₆ alkoksygrupper slik som metoksy, etoksy, n-propoksy, isopropoksy, n-butoksy, isobutoksy, tert-butoksy, sec-butoksy, n-pentyloksy, nonyl-pentyloksy, neopentyloksy, n-heksyloksy, isoheksyloksy og 3-metyl-pentyloksy.

35 Eksempler på hydroksy-C₁₋₆-alkylgrupper omfatter lineære eller forgrenede C₁₋₆ alkylgrupper med 1-3 hydroksygrupper slik som hydroksymetyl, 2-hydroksyetyl, 1-hydroksyetyl, 3-hydroksypropyl, 2,3-dihydroksypropyl, 4-hydroksybutyl, 3,4-

dihydroksybutyl, 1,1-dimetyl-2-hydroksyetyl, 5-hydroksypentyl, 6-hydroksyheksyl, 3,3-dimetyl-3-hydroksypropyl, 2-metyl-3-hydroksypropyl og 2,3,4-trihydroksybutyl.

Eksempler på C_{1-6} alkylgrupper omfatter lineære eller forgrenede C_{1-6} alkylgrupper, slik
 5 som metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, tert-butyl, sec-butyl, n-pentyl, isopentyl, neopentyl, n-heksyl, isoheksyl og 3-metylpentyl.

Eksempler på halogenatomer inkluderer fluor, klor, brom og jod.

10 Eksempler på C_{1-6} alkylamino-grupper omfatter aminogrupper substituert med én til to rettkjedede eller forgrenede C_{1-6} alkylgrupper, som for eksempel metylamino, etylamino, n-propylamino, isopropylamino, n-butylamino, tert-butylamino, n-pentylamino, n-heksylamino, dimetylamino, dietylamino, di-n-propylamino, di-n-butylamino, di-n-pentylamino, di-n-heksylamino, N-metyl-N-etylamino, N-etyl-N-n-propylamino, N-metyl-N-n-butylamino og N-metyl-N-n-heksylamino.
 15

Eksempler på lavere alkoksykarbonylgrupper inkluderer alkoksykarbonylgrupper hvori alkoksydelen er en rettkjedet eller forgrenet C_{1-6} alkoksygruppe, så som metoksykarbonyl, etoksykarbonyl, n-propoksykarbonyl, isopropoksykarbonyl, n-butoksykarbonyl, isobutoksykarbonyl, tert-butoksykarbonyl, sec-butoksykarbonyl, n-pentylloksykarbonyl, neopentylloksykarbonyl, n-heksylloksykarbonyl, isoheksylloksykarbonyl, og 3-metylpentylloksykarbonyl.
 20

Eksempler på 6-leddede mettede heterocykliske ringer dannet ved binding av R^3 og R^4
 25 til hverandre, sammen med nitrogenatomet hvortil R^3 og R^4 er bundet, direkte eller via et nitrogenatom eller oksygenatom, omfatter piperazin, piperidin, morfolin og liknende.

Eksempler på hydroksy- C_{1-6} alkoksygrupper inkluderer hydroksyalkoksygrupper som
 30 har en eller to hydroksygrupper, alkoksydelen er en rettkjedet eller forgrenet C_{1-6} alkoksygruppe slik som hydroksymetoksy, 2-hydroksyetoksy-, 1-hydroksyetoksy, 3-hydroksypropoksy-, 4-hydroksybutoksy, 5-hydroksypentylloksy, 6-hydroksyheksylloksy, 1,1-dimetyl-2-hydroksyetoksy og 2-metyl-3-hydroksypropoksy.

35 Eksempler på alkylkarbonylgrupper omfatter alkylkarbonylgrupper hvor alkylenheden er en rettkjedet eller forgrenet C_{1-20} alkylgruppe, som for eksempel metylkarbonyl, etylkarbonyl, n-propylkarbonyl, isopropylkarbonyl, n-butylkarbonyl, isobutylkarbonyl, tert-butylkarbonyl, sec-butylkarbonyl, n-pentylkarbonyl, isopentylkarbonyl,

neopentylkarbonyl, n-heksylkarbonyl, isoheksylkarbonyl, 3-metylpentylkarbonyl, n-heptylkarbonyl, n-oktylkarbonyl, n-nonylkarbonyl, n-decylkarbonyl, n-undecylkarbonyl, n-dodecylkarbonyl, n-tridecylkarbonyl, n-tetradecylkarbonyl, n-pentadecylkarbonyl, n-heksadecylkarbonyl, n-heptadecylkarbonyl, n-oktadecylkarbonyl, n-nonadecylkarbonyl og n-icosylkarbonyl.

Eksempler på arylkarbonylgrupper omfatter fenylkarbonyl, (1 - eller 2 -)-naftylkarbonyl, og lignende.

Eksempler på furylkarbonylgrupper omfatter (2 - eller 3 -) furylkarbonyl.

Eksempler på lavere alkoksykarbonyl-lavere alkylgrupper omfatter alkoksykarbonylalkylgrupper hvor alkoksydelen er en rettkjedet eller forgrenet C_{1-6} alkoksygruppe, og alkylgruppen er en rettkjedet eller forgrenet C_{1-6} alkylgruppe, så som metoksykarbonylmetyl, etoksykarbonylmetyl, 2-metoksykarbonyletyl, 2-etoksykarbonyletyl, 1-etoksykarbonyletyl, 3-metoksykarbonylpropyl, 3-etoksykarbonylpropyl, 4-etoksykarbonylbutyl, 5-isopropoksykarbonylpentyl-, 6-n-propoksykarbonylheksyl-, 1,1-dimetyl-2-n-butoksykarbonyletyl-, 2-metyl-3-tert-butoksykarbonylpropyl, 2-n-pentylloksykarbonyletyl og n-heksylloksykarbonylmethyl.

Eksempler på karboksy- C_{1-6} -alkylgrupper innbefatter karboksy-alkylgrupper hvor alkylgruppen er en rettkjedet eller forgrenet C_{1-6} alkylgruppe, som for eksempel karboksymetyl, 2-karboksyetyl, 1-karboksyetyl, 3-karboksypropyl, 4-karboksybutyl, 5-karboksypropyl, 6-karboksyheksyl-, 1,1-dimetyl-2-karboksyetyl og 2-metyl-3-karboksypropyl.

Eksempler på C_{1-6} alkoksyfenylgrupper inkluderer alkoksyfenylgrupper hvori alkoksygruppen er en rettkjedet eller forgrenet C_{1-6} alkoksygruppe, slik som metoksyfenyl, etoksyfenyl, n-propoksyfenyl, isopropoksyfenyl, n-butoksyfenyl, isobutoksyfenyl, tert-butoksyfenyl, sec-butoksyfenyl, n-pentylloksyfenyl, isopentylloksyfenyl, neopentylloksyfenyl, n-heksylloksyfenyl, isoheksylloksyfenyl og 3-metyl-pentylloksyfenyl.

Eksempler på C_{1-6} alkyltio-grupper inkluderer en rettkjedet eller forgrenet C_{1-6} alkyltio-gruppe, så som metyltio, etyltio, n-propyltio, isopropyltio, n-butyltio, tert-butyltio, n-pentyltio, og n-heksyltio.

Eksempler på aminosyre- eller peptid-rester omfatter aminosyrerester som alanyl, fenylalanyl, sarkosyl, valyl, leucyl, isoleucyl, prolyl, N-ethylglycyl, N-propylglycyl, N-

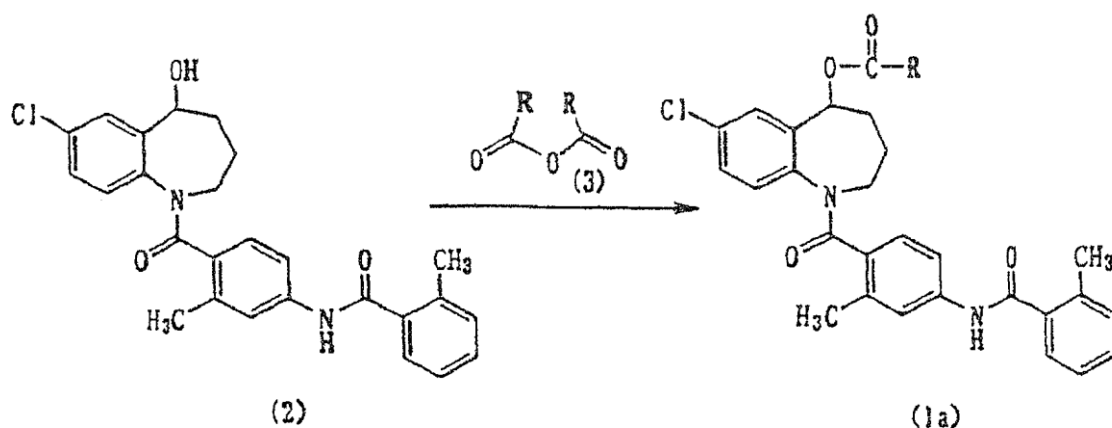
isopropylglycyl, N-butylglycyl, N-tert-butylglycyl, N-pentylglycyl, N-heksylglycyl, N,N-diethylglycyl, N,N-dipropylglycyl, N,N-dibutylglycyl, N,N-dipentylglycyl, N,N-diheksylglycyl, N-metyl-N-etylglycyl, N-metyl-N-propylglycyl, N-metyl-N-butylglycyl, N-metyl-N-pentylglycyl og N-metyl-N-heksylglycyl, og peptidrester slik som sarkosylglycyl, glycyl-glycyl, glycyl-sarkosyl, arkosyl-sarkosyl, alanyl-glycyl, fenylalanyl-glycyl, fenylalanyl-fenylalanyl, glycyl-glycyl-glycyl, N-etylglycyl-glycyl, N-propylglycyl-glycyl, N,N-dimetylglycyl-glycyl, N,N-dietylglycyl-glycyl, N-metyl-N-etylglycyl-glycyl, sarkosyl-glycyl-glycyl, N-etylglycyl-glycyl-glycyl og N, N-dimetylglycyl-glycyl-glycyl.

- Eksempler på beskyttelsesgrupper for aminosyrer og peptider inkluderer dem som vanligvis anvendes for å beskytte aminogrupper i aminosyrer eller peptider, slik som tert-butoksykarbonyl, benzyloksykarbonyl, fluorenylmetoksykarbonyl og acetyl.

Benzazepinforbindelsene representert ved den generelle formel (1) kan fremstilles ved hjelp av forskjellige metoder; f.eks. ved fremgangsmåtene i henhold til de etterfølgende reaksjonsskjemaer.

Blant benzazepinforbindelsene representert ved den generelle formel (1) eller salter derav, kan forbindelse (1a) hvor R^1 er en gruppe (1-1) som angitt over, fremstilles fra tolvaptan med formel (2) i henhold til reaksjonsskjema 1, 2 eller 3.

Reaksjonsskjema 1



- hvor R er - $(CH_2)_n-COR^2$ (hvor n og R^2 er som definert ovenfor),
 $(CH_2)_m-NR^3R^4$ (hvor m, R^3 og R^4 er som definert ovenfor),
 $-(CH_2)_p-O-CO-NR^5R^6$ (hvor p, R^5 og R^6 er som definert ovenfor),
 $-(CH_2)_q-X-R^7$ (hvor Q, X og R^7 er som definert ovenfor),
 $-R^8$ (hvor R^8 er som definert ovenfor), eller en gruppe dannet ved å fjerne en
karbonylgruppe (CO-gruppe) fra en aminosyre eller peptidrest eventuelt beskyttet

med en eller flere beskyttende grupper (for eksempel aminometyl for glycyl, (R)-1-aminoetyl for alanyl, (R)-1-amino-2-fenylpropyl for fenylalanyl, (metylamino)metyl for sarkosyl, (R)-1-amino-3-metylbutyl for leucyl, tert-butoksykarbonyl(etyl)-aminometyl for N-tert-butoksykarbonyl-N-etyl glycyl, (S)-2-amino-propanamidometyl
5 for alanyl-glycyl, 2-(metylamino) acetamido-metyl for sarkosyl-glycyl, (S)-2-amino-3-fenylpropanamidometyl for fenylalanyl-glycyl, (2-aminoacetamido)acetamidometyl for glycyl-glycyl-glycyl, [2-(metylamino)acetamido]acetamidometyl for sarkosyl-glycyl-glycyl, eller lignende).

10 I henhold til fremgangsmåten som vist i reaksjonsskjema 1 fremstilles forbindelse (1a) ved å reagere forbindelse (2) med et syreanhydrid (3) i nærvær eller fravær av en basisk forbindelse i et passende løsningsmiddel.

Mengden av syreanhydrid (3) er vanligvis omtrent 1 mol til et stort overskudd, og
15 foretrukket fra omtrent 1 til omtrent 10 mol, per mol av forbindelse (2).

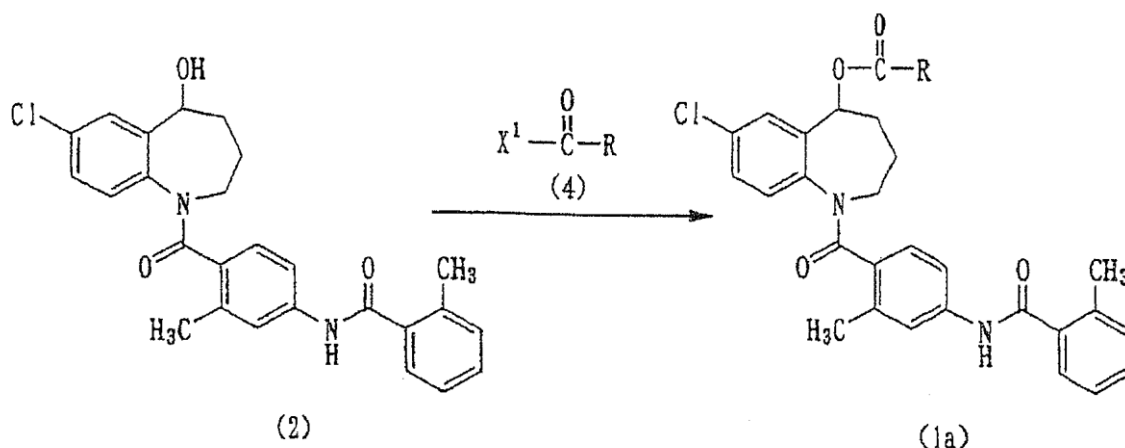
Løsningsmiddelet kan være et hvilket som helst kjent løsningsmiddel som ikke på negativ måte påvirker reaksjonen. Eksempler på slike løsningsmidler inkluderer etere slik som dietyleter, dioksan, tetrahydrofuran, monoglym og diglym; halogenerte
20 hydrokarboner slik som metylenklorid, kloroform, 1,2-dikloreten og karbontetraklorid; estere slik som etylacetat; aromatiske hydrokarboner slik som benzen, toluen og xylen; aprotiske polare løsningsmidler slik som acetonitril, dimetylformamid (DMF), dimetylsulfoksyd (DMSO), og N-metylpyrrolidon (NMP); og blandede løsningsmidler derav.

25 Eksempler på basiske forbindelser inkluderer trietylamin, pyridin og lignende. Mengden av basisk forbindelse er vanligvis minst omtrent 1 mol, og foretrukket omtrent 1 til omtrent 10 mol, per mol av forbindelse (2). En slik basisk forbindelse kan også anvendes som løsningsmiddelet.

30 Når en katalysator slik som 4-dimetylaminopyridin er til stede i reaksjonssystemet i den ovennevnte reaksjonen, kan reaksjonen fremmes.

Reaksjonstemperaturen for den ovennevnte reaksjonen er vanligvis romtemperatur til
35 150°C, og er foretrukket romtemperatur til 100°C. Reaksjonstiden er vanligvis 15 minutter til 24 timer, foretrukket 30 minutter til 6 timer og mere foretrukket fra 1 til 3 timer.

Reaksjonsskjema 2



hvor R er som definert ovenfor, og X^1 er et halogenatom.

- 5 I henhold til fremgangsmåten som vist i reaksjonsskjema 2, reageres forbindelse 2 med et syrehalogenid (4) i nærvær av en basisk forbindelse i et passende løsningsmiddel for å fremstille forbindelsen (1a).

Mengden av syrehalogenid (4) er vanligvis omtrent 1 mol til et stort overskudd, og er foretrukket fra 1 til omtrent 10 mol per mol av forbindelse (2).

Løsningsmidlet kan være et hvilket som helst kjent løsningsmiddel som ikke på negativ måte påvirker reaksjonen. Eksempler på slike løsningsmidler inkluderer etere slik som dietyleter, dioksan, tetrahydrofuran, monoglym og diglym; halogenerte hydrokarboner slik som metylenklorid, kloroform, 1,2-dikloretan og karbontetraklorid; estere slik som etylacetat; aromatiske hydrokarboner slik som benzen, toluen og xylen, aprotiske polare løsningsmidler slik som acetonitril, DMF, DMSO og NMP; og blandede løsningsmidler derav.

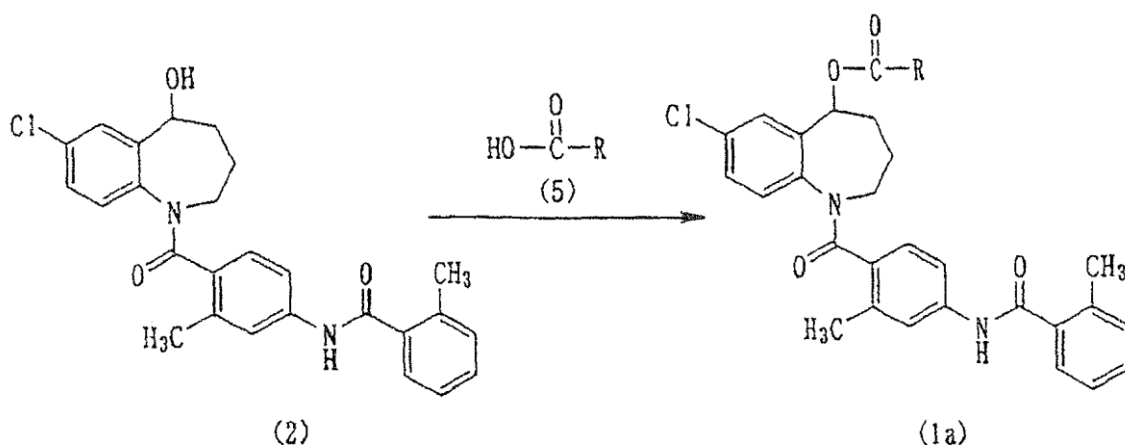
Eksempler på basiske forbindelser inkluderer karbonater slik som natriumkarbonat, kaliumkarbonat, natriumhydrogenkarbonat, kaliumhydrogenkarbonat og cesiumkarbonat; fosfater slik som kaliumfosfat og natriumfosfat; organiske baser slik som pyridin, imidazol, N-etyldiisopropylamin, dimetylaminopyridin, trietylamin, trimetylamin, dimetylanilin, N-metylmorfolin, 1,5-diazabicyklo[4.3.0]nonen-5 (DBN), 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undecen-7 (DBU) og 1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktan (DABCO); og blandinger derav.

Mengden av basisk forbindelse er vanligvis minst omtrent 1 mol, og foretrukket omtrent 1 til omtrent 10 mol, per mol av forbindelse (2). En slik organisk base kan også anvendes som løsningsmidlet.

- 5 Når en katalysator slik som 4-metylaminopyridin er til stede i reaksjonssystemet i den ovennevnte reaksjonen, kan reaksjonen fremmes.

Reaksjonstemperaturen i den ovennevnte reaksjonen er vanligvis fra -10°C til 100°C , og foretrukket fra 0°C til 50°C , og mere foretrukket fra 0°C til romtemperatur. Reak-
 10 sjonstiden er vanligvis fra 15 minutter til 24 timer, foretrukket fra 30 minutter til 6 timer og mere foretrukket fra 1 til 3 timer.

Reaksjonsskjema 3



15

hvor R er som definert ovenfor.

I henhold til fremgangsmåten som vist i reaksjonsskjema 3, kondenseres forbindelse (2) med en karboksylsyre (5) i nærvær av en aktivator for å fremstille forbindelse
 20 (1a).

Mengden av karboksylsyre (5) er vanligvis omtrent fra 1 til omtrent 10 mol, og foretrukket fra omtrent 1 til omtrent 5 mol, per mol av forbindelse (2).

- 25 Eksempler på aktivatorer inkluderer dicykloheksylkarbodiimid, 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimid (WSC), karbonyldiimidazol og lignende. Slike aktivatorer kan anvendes alene eller i kombinasjon av to eller flere.

Mengden av aktivator er vanligvis minst omtrent 1 mol, og foretrukket fra omtrent 1 mol til omtrent 5 mol per mol forbindelse (2).

5 Kondensasjonsreaksjonen gjennomføres vanligvis i et passende løsningsmiddel i nærvær eller fravær av en basisk forbindelse. Eksempler på løsningsmidler som kan anvendes inkluderer etere slik som dietyleter, dioksan, tetrahydrofuran, monoglym og diglym, halogenerte hydrokarboner slik som metylenklorid, kloroform, 1,2-dikloreten og karbontetraklorid, estere slik som etylacetat, aromatiske hydrokarboner slik som benzen, toluen og xylen, aprotiske polare løsningsmidler slik som acetonitril, DMF, 10 DMSO og NMP; og blandede løsningsmidler derav.

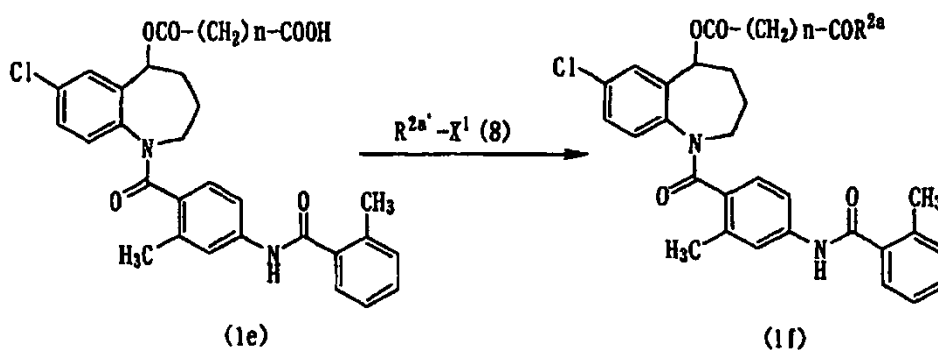
Eksempler på basiske forbindelser inkluderer trietylamin, pyridin og lignende. Mengden av basisk forbindelse er vanligvis minst omtrent 1 mol, og foretrukket omtrent 1 til omtrent 10 mol, per mol av forbindelse (2). En slik basisk forbindelse kan 15 også anvendes som løsningsmiddelet.

Når en katalysator slik som 4-dimetylaminopyridin er til stede i reaksjonssystemet, kan reaksjonen fremmes.

20 Reaksjonen gjennomføres vanligvis ved omtrent -20°C til omtrent 100°C, foretrukket ved 0°C til romtemperatur. Reaksjonen er vanligvis fullstendig innen omtrent 5 minutter til omtrent 90 timer.

Blant benzazepinforbindelsene representert ved generell formel (1) eller salter derav, 25 kan forbindelse (1f) hvor R^1 er en gruppe (1-1) som angitt ovenfor og R^2 er en gruppe (2-2) som angitt ovenfor, fremstilles fra forbindelse (1e) hvor R^1 er en gruppe (1-1) som angitt ovenfor og R^2 er en gruppe (2-1) som angitt ovenfor, ved fremgangsmåten i henhold til følgende reaksjonsskjema 7:

Reaksjonsskjema 7



hvor R^{2a} er en C_{1-6} alkoksygruppe som eventuelt er substituert med en hydrokso-, C_{2-6}
 5 alkanoyl-, C_{2-6} alkanoyloksy-, C_{1-6} alkoksykarbonyloksy-, cykloalkyloksykarbonyloksy-
 eller 5-metyl-2-okso-1,3-dioksol-4-yl-gruppe, $\text{R}^{2a'}$ er en C_{1-6} alkoksygruppe eventuelt
 substituert med en hydrokso-, C_{2-6} alkanoyl-, C_{2-6} alkanoyloksy-, C_{1-6}
 alkoksykarbonyloksy-, cykloalkyloksykarbonyloksy- eller 5-metyl-2-okso-1,3-dioksol-
 4-yl-gruppe, og n og X^1 er som definert ovenfor.

10

Reaksjonen av forbindelse (1e) med forbindelse (8) utføres i nærvær av en basisk
 forbindelse i et egnet løsningsmiddel.

15

Mengden av forbindelse (8) er vanligvis omtrent 1 mol til et stort overskudd, og
 fortrinnsvis omtrent 1 til omtrent 10 mol, per mol av forbindelse (1e).

20

Eksempler på reaksjonsløsningsmidler omfatter etere så som dietyleter, dioksan,
 tetrahydrofuran, monoglym og diglym, halogenerte hydrokarboner som metylenklorid,
 kloroform, 1,2-dikloretan og karbontetraklorid, estere slik som etylacetat, aromatiske
 hydrokarboner så som benzen, toluen og xylen, aprotiske polare løsningsmidler slik
 som acetonitril, DMF, DMSO og NMP, og blandede løsningsmidler derav.

25

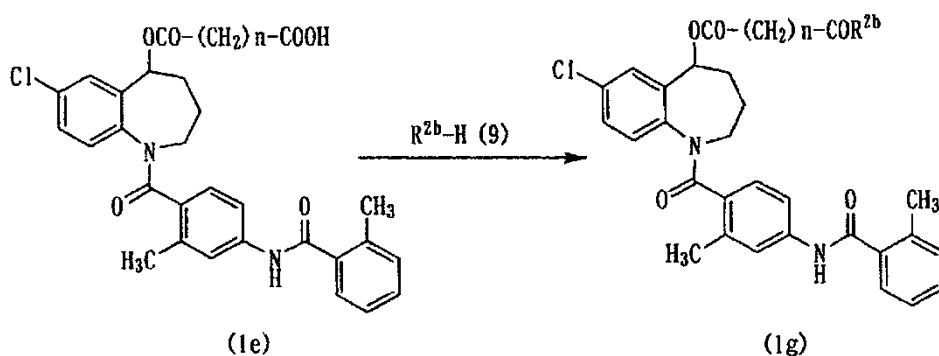
Eksempler på basiske forbindelser inkluderer karbonater så som natriumkarbonat,
 kaliumkarbonat, natriumhydrogenkarbonat, kalium-hydrogenkarbonat og
 cesiumkarbonat, fosfater slik som kaliumfosfat og natriumfosfat, organiske baser slik
 som pyridin, imidazol, N-etyldiisopropylamin, dimetylaminopyridin, trietylamin,
 trimetylamin, dimetylanilin, N-metylmorfolin, DBN, DBU, DABCO og liknende. Slike
 forbindelser kan anvendes alene eller i en kombinasjon av to eller flere. Mengden av
 basisk forbindelse er vanligvis minst 1 mol, og fortrinnsvis omtrent 1 til omtrent 10

mol, per mol av forbindelse (1e). En slik basisk forbindelse kan også brukes som løsningsmiddelet.

Reaksjonstemperaturen er vanligvis romtemperatur til 150 °C, og fortrinnsvis fra romtemperatur til 100 °C. Reaksjonstiden er vanligvis 15 minutter til 24 timer, fortrinnsvis 30 minutter til 6 timer, og mer fortrinnsvis 1 til 3 timer.

Blant benzazepinforbindelsene representert ved den generelle formel (1) eller salter derav, kan forbindelse (1g) hvor R^1 er en gruppe (1-1) som angitt ovenfor og R^2 er en aminogruppe som er substituert med en eller flere hydroksy-lavere-alkyl-grupper, fremstilles for eksempel fra forbindelse (1e) hvor R^1 er en gruppe (1-1) som angitt ovenfor, og R^2 er en gruppe (2-1) som angitt ovenfor, ved fremgangsmåten i henhold til følgende reaksjonsskjema 8:

Reaksjonsskjema 8



hvor R^{2b} er en aminogruppe som er substituert med en eller flere hydroksy-lavere-alkylgrupper, og n er som definert ovenfor.

Reaksjonen av forbindelse (1e) med forbindelse (9) utføres under reaksjonsbetingelser som er vanlig anvendt ved karbodiimid-metoden. Mer spesifikt blir forbindelse (1e) kondensert med forbindelse (9) i nærvær av en aktivator slik som dicykloheksylkarbodiimid, 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimid (WSC) eller karbonyl-diimidazol.

Mengden av aktivator er vanligvis minst 1 mol, og fortrinnsvis omtrent 1 til omtrent 5 mol, per mol av forbindelse (1e).

Kondensasjonsreaksjonen utføres i et egnet løsningsmiddel i nærvær eller fravær av

en basisk forbindelse. Eksempler på løsningsmidler som kan anvendes innbefatter etere slik som dietyl-eter, dioksan, tetrahydrofuran, monoglym, diglym og halogenerte hydrokarboner som metylenklorid, kloroform, 1,2-diklorethan og karbontetraklorid, estere slik som etylacetat, aromatiske hydrokarboner slik som benzen, toluen og xylen, aprotiske polare løsningsmidler slik som acetonitril, DMF, DMSO og NMP, og blandede løsningsmidler derav.

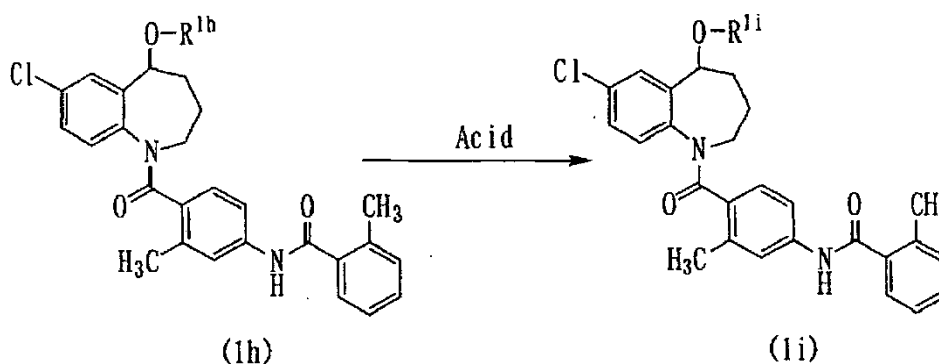
Eksempler på basiske forbindelser omfatter trietylamin, pyridin og lignende. Mengden av basisk forbindelse er vanligvis minst 1 mol, og fortrinnsvis omtrent 1 til omtrent 10 mol, per mol av forbindelse (1e). Et slikt basisk forbindelse kan også brukes som løsningsmiddel.

Når WSC anvendes som en aktivator i reaksjonen ovenfor, kan nærvær av en katalysator, for eksempel 1-hydroksybenzotriazol (HOBt), i reaksjonssystemet fremme reaksjonen.

Reaksjonen blir vanligvis utført ved omtrent -20 °C til omtrent 180 °C, fortrinnsvis omtrent 0 °C til omtrent 150 °C. Reaksjonen fullfører vanligvis innen omtrent 5 minutter til omtrent 90 timer.

Blant benzazepinforbindelsene representert ved generell formel (1) eller salter derav, kan forbindelser hvor aminogruppen er beskyttet med en beskyttende gruppe omdannes ved avbeskyttelse til de tilsvarende forbindelser hvor aminogruppen ikke er beskyttet av den beskyttende gruppe, f.eks ved fremgangsmåten vist i det følgende reaksjonsskjema 9:

Reaksjonsskjema 9



hvor R^{1h} er den samme som ovennevnte R^1 med en aminogruppe, hvor nevnte aminogruppe er beskyttet med en amino-beskyttende gruppe, R^{1i} er den samme som

ovennevnte R^1 med en aminogruppe som tilsvarer R^{1h} hvor den amino-beskyttende gruppe avbeskyttes.

Reaksjonen med å omdanne forbindelse (1h) til forbindelse (1i) gjennomføres i nær-
 5 vær av en syre i et passende løsningsmiddel eller uten å anvende noe løsningsmiddel.

Eksempler på løsningsmidler som kan anvendes inkluderer vann, lavere alkoholer slik som metanol, etanol, isopropanol og tert-butanol; ketoner slik som aceton og metyl-etylketon; etere slik som dietyleter, dioksan, tetrahydrofuran, monoglym og diglym,
 10 fettsyrer slik som eddiksyre og maursyre; estere slik som metylacetat og etylacetat; halogenerte hydrokarboner slik som kloroform, diklormetan, dikloreten og karbon-tetraklorid, amider slik som DMF, N,N-dimetylacetamid og NMP; DMSO; heksametyl-fosfortriamid og blandede løsningsmidler derav.

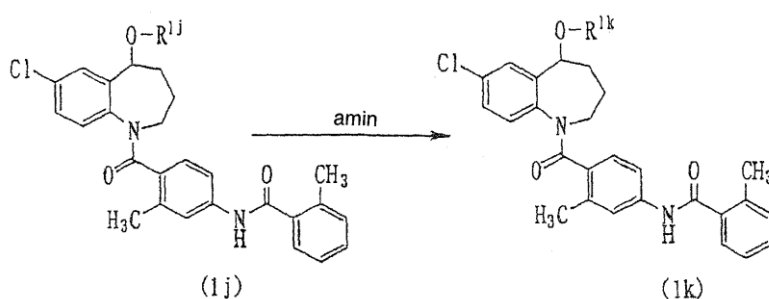
15 Eksempler på syrer inkluderer mineralsyrer slik som saltsyre, svovelsyre og hydrobromsyre; og organiske syrer, f.eks. karboksylsyrer slik som maursyre, eddiksyre og trifluoreddiksyre, og sulfonsyrer slik som p-toluensulfonsyre.

Mengden av syre er vanligvis minst omtrent 1 mol, og foretrukket fra omtrent 1 til 10
 20 mol, per mol av forbindelse (1h). Et stort syreoverskudd kan anvendes som løsningsmiddelet.

Reaksjonen gjennomføres vanligvis ved omtrent 0°C til omtrent 200°C , og foretrukket ved 0°C til omtrent 150°C . Reaksjonen er vanligvis fullstendig innen omtrent 10
 25 minutter til omtrent 30 timer.

Blant benzazepinforbindelsene representert ved generell formel (1) eller salter derav, kan forbindelser med et halogenatom i R^1 reageres med et amin for å omdanne halogenatomet til en tilsvarende aminogruppe, f.eks. ved fremgangsmåten som vist i
 30 det etterfølgende reaksjonsskjema 10:

Reaksjonsskjema 10



hvor R^{1j} er den samme som ovennevnte R^1 som har et halogenatom, og R^{1k} er gruppen hvor halogenatomet i R^{1j} er omdannet til aminogruppen som tilsvarer reaktantaminet.

- 5 Reaksjonen av forbindelse (1j) med amin gjennomføres i et passende inert løsningsmiddel i nærvær av en basisk forbindelse.

Eksempler på inerte løsningsmidler inkluderer aromatiske hydrokarboner slik som benzen, toluen og xylen, etere slik som dietyleter, tetrahydrofuran, dioksan,
 10 monoglym og diglym; halogenerte hydrokarboner slik som diklormetan, dikloreten, kloroform og karbontetraklorid; ketoner slik som aceton og metyletylketon; acetonitril, DMSO, DMF, heksametylfosfortriamid; og blandede løsningsmidler derav.

Eksempler på basiske forbindelser inkluderer karbonater slik som natriumkarbonat,
 15 kaliumkarbonat, natriumhydrogenkarbonat, kaliumhydrogenkarbonat og cesiumkarbonat; organiske baser slik som pyridin, imidazol, n-etyldiisopropylamin, dimetylaminopyridin, trietylamin, trimetylamin, dimetylanilin, N-metylmorfolin, DBN, DBU og DABCO. Slike baser kan anvendes alene i kombinasjon av to eller flere.

- 20 Mengden av basisk forbindelse er vanligvis minst omtrent 1 mol, og foretrukket omtrent 1 til omtrent 10 mol, per mol av forbindelse (1j).

Mengden av amin (8) er vanligvis minst omtrent 1 mol, og foretrukket omtrent 1 til omtrent 10 mol, per mol av forbindelse (1j).

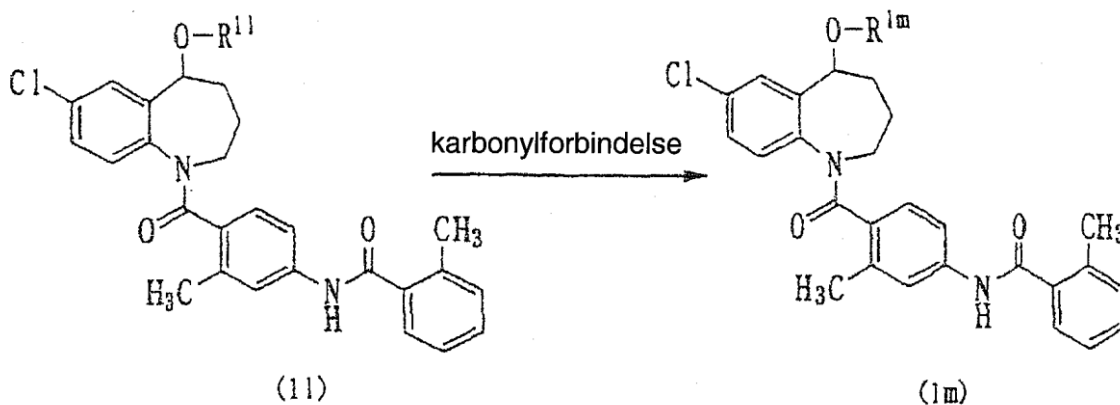
25

Alkalimetallhalogenider slik som natriumjodid og kaliumjodid, og andre forbindelser kan være til stede i reaksjonssystemet i denne reaksjonen.

- 30 Reaksjonen gjennomføres vanligvis ved omtrent 0°C til omtrent 200°C , foretrukket ved 0°C til omtrent 150°C . Reaksjonen er vanligvis fullstendig innen omtrent 5 minutter til omtrent 80 timer.

Blant benzazepinforbindelsene representert ved den generelle formel (1) eller salter
 35 derav, kan forbindelser med en aminogruppe i R^1 underkastes reduktiv alkylering for å omdanne aminogruppen til en N-alkylaminogruppe.

Reaksjonsskjema 11



hvor R^{11} har den samme betydning som ovennevnte R^1 med aminogruppe, og R^{1m} er gruppen hvor aminogruppen i R^{11} er omdannet til N-alkylaminogruppen som svarer til reaktant-karbonylforbindelsen.

Reaksjonen av forbindelse (11) med en karbonylforbindelse gjennomføres f.eks. i nærvær av et reduksjonsmiddel uten anvendelse av noe løsningsmiddel eller i et passende løsningsmiddel.

10

Eksempler på løsningsmidler som kan anvendes inkluderer vann; lavere alkoholer slik som metanol, etanol, isopropanol, n-butanol, tert-butanol og etylenglykol; acetonitril; fettsyrer slik som maursyre og eddiksyre; etere slik som dietyleter, tetrahydrofuran, dioksan, monoglym og diglym; aromatiske hydrokarboner slik som benzen, toluen og xylen, halogenerte hydrokarboner slik som diklormetan, dikloretan, kloroform og karbontetraklorid og blandede løsningsmidler derav.

15

Eksempler på reduksjonsmidler inkluderer fettsyrer slik som maursyre; fettsyre-alkalimetallsalter slik som natriumformat og natriumacetat; hydridreducerende midler slik som natriumborhydrid, natriumcyanoborhydrid og natriumtriacetyloksyborhydrid;

20

blandinger av slike hydridreducerende midler; katalytisk hydrogenerings-reducerende midler slik som palladiumsort, palladiumkarbon, platinaoksid, platinasort og Raney nikkel og lignende.

25

Når en fettsyre slik som maursyre, eller et fettsyrealkalimetallsalt slik som natriumformat eller natriumacetat anvendes som reduksjonsmiddelet, er reaksjonstemperaturen foretrukket fra romtemperatur til omtrent 200°C , og foretrukket omtrent 50°C til omtrent 150°C . Reaksjonen er vanligvis fullstendig innen omtrent 10 minutter til om-

trent 10 timer. Mengden av fettsyre eller fettsyrealkalimetallsalt er foretrukket et stort overskudd i forhold til forbindelse (1I).

Når et hydridreducerende middel anvendes, er reaksjonstemperaturen vanligvis omtrent -80°C til omtrent 100°C, foretrukket omtrent -80°C til omtrent 70°C. Reaksjonen er vanligvis fullstendig innen omtrent 30 minutter til omtrent 60 timer. Mengden av hydridreducerende middel er vanligvis fra omtrent 1 til omtrent 20 mol, og foretrukket omtrent 1 til omtrent 6 mol, per mol av forbindelse (1I).

Aminer slik som trimetylamin, trietylamin og N-etyldiisopropylamin, eller molekylsiler slik som molekylsiler 3A (MS-3A) og molekylsiler 4A (MS-4A) kan tilsettes til dette reaksjonssystemet.

Når et katalytisk hydrogenreducerende middel anvendes, gjennomføres reaksjonen vanligvis ved normalt trykk til omtrent 20 atmosfærer, foretrukket ved normalt trykk til omtrent 10 atmosfærer, i en hydrogenatmosfære eller i nærvær av en hydrogen-donor, slik som maursyre, ammoniumformat, cykloheksen eller vannfritt hydrazin. Reaksjonstemperaturen er vanligvis omtrent -30°C til omtrent 100°C, og foretrukket omtrent 0°C til omtrent 60°C. Reaksjonen er vanligvis fullstendig innen omtrent 1 til omtrent 12 timer. Mengden av katalytisk hydrogenreducerende middel er vanligvis omtrent 0,1 til omtrent 40 vekt %, foretrukket omtrent 1 til omtrent 20 vekt % i forhold til forbindelse (1I).

Mengden av forbindelse (9) anvendt i reaksjonen av forbindelse (1I) med forbindelse (9) er vanligvis minst 1 mol, og foretrukket 1 mol til et stort overskudd per mol av forbindelse (1I).

Mengden av forbindelse (1I) er vanligvis omtrent 1 til omtrent 5 mol, og foretrukket omtrent 1 til 3 mol, per mol av forbindelse (2).

Denne reaksjon gjennomføres vanligvis ved omtrent 0°C til omtrent 200°C, og foretrukket ved omtrent romtemperatur til omtrent 150°C. Reaksjonen er vanligvis fullstendig innen omtrent 5 minutter til omtrent 30 timer.

Når en katalysator slik som 4-dimetylaminopyridin er til stede i reaksjonssystemet i den ovennevnte reaksjonen, kan reaksjonen fremmes.

Forbindelser (2), (3), (4), (5), (8), (9), (1e), (1h), (1j), (1l), karboksylsyrer, amin og karbonylforbindelse, som anvendes som utgangsmaterialer i de ovennevnte reaksjonsskjemaer er kjente forbindelser eller forbindelser som lett kan fremstilles i henhold til kjente metoder, slik som metodene beskrevet i eksemplene nedenfor.

5

Forbindelser (2), (3), (4), (5), (8), (9), (1e), (1h), (1j), (1l), (1n), karboksylsyrer, amin og karbonylforbindelse, som anvendes som utgangsmaterialer i de ovennevnte reaksjonsskjemaer, kan være i form av passende salter eller reaktive derivater derav. Eksempler på slike passende salter inkluderer salter nevnt ovenfor i forbindelse (1), slik som natriumsalter, kaliumsalter, cesiumssalter og lignende alkalimetallsalter.

10

Forbindelser representert ved den generelle formel (1) ifølge den foreliggende oppfinnelse og salter derav inkluderer stereoisomerer, optiske isomerer og solvater (hydrater, etanolater osv.) derav.

15

Blant benzazepinforbindelsene representert ved den generelle formel (1) ifølge oppfinnelsen, kan forbindelser med en basisk gruppe lett omdannes til syreaddisjonssalter ved å reagere forbindelsene med farmasøytisk aksepterbare syrer. Eksempler på slike salter inkluderer salter med uorganiske syrer slik som hydroklorid, sulfat, fosfat, hydrobromat, hydrojodat og nitrat; salter med organiske syrer slik som acetat, oksalat, succinat, maleat, fumarat, malat, tartrat, citrat, malonat, metansulfonat, benzoat, trifluoracetat, benzensulfonat, format og toluensulfonat og aminosyresalter (f.eks. arginat, aspartat, glutamat, osv.).

20

Blant benzazepinforbindelsene representert ved generell formel (1) ifølge oppfinnelsen kan forbindelser med en sur gruppe lett omdannes til salter med en base ved å reagere forbindelsene med farmasøytisk aksepterbare basiske forbindelser. Eksempler på slike salter inkluderer metallsalter slik som alkalimetallsalter (f.eks. natriumsalter, kaliumsalter, osv.) og jordalkalimetallsalter (f.eks. kalsiumsalter, magnesiumsalter, osv.); ammoniumsalter; salter med organisk base (f.eks. trimetylaminsalter, trietyl-

30

aminsalter, pyridinsalter, pikolinsalter, dicykloheksylaminsalter, N,N'-dibenzyletylen-diaminsalter, tris(hydroksymetyl)aminometansalter, osv.) og lignende. Eksempler på basiske forbindelser inkluderer natriumhydroksyd, kaliumhydroksyd, kalsiumhydroksyd, natriumkarbonat, kaliumhydrogenkarbonat, natriumhydrogenkarbonat og lignende.

35

Disse salter er inkludert innenfor rammen av den foreliggende oppfinnelse.

Hver av de tilsiktede forbindelsene oppnådd i henhold til ovennevnte reaksjons-skjemaer kan isoleres og renses fra reaksjonsblandingen ved f.eks. etter kjøling å underkaste reaksjonsblandingen for isolasjonsprosedyrer slik som filtrering, konsentrering, ekstrahering osv, for å separere et urent reaksjonsprodukt etterfulgt av
5 konvensjonelle renseprosedyrer slik som kolonnekromatografi, rekrySTALLISERING osv.

Forbindelsen ifølge oppfinnelsen har f.eks. vasopressinantagonisme, vasodilatorisk aktivitet, hypotensiv aktivitet, aktivitet for å inhibere glukosefrigivelse fra leveren, mesangial cellevekstinhiberende aktivitet, akvaretisk aktivitet og plateaggregerings-
10 inhiberende aktivitet. Forbindelsene er anvendbare som en vasodilator, hypotensor, akvaretisk middel og plateaggregeringsinhibitor, og er effektiv i forbygging og behandling av hypertensjon, ødem (f.eks. hjerteødem, hepatisk ødem, renalt ødem, cerebralt ødem), abdomen hydrops, hjertesvikt (f.eks. alvorlig hjertesvikt), renal dysfunksjon, syndrom med upassende sekresjon av vasopressin (SIADH), lever-
15 cirrhose, hyponatremi, hypokalemi, diabetes, sirkulasjonsinsuffisiens, polycystisk nyresykdom (PKD) og lignende.

Når administrert til menneskekroppen som en medisin, kan forbindelsen ifølge oppfinnelsen anvendes samtidig med eller separat fra andre farmasøytiske legemidler, slik
20 som vasopressinantagonister, ACE inhibitorer, β -blokker midler, akvaretiske midler, angiotensin II antagonister (ARB) og/eller digoksin.

Forbindelsen i følge oppfinnelsen kan anvendes i form av et generelt farmasøytisk preparat. Et slikt farmasøytisk preparat kan fremstilles ved en konvensjonell metode
25 ved å anvende vanlig anvendte fortynningsmidler og/eller hjelpestoffer, slik som fyllstoffer, ekstensjonsmidler, bindemidler, fuktemidler, desintegrerende midler, surfaktanter og smøremidler.

Formen av det farmasøytiske preparat som inneholder forbindelsen ifølge oppfinnelsen
30 kan passende velges avhengig av formålet med behandlingen. Eksempler derpå inkluderer tabletter, piller, pulvere, oppløsninger, suspensjoner, emulsjoner, granuler, kapsler, stikkpiller, injeksjoner (oppløsninger, suspensjoner osv.), salver og lignende.

For å danne tabletter, kan hvilke som helst av de forskjellige bærere som er vanlig
35 anvendt innen dette området anvendes i omfattende grad. Eksempler derpå inkluderer eksipienser slik som laktose, hvitt sukker, natriumklorid, glukose, urea, stivelse, kalsiumkarbonat, kaolin, krystallinsk cellulose og kiselsyre; bindemidler slik som vann, etanol, propanol, enkel sirup, glukoseoppløsninger, stivelsesoppløsninger, gelatin-

oppløsninger, karboksymetylcellulose, skjellakk, metylcellulose, kaliumfosfat og polyvinylpyrrolidon; desintegrerende midler slik som tørr stivelse, natriumalginat, agarpulver, laminaranpulver, natriumhydrogenkarbonat, kalsiumkarbonat, fettsyrestere av polyoksyetylen-sorbitan, natriumlaurylsulfat, stearinsyre monoglycerider, stivelse og
5 laktose; desintegreringsinhibitorer slik som hvitt sukker, stearin, kakaosmør og hydrogenerte oljer; absorpsjonsmidler slik som kvaternære ammoniumbaser og natriumlaurylsulfat; fuktemidler slik som glyserol og stivelse; adsorpsjonsmidler slik som stivelse, laktose, kaolin, bentonitt og kolloidal kiselsyre; smøremidler slik som rensset talkum, stearater, borsyrepulver og polyetylenglykol og lignende. Videre kan
10 slike tabletter være tabletter som er tilveiebrakt med typisk belegg om nødvendig, f.eks. sukkerbelagte tabletter, gelatininnkapslede tabletter, tabletter belagt med enterisk belegg, filmbelagte tabletter, tabletter med dobbeltlag eller multilag osv.

For å danne piller, kan hvilke som helst av de forskjellige bærere som er vanlig kjent
15 innen teknikken anvendes i utstrakt grad. Eksempler derpå inkluderer ekspienserslik som glukose, laktose, stivelse, kakaosmør, hydrogenerte vegetabiliske oljer, kaolin og talkum; bindemidler slik som gummi arabikum pulver, tragantpulver, gelatin og etanol; desintegrerende midler slik laminarin og agar og lignende.

20 For å danne stikkpiller, kan hvilke som helst av de forskjellige bærerne som er vanlig kjent innen dette området anvendes i utstrakt grad. Eksempler derpå inkluderer polyetylenglykol, kakaosmør, høyere alkoholer, estere av høyere alkoholer, gelatin, semi-syntetiske glycerider og lignende.

25 Kapsler kan fremstilles i henhold til en konvensjonell metode ved å blande den aktive bestanddelsforbindelse med forskjellige bærere som nevnt ovenfor og fylle blandingen i en hard gelatinkapsel, myk gelatinkapsler eller lignende.

For å danne injeksjoner, er oppløsninger, emulsjoner og suspensjoner foretrukket
30 sterilisert og isotoniske med hensyn til blodet. Når injeksjoner fremstilles i form av oppløsninger, emulsjoner og suspensjoner, kan hvilke som helst av fortynningsmidlene som er vanlig anvendt innen dette området anvendes. Eksempler på slike fortynningsmidler inkluderer vann, vandige melkesyreoppløsninger, etylalkohol, propylenglykol, etoksylert isostearylalkohol, polyoksylert isostearylalkohol, polyoksy-
35 etylen sorbitan fettsyreestere og lignende. I dette tilfellet kan isotoniserende midler slik som natriumklorid, glukose, mannitol og glyserol i en mengde som er tilstrekkelig til å fremstille en isotonisk oppløsning innlemmes i det farmasøytiske preparatet.

Vanlig anvendte pH justeringsmidler, solubiliserende midler, buffere, glattemidler og lignende kan også tilsettes.

Andre tilsetningsstoffer slik som fargestoffer, konserveringsmidler, smaksstoffer og søtningsmidler og andre medisiner kan også om nødvendig tilsettes.

Mengden av forbindelse representert ved den generelle formel (1) eller salt derav i det farmasøytiske preparatet ifølge oppfinnelsen er ikke spesielt begrenset, og kan passende velges fra et stort område. Generelt er andelen av forbindelsen foretrukket omtrent 0,01 til omtrent 70 vekt % av det farmasøytiske preparatet.

Administreringsmåten av det farmasøytiske preparatet ifølge oppfinnelsen er ikke spesielt begrenset og det kan administreres ved en metode som er egnet for preparatets form, pasientens alder, kjønn og andre forhold, og sykdommens alvorlighet. Tabletter, piller, oppløsninger, suspensjoner, emulsjoner, granuler og kapsler administreres f.eks. oralt. Injeksjoner administreres intravenøst alene eller som blandet med typisk erstatningsfluid slik som glukoseoppløsninger, aminooppløsninger eller lignende, eller administreres alene intramuskulært, intrakutant, subkutant eller intraperitonealt, som påkrevet.

Dosen av det farmasøytiske preparat ifølge oppfinnelsen velges passende i henhold til doseregimet, pasientens alder, kjønn og andre forhold, og sykdommens alvorlighet. Dosen er vanligvis slik at forbindelsen representert ved den generelle formel (1), som er en effektiv bestanddel, administreres i en mengde på 0,001 til 100 mg, og foretrukket 0,001 til 50 mg, per kg kroppsvekt per døgn i en eller flere administreringer.

Dosen varierer med forskjellige forhold. En dose som er mindre enn det ovennevnte område kan være tilstrekkelig, mens en dose som er større enn det ovennevnte område kan være nødvendig.

Patenter, patentsøknader og dokumenter som er angitt her er innlemmet ved referanse.

EFFEKT AV OPPFINNELSEN

Ifølge den foreliggende oppfinnelse, kan en ny benzazepinforbindelse som har utmerkede egenskaper, slik som opprettholdelsen av blodnivået av tolvaptan i en lang tidsperiode som gjør det mulig å tilveiebringe de ønskede farmasøytiske effekter, tilveiebringes.

Når administrert inn i menneskekroppen, kan forbindelse (1) ifølge oppfinnelsen eller et salt derav lett omdannes til tolvaptan, som er en aktiv bestanddel.

Videre vil forbindelse (1) ifølge oppfinnelsen eller et salt derav lett krystalliseres og er lett å håndtere. Videre har forbindelse (1) ifølge oppfinnelsen eller et salt derav utmerket kjemisk stabilitet.

Et preparat som kan tilveiebringe farmasøytiske effekter som er ekvivalente med det til et anvendbart legemiddel tolvaptan kan tilveiebringes i forskjellige former ved å anvende forbindelse (1) ifølge oppfinnelsen eller et salt derav.

SÆRLIG UTFØRELSE AV DEN FORELIGGENDE OPPFINNELSE

De etterfølgende eksempler illustrerer den foreliggende oppfinnelse mere detaljert.

Eksempel 1

{7-klor-1-[2-metyl-4-(2-metyl-benzoylamino)-benzoyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-5-yl}succinat

Tolvaptan (1,0 g, 2,2 mmol), ravsyreanhydrid (0,33 g, 3,3 mmol) og 4-dimetylaminopyridin (DMAP) (27 mg, 0,22 mmol) ble tilsatt til 1-metyl-2-pyrrolidon (3 ml), og blandingen ble omrørt ved 100°C i 1 time. Vann ble tilsatt til reaksjonsblandingen, og de oppnådde presipitater ble samlet ved filtrering. Presipitatene ble rensed ved å anvende silikagel flashkromatografi (n-heksan: etylacetat = 50 : 50 → 20 : 80). Det rensede produkt ble konsentrert under redusert trykk. Resten ble oppløst i vandig acetonitril, og deretter frysetørket for å oppnå 300 mg {7-klor-1-[2-metyl-4-(2-metyl-

benzoylamino)-benzoyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]-azepin-5-yl} succinat som et hvitt amorft faststoff.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 100°C)δppm:

1.6-2.1 (4H, m), 2.37 (6H, s), 2.5-2.6 (2H, m), 2.6-2.7 (2H, m), 3.0-4.3 (2H, m), 5.9-6.0 (1H, m), 6.8-7.1 (2H, m), 7.1-7.3 (3H, m), 7.3-7.5 (4H, m), 7.56 (1H, s), 9.8 (1H, br).

Eksempel 2

Natrium {7-klor-1-[2-metyl-4-(2-metylbenzoylamino)benzoyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-5-yl}succinat

Et vandig natriumhydrogenkarbonat (46 mg, 0,55 mmol) oppløsning (2 ml) ble tilsatt til en metanoloppløsning (2 ml) av {7-klor-1-[2-metyl-4-(2-metylbenzoylamino)-benzoyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-5-yl} succinat (0,30 g, 0,55 mmol),

og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 time. Metanol ble avdestillert under redusert trykk ved omtrent 30°C. Den oppnådde oppløsning ble frysetørket for å oppnå 0,29 g (94 %) natrium {7-klor-1-[2-metyl-4-(2-metylbenzoylamino)benzoyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-5-yl}succinat som amorf.

5 ¹H-NMR (DMSO-d₆, 100°C)dppm:

1.70-2.10 (4H, m), 2.19 (2H, t, J=7.1 Hz), 2.37 (6H, s), 2.56 (2H, t, J=7.1 Hz), 3.05-3.50 (1H, m), 3.65-4.25 (1H, m), 5.85-5.95 (1H, m), 6.75-6.90 (1H, m), 6.90-7.10 (2H, m), 7.15-7.55 (6H, m), 7.58 (1H, s), 9.80 (1H, br).

Eksempel 3

10 Kalium {7-klor-1-[2-metyl-4-(2-metylbenzoylamino)-benzoyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-5-yl} succinat

Amorf av kalium {7-klor-1-[2-metyl-4-(2-metylbenzoylamino)benzoyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-5-yl} succinat ble oppnådd på en tilsvarende måte som i ovennevnte eksempel 2.

15 ¹H-NMR (DMSO-d₆, 100°C)dppm:

1.70-2.10 (4H, m), 2.16 (2H, t, J=7.1 Hz), 2.37 (6H, s), 2.48 (2H, t, J=7.1 Hz), 2.95-3.50 (1H, m), 3.70-4.25 (1H, m), 5.85-5.95 (1H, m), 6.75-6.90 (1H, m), 7.00-7.15 (2H, m), 7.20-7.45 (6H, m), 7.58 (1H, s), 9.77 (1H, br).

Eksempel 4

20 Natrium 4-{7-klor-1-[2-metyl-4-(2-metylbenzoylamino)-benzoyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-5-yloksykarbonyl}butyrat

4-{7-klor-1-[2-metyl-4-(2-metylbenzoylamino)benzoyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-5-yloksykarbonyl}smørsyre (0,30 g, 0,53 mmol) ble oppløst i aceton

25 (2 ml). Et vandig natriumhydrogenkarbonat (45 mg, 0,53 mmol) oppløsning (2 ml) ble tilsatt, og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 time. Reaksjonsblanding ble konsentrert og resten ble vasket med etylacetat og deretter lufttørket for å oppnå 0,14 g (45 %) av natrium 4-{7-klor-1-[2-metyl-4-(2-metylbenzoylamino)benzoyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-5-yloksykarbonyl}butyrat som amorf.

30 ¹H-NMR (DMSO-d₆, 100°C)dppm:

1.70-2.10 (8H, m), 2.37 (6H, s), 2.45-2.55 (2H, m), 3.10-3.55 (1H, m), 3.70-4.10 (1H, m), 5.90-6.00 (1H, m), 6.85-6.95 (1H, m), 7.00-7.10 (1H, m), 7.10-7.45 (7H, m), 7.58 (1H, s), 9.83 (1H, br).

Eksempel 5

35 {7-klor-1-[2-metyl-4-(2-metylbenzoylamino)-benzoyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-5-yl} metylsuccinat

Jodmetan (34 µl, 0,55 mmol) ble tilsatt til en DMF (5 ml) suspensjon av {7-klor-1-[2-metyl-4-(2-metyl-benzoylamino)benzoyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-5-yl} succinat (0,25 g, 0,46 mmol) og kaliumkarbonat (76 mg, 0,55 mmol), og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer. Vann ble deretter tilsatt til reaksjons-

5 blandingen, og de resulterende presipitater ble samlet ved filtrering og lufttørket. Det tørkede produkt ble rensset ved silikagelkromatografi (n-heksan : etylacetat). Det rensede produkt ble krystallisert fra metanol/vann for derved å oppnå 0,20 g (77 %) av {7-klor-1-[2-metyl-4-(2-metyl-benzoylamino)-benzoyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-5-yl}metylsuccinat som hvitt pulver.

10 Smeltepunkt: 173,6-175,5°C

¹H-NMR (DMSO-d₆, 100°C)dppm:

1.70-2.05 (4H, m), 2.37 (6H, s), 2.55-2.70 (2H, m), 2.70-2.80 (2H, m), 3.10-3.45 (1H, m), 3.62 (3H, s), 3.80-4.10 (1H, m), 5.90-6.00 (1H, m), 6.80-7.00 (2H, m), 7.05-7.25 (3H, m), 7.30-7.45 (4H, m), 7.56 (1H, s), 9.79 (1H, br).

Eksempel 6

15 7-klor-5-[N-(2-hydroksy-etyl)-succinamoyloksy]-1-[2-metyl-4-(2-metyl-benzoylamino)-benzoyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin

{7-klor-1-[2-metyl-4-(2-metyl-benzoylamino)benzoyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-5-yl} succinat (0,30 g, 0,55 mmol), 2-aminoetanol (40 µl, 0,66 mmol), WSC (0,13 g, 0,66 mmol) og 1-hydroksylenzotriazol (HOBt) (0,10 g, 0,66 mmol) ble oppløst i DMF (5 ml), og blandingen ble omrørt ved romtemperatur over natten. Vann ble deretter tilsatt til reaksjonsblanding. De oppnådde presipitater ble samlet ved filtrering og lufttørket. Det tørkede produkt ble rensset ved basisk silikagelkromatografi (etylacetat-metanol) for derved å oppnå 0,19 g (59 %) av 7-klor-5-

25 [N-(2-hydroksyetyl)-succinamoyloksy]-1-[2-metyl-4-(2-metyl-benzoylamino)-benzoyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin som amorf.

¹H-NMR (CDCl₃)dppm:

1.25-2.90 (12H, m), 2.95-3.75 (7H, m), 4.60-4.95 (1H, m), 5.80-6.05 (1H, m), 6.35-6.65 (2H, m), 6.80-7.05 (2H, m), 7.10-7.70 (8H, m), 8.00-8.25 (1H, m).

30 Eksempel 7 Referanseeksempel

{7-klor-1-[2-metyl-4-(2-metyl-benzoylamino)-benzoyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-5-yloksykarbonylmetyltio} eddiksyre (også kjent som tolvaptan tiodiglykolsyremonoester)

35 Tolvaptan (1,0 g, 2,2 mmol) og 4-dimetylaminopyridin (27 mg, 0,22 mmol) ble oppløst i pyridin (5 ml). Tiodiglykolsyreanhydrid (2,9 g, 22 mmol) ble tilsatt dertil og

blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 time. 1N saltsyre ble tilsatt til reaksjonsblandingen, og deretter ble blandingen ekstrahert med etylacetat. Det organiske laget ble vasket med 1N saltsyre, tørket over vannfritt natriumsulfat. Etter filtrering og konsentrering under redusert trykk, ble resten rensset ved silikagel-flashkromatografi (diklormetan : metanol = 100 : 0 → 83 : 17), og den fargede komponent ble fjernet ved silikagel-kolonnekromatografi (etylacetat). Resultatet ble videre rensset ved silikagel-flashkromatografi (n-heksan : etylacetat = 50 : 50 → 0 : 100), og det rensede produkt ble konsentrert under redusert trykk. Resten ble oppløst i vandig acetonitril, og deretter frysetørket for å oppnå 350 mg av {7-klor-1-[2-metyl-4-(2-metyl-benzoylamino)-benzoyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-5-yloksy-karbonylmetyltio} eddiksyre som et hvitt amorft faststoff.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 100°C)δppm:

1.6-2.2 (4H, m), 2.4 (6H, s), 3.0-4.4 (2H, m), 3.39(2H, s), 3.60(2H, s), 5.8-6.0 (1H, m), 6.8-7.1 (2H, m), 7.2-7.5 (7H, m), 7.57 (1H, s), 9.8 (1H, br).

Eksempel 8 Referanseeksempel

Metyl {7-klor-1-[2-metyl-4-(2-metyl-benzoylamino)-benzoyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-5-yloksykarbonylmetyltio}-acetat

Tolvaptan (1,0 g, 2,2 mmol) og 4-dimetylamino pyridin (27 mg, 0,22 mmol) ble oppløst i pyridin (5 ml). Tiodiglykolsyreanhydrid (0,43 g, 3,3 mmol) ble tilsatt dertil, og blandingen ble omrørt ved romtemperatur over natten. Tiodiglykolsyreanhydrid (0,86 g, 6,5 mmol) ble videre tilsatt, og deretter ble blandingen omrørt ved romtemperatur i 2 timer. 1N saltsyre ble tilsatt til reaksjonsblandingen, deretter ble blandingen ekstrahert med etylacetat. Det organiske laget ble vasket med 1N saltsyre, tørket over vannfritt natriumsulfat. Etter filtrering og konsentrering under redusert trykk, ble trimetylsilyldiazometan tilsatt til resten, og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 time. Den oppnådde blanding ble videre konsentrert under redusert trykk, og resten ble rensset ved silikagel-kolonnekromatografi (n-heksan : etylacetat = 60 : 40 → 0 : 100). Det rensede produkt ble konsentrert under redusert trykk, resten ble oppløst i vandig acetonitril og deretter frysetørket for å oppnå 880 mg metyl {7-klor-1-[2-metyl-4-(2-metyl-benzoylamino)-benzoyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-5-yloksykarbonylmetyltio}-acetat som hvitt amorft faststoff.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 100°C)δppm:

1.5-1.9 (4H, m), 2.37 (6H, s), 2.8-4.3 (2H, m), 3.48 (2H, s), 3.61 (2H, s), 3.63 (3H, s), 5.9-6.1 (1H, m), 6.8-7.1 (2H, m), 7.1-7.3 (3H, m), 7.3-7.5 (4H, m), 7.57 (1H, s), 9.82 (1H, br).

Eksempel 9 Referanseeksempel

Metyl {7-klor-1-[2-metyl-4-(2-metyl-benzoylamino)-benzoyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-5-yloksykarbonylmetylsulfonyl}-acetat

Metyl {7-klor-1-[2-metyl-4-(2-metyl-benzoylamino)-benzoyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-5-yloksykarbonylmetyltio}-acetat (480 mg, 0,81 mmol) ble oppløst i metanol (5 ml) og vann (2 ml). Oxone^(R) (2KHSO₅/K₂SO₄/KHSO₄) (1,5 g, 2,4 mmol) ble tilsatt dertil, og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 20 timer. Vann ble tilsatt til reaksjonsblandingen, og blandingen ble ekstrahert med etylacetat. Ekstrakten ble tørket over vannfritt natriumsulfat. Etter filtrering og konsentrering under redusert trykk, ble resten renset ved siliikagel-flashkromatografi (n-heksan : etylacetat = 50 : 50 → 20 : 80). Det rensede produkt ble konsentrert under redusert trykk, resten ble oppløst i vandig acetonitril og frysetørket for å oppnå 200 mg metyl {7-klor-1-[2-metyl-4-(2-metyl-benzoylamino)-benzoyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-5-yloksykarbonylmetylsulfonyl}-acetat som hvitt amorft faststoff.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 100°C)δppm:
1.5-1.9 (4H, m), 2.37 (6H, s), 2.8-4.3 (2H, m), 3.48 (2H, s), 3.61 (2H, s), 3.63 (3H, s), 5.9-6.1 (1H, m), 6.8-7.1 (2H, m), 7.1-7.3 (3H, m), 7.3-7.5 (4H, m), 7.57 (1H, s), 9.82 (1H, br).

Eksempel 10 Referanseeksempel

{7-klor-1-[2-metyl-4-(2-metyl-benzoylamino)-benzoyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-5-yl} heksadekanoat

Palmitoylklorid (1,24 ml, 4,4 mmol) ble tilsatt til en diklormetan (20 ml) oppløsning av tolvaptan (2,00 g, 4,4 mmol) og pyridin (0,40 ml, 5,0 mmol), og blandingen ble omrørt ved romtemperatur over natten. Vann ble tilsatt til reaksjonsblandingen og blandingen ble ekstrahert med diklormetan. De kombinerte organiske lag ble vasket med vann og en vandig mettet natriumkloridoppløsning, og tørket over magnesiumsulfat. Etter filtrering og konsentrering, ble resten renset ved silikagelkromatografi (n-heksan : etylacetat) for derved å oppnå 2,25 g (74 %) av {7-klor-1-[2-metyl-4-(2-metyl-benzoylamino)-benzoyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-5-yl} heksadekanoat som amorf.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 100°C)δppm:

0.85 (3H, t, J=6.8 Hz), 1.15-1.45 (24H, m), 1.55-1.70 (2H, m), 1.75-2.10 (4H, m), 2.37 (6H, s), 2.40-2.50 (2H, m), 3.05-3.55 (1H, m), 3.60-4.30 (1H, m), 5.90-6.00 (1H, m), 6.80-7.05 (2H, m), 7.10-7.45 (7H, m), 7.56 (1H, s), 9.81 (1H, br).

Eksempel 11 Referanseeksempel

{7-klor-1-[2-metyl-4-(2-metyl-benzoylamino)-benzoyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-5-yl} kloracetat

Tolvaptan (10 g, 22 mmol) og pyridin (2,7 ml, 33 mmol) ble suspendert i diklormetan (100 ml) og kloracetylklorid (2,6 ml, 33 mmol) ble dråpevis tilsatt under avkjøling med is. Den oppnådde blanding ble omrørt ved romtemperatur i 1 time. 1N saltsyre ble tilsatt til reaksjonsblandingen, og blandingen ble ekstrahert med diklormetan. Det organiske lag ble vasket med 1N saltsyre, tørket over vannfritt natriumsulfat. Etter filtrering og konsentrering under redusert trykk, ble resten rensed ved silikagel-flashkromatografi (n-heksan : etylacetat = 60 : 40 → 46 : 54). Det rensede produkt ble konsentrert under redusert trykk for å oppnå 12 g av {7-klor-1-[2-metyl-4-(2-metyl-benzoylamino)-benzoyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-5-yl} kloracetat som hvitt amorft faststoff.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 100°C)δppm:

1.7-2.2 (4H, m), 2.36 (6H, s), 2.6-4.3 (2H, m), 4.44 (2H, s), 5.9-6.0 (1H, m), 6.8-7.1 (2H, m), 7.1-7.3 (3H, m), 7.3-7.5 (4H, m), 7.57 (1H, s), 9.8 (1H, br).

Eksempel 12 Referanseeksempel

Tert-butyl 4-{7-klor-1-[2-metyl-4-(2-metyl-benzoylamino)-benzoyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-5-yloksykarbonylmetyl}-piperazin-1-karboksylat

{7-klor-1-[2-metyl-4-(2-metyl-benzoylamino)benzoyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-5-yl}kloracetat (1,2 g, 2,3 mmol), tert-butylpiperazin-1-karboksylat (1-BOC-piperazin) (0,47 g, 2,5 mmol) og kaliumkarbonat (0,35 g, 2,5 mmol) ble

tilsatt til acetonitril (10 ml), og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer. Etylacetat ble deretter tilsatt til reaksjonsblandingen, og den uoppløselige substans ble fjernet ved filtrering. Filtratet ble konsentrert under redusert trykk, og resten ble rensed ved silikagel-flashkromatografi (n-heksan : etylacetat = 50 : 50 → 20 : 80). Det rensede produkt ble konsentrert under redusert trykk for å oppnå 1,2 g av tert-butyl 4-{7-klor-1-[2-metyl-4-(2-metyl-benzoylamino)-benzoyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-5-yloksykarbonylmetyl}-piperazin-1-karboksylat som gul olje.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 100°C)δppm:

1.42 (9H, s), 1.7-2.2 (4H, m), 2.39 (6H, s), 2.56 (4H, t, J=5.1 Hz), 3.37 (4H, t, J=5.1 Hz), 3.42 (2H, s), 2.6-4.3 (2H, m), 5.9-6.1 (1H, m), 6.9-7.0 (1H, m), 7.0-7.1 (1H, m), 7.1-7.5 (7H, m), 7.59 (1H, s), 9.8 (1H, br).

Eksempel 13 Referanseeksempel

1-{7-klor-1-[2-metyl-4-(2-metyl-benzoylamino)-benzoyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-5-yloksykarbonylmetyl}-piperazindihydroklorid

En 4N hydrogenkloridetylacetatoppløsning (3,7 ml) ble tilsatt til en etylacetatopp-
 5 løsnings (15 ml) av tert-butyl 4-{7-klor-1-[2-metyl-4-(2-metyl-benzoylamino)-
 benzoyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-5-yloksykarbonylmetyl}-piperazin-1-
 karboksylat (1,2 g, 1,8 mmol), og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 12
 timer. Presipitatene ble samlet ved filtrering, vasket med etylacetat og tørket for å
 oppnå 800 mg av 1-{7-klor-1-[2-metyl-4-(2-metyl-benzoylamino)-benzoyl]-2,3,4,5-
 10 tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-5-yloksykarbonylmetyl}-piperazindihydroklorid som et
 gult pulver.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 100°C)δppm:

1.6-2.4 (4H, m), 2.369 (3H, s), 2.374 (3H, s), 2.8-3.0 (4H, m), 3.0-3.2 (4H, m), 3.4-3.7 (2H, m) 3.0-4.3 (2H, m), 5.7 (1H, br), 5.9-6.1 (1H, m), 6.8-7.1 (2H, m), 7.1-7.3 (3H, m), 7.3-7.5 (4H, m), 7.56 (1H, s), 9.2 (2H, br), 9.87 (1H, br).

15 Eksempel 14 Referanseeksempel

1-{7-klor-1-[2-metyl-4-(2-metyl-benzoylamino)-benzoyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-5-yloksykarbonylmetyl}-metyl-piperazindihydroklorid

1-{7-klor-1-[2-metyl-4-(2-metyl-benzoylamino)-benzoyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-
 20 benzo[b]azepin-5-yloksykarbonylmetyl}-piperazindihydroklorid (400 mg, 0,62 mmol),
 formalin (0,15 ml, 1,9 mmol), natriumacetat (61 mg, 0,74 mmol) og natriumcyano-
 trihydroborat (119 mg, 1,9 mmol) ble tilsatt til metanol (5 ml), og blandingen ble om-
 rørt ved romtemperatur i 1 time. Vann og vandig natriumhydroksidoppløsning ble til-
 satt til reaksjonsblandingen og presipitatene ble samlet ved filtrering, vasket med
 25 vann og deretter tørket. Det oppnådde faststoff ble oppløst i etylacetat og en 4N
 hydrogenkloridetylacetatoppløsning (0,5 ml) ble tilsatt dertil. Presipitatene ble deretter
 samlet ved filtrering, vasket med etylacetat og tørket for å oppnå 240 mg av 1-{7-
 klor-1-[2-metyl-4-(2-metyl-benzoylamino)-benzoyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-
 benzo[b]azepin-5-yloksykarbonylmetyl}-metyl-piperazindihydroklorid som hvitt
 30 pulver.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 100°C)δppm:

1.6-2.1 (4H, m), 2.369(3H, s), 2.374(3H, s), 2.73(3H, s), 2.8-4.3 (2H, m), 2.8-3.0 (4H, m), 3.0-3.4 (4H, m), 3.54 (2H, s) 5.9-6.1 (1H, m), 6.8-7.1 (2H, m), 7.1-7.4 (7H, m), 7.54 (1H, s), 9.8 (1H, br).

Eksempel 15 Referanseeksempel

{7-klor-1-[2-metyl-4-(2-metyl-benzoylamino)-benzoyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-
 35 benzo[b]azepin-5-yl}-4-dimetylaminobutyrylhydroklorid

Tolvaptan (1,0 g, 2,2 mmol), 4-dimetylamino-smørsyrehydroklorid (0,48 g, 2,9 mmol) og 4-dimetylamino-pyridin (27 mg, 0,22 mmol) ble suspendert i diklormetan (5 ml). Trietylamin (0,4 ml) og 1-(3-dimetylamino-propyl)-3-etylkarbodiimidhydroklorid (WSC) (0,55 g, 2,9 mmol) ble tilsatt dertil, og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 12 timer. En vandig mettet natriumhydrogenkarbonatoppløsning ble tilsatt til reaksjons-
 5 blandingen, og blandingen ble ekstrahert med etylacetat. Det organiske laget ble vasket med en vandig mettet natriumkloridoppløsning, tørket over vannfritt natrium-sulfat. Etter filtrering og konsentrering under redusert trykk, ble resten rensset ved silikagel-flashkromatografi (n-heksan : etylacetat = 50 : 50 → 0 : 100). Det rensede
 10 produkt ble konsentrert under redusert trykk. Resten ble deretter oppløst i etylacetat, en 4N hydrogenkloridetylacetatoppløsning ble tilsatt dertil, og den oppnådde blanding ble konsentrert under redusert trykk. Til resten ble det tilsatt vann (10 ml). Etter filtrering ble filtratet frysetørket for å oppnå 0,91 g av 7-klor-1-[2-metyl-4-(2-metyl-benzoylamino)-benzoyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-5-yl-4-dimetylamino-
 15 butyrathydroklorid som hvitt amorf faststoff.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 100°C)δppm:

1.6-2.1 (6H, m), 2.37 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.5-2.6 (2H, m), 2.74 (6H, s), 3.0-3.1 (2H, m), 3.0-4.3 (2H, m), 5.9-6.0 (1H, m), 6.7-7.1 (2H, m), 7.1-7.2 (3H, m), 7.2-7.5 (4H, m), 7.54 (1H, s), 9.8 (1H, br).

Eksempel 16 Referanseeksempel

7-klor-1-(2-metyl-4-(2-metylbenzamido)benzoyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-
 20 benzo[b]azepin-5-yl-4-klorbutyrat

Tolvaptan (10,0 g, 22,3 mmol) ble dispergert i diklormetan (100 ml). Pyridin (2,7 ml) ble tilsatt dertil og blandingen ble omrørt. 4-klor-smørsyrehydroklorid (3,74 ml) ble gradvis tilsatt til den oppnådde blanding, og blandingen ble omrørt ved romtemperatur over
 25 natten. Reaktanten ble deretter helt inn i vann, og blandingen ble ekstrahert med diklormetan, vasket med en vandig natriumhydrogensulfatoppløsning, tørket over magnesiumsulfat. Etter filtrering og konsentrering under redusert trykk, ble den oppnådde resten krystallisert med dietyler. De oppnådde krystallene ble samlet ved filtrering og tørket for å oppnå 10,7 g av 7-klor-1-[2-metyl-4-(2-metylbenzamido)-
 30 benzoyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-5-yl-4-klorbutyrat som hvitt pulver.

¹H-NMR (CDCl₃)δppm:

1.50-2.92 (16H, m), 3.10-4.02 (2.4H, m), 4.70-5.13 (1H, m), 5.86-6.19 (1.2H, m), 6.48-6.68 (1H, m), 6.82-7.82 (8.8H, m).

Eksempel 17 Referanseeksempel

7-klor-1-(2-metyl-4-(2-metylbenzamido)benzoyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]-
 35 azepin-5-yl-4-(4-acetylpiperazin-1-yl)butyrat

7-klor-1-(2-metyl-4-(2-metylbenzamido)benzoyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-5-yl-4-klorbutyrat (0,5 g) ble oppløst i acetonitril (10 ml). 1-acetyl-piprazin (0,35 g), natriumjodid (0,41 g) og natriumkarbonat (0,19 g) ble tilsatt til oppløsningen, og blandingen ble oppvarmet med tilbakeløp i 19 timer. Reaktanten ble
 5 helt inn i vann, og blandingen ble ekstrahert med etylacetat, vasket med vann, tørket over natriumkarbonat. Etter filtrering og konsentrering under redusert trykk, ble resten rensset ved silikagel-kolonnekromatografi (diklormetan : metanol = 100 : 1 → 100 : 10) for å oppnå 0,3 g av 7-klor-1-(2-metyl-4-(2-metylbenzamido)benzoyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-5-yl-4-(4-acetyl-piperazin-1-yl)butyrat som
 10 fargeløs olje.

¹H-NMR (CDCl₃)dppm:

1.52-2.66 (23.6H, m), 2.70-2.92 (1H, m), 3.03-4.07 (4.4H, m), 4.72-5.14 (1H, m), 5.83-6.20 (1.2H, m), 6.45-6.68 (1H, m), 6.79-7.78 (8.8H, m).

Eksempel 18 Referanseeksempel

15 7-klor-1-[2-metyl-4-(2-metylbenzamido)-benzoyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]-azepin-5-yl-[(1-kloretoksykarbonyl)metylamino]acetat

1-kloretylklorformat (0,12 ml, 1,2 mmol) ble dråpevis tilsatt til en diklormetan (10 ml) oppløsning av 7-klor-1-[2-metyl-4-(2-metylbenzamido)benzoyl]-2,3,4,5-tetrahydro-
 20 1H-benzo[b]azepin-5-yl-metylaminoacetat (0,60 g, 1,2 mmol), og blandingen ble avkjølt med is. Deretter ble N-metylmorfolin (0,15 ml, 1,4 mmol) gradvis tilsatt dråpevis dertil. Etter at den oppnådde blanding var omrørt ved romtemperatur i 1 time, ble reaksjonsblandingen fortynnet med etylacetat, vasket med vann og en vandig mett natriumkloridoppløsning, tørket over natriumsulfat. Etter filtrering og konsentrering,

25

ble resten rensset ved silikagelkromatografi (n-heksan : etylacetat) for å oppnå 0,67 g (93 %) av 7-klor-1-[2-metyl-4-(2-metylbenzamido)-benzoyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-5-yl-[(1-kloretoksykarboyl)metylamino]acetat som amorf.

¹H-NMR (CDCl₃)dppm:

1.70-1.95 (5H, m), 2.10-2.55 (7H, m), 2.75-3.15 (4H, m), 3.85-4.55 (2H, m), 4.70-5.10 (1H, m), 5.85-6.20 (1H, m),
 30 6.45-6.65 (2H, m), 6.75-7.75 (11H, m)

MS(M⁺): 626

Eksempel 19 Referanseeksempel

7-klor-1-[2-metyl-4-(2-metyl-benzoylamino)-benzoyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-
 35 benzo[b]azepin-5-yl-[(1-acetoksyetoksykarbonyl)metylamino]acetat

N-metylmorfolin (0,31 ml, 2,8 mmol) ble dråpevis tilsatt til en eddiksyre (0,32 ml, 5,6 mmol) oppløsning av 7-klor-1-[2-metyl-4-(2-metylbenzamido)benzoyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-5-yl-[(1-kloretoksykarbonyl)metylamino]acetat (0,35 g, 0,56 mmol) under avkjøling med is, og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i to døgn. Vann ble tilsatt til reaksjonsblandingen, og deretter ble de resulterende presipitater samlet ved filtrering og lufttørket. Det tørkede produktet ble rensset ved silikagalkromatografi (n-heksan : etylacetat) for å oppnå 0,26 g (72 %) av 7-klor-1-[2-metyl-4-(2-metyl-benzoylamino)-benzoyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-5-yl-[(1-acetoksyetoksykarbonyl)metylamino]acetat som amorf.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 100°C)δppm:

1.35-1.45 (3H, m), 1.75-2.15 (7H, m), 2.37 (6H, s), 2.95 (3H, s), 3.15-3.50 (1H, m), 3.70-4.15 (1H, m), 4.17 (2H, s), 5.95-6.05 (1H, m), 6.55-6.70 (1H, m), 6.85-7.00 (2H, m), 7.10-7.25 (3H, m), 7.30-7.45 (4H, m), 7.56 (1H, s), 9.77 (1H, br)

Eksempel 20 Referanseeksempel

7-klor-1-[2-metyl-4-(2-metyl-benzoylamino)-benzoyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-5-yl-3-[2-(bis-benzyloksy-fosforyloksy)-4,6-dimetyl-fenyl]-3-metyl-butyrat

Tolvaptan (0,63 g) 3-[2-(bis-benzyloksy-fosforyloksy)-4,6-dimetyl-fenyl]-3-metyl-smørsyre (0,70 g) og 4-dimetylaminopyridin (DMAP) (24 mg, 0,22 mmol) ble suspendert i diklormetan (10 ml). N¹-((etylimino)metylen)-N³,N³-dimetylpropan-1,3-diaminhydroklorid (WSC) (383 mg) ble tilsatt dertil, og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 3 timer. Vann ble tilsatt til reaksjonsblandingen, og blandingen ble ekstrahert med etylacetat, tørket over vannfritt natriumsulfat. Etter filtrering og konsentrering under redusert trykk, ble resten rensset ved silikagel-flashkromatografi (n-heksan : etylacetat = 70 : 30 → 35 : 65). Det rensede produkt ble konsentrert under redusert trykk for å oppnå 0,92 g av 7-klor-1-[2-metyl-4-(2-metyl-benzoylamino)-benzoyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-5-yl-3-[2-(bis-benzyloksy-fosforyloksy)-4,6-dimetyl-fenyl]-3-metyl-butyrat som hvitt amorft faststoff.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 100°C)δppm:

1.5-1.9 (7H, m), 2.10 (3H, s), 2.32 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.6-4.3 (2H, m), 2.91 (2H, d, J=15.3 Hz), 3.13 (2H, d, J=15.3 Hz), 5.11 (2H, s), 5.14 (2H, s), 5.7-5.9 (1H, m), 6.74 (1H, s), 6.75-7.4 (20H, m), 7.54 (1H, s), 9.8 (1H, br).

Eksempel 21 Referanseeksempel

7-klor-1-[2-metyl-4-(2-metyl-benzoylamino)-benzoyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-5-yl-3-[2,4-dimetyl-6-fosfonooksyfenyl]-3-metyl-butyrat

En blanding av 7-klor-1-[2-metyl-4-(2-metyl-benzoylamino)-benzoyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-5-yl-3-[2-(bis-benzyloksy-fosforyloksy)-4,6-dimetyl-fenyl]-3-metyl-butyrat (0,92 g) i etylacetat (10 ml) ble hydrogenert over 5 % platina-karbon (100 mg). Katalysatoren ble fjernet ved filtrering gjennom Celite lag, og
 5 filtratet ble konsentrert under redusert trykk. Resten ble rensed ved silikagel-flashkromatografi (diklormetan : metanol = 90 : 10 → 50 : 50). Det rensede produkt ble konsentrert under redusert trykk, og den vandige acetonitriloppløsning av resten ble frysetørket for å oppnå 0,21 g av 7-klor-1-[2-metyl-4-(2-metyl-benzoylamino)-benzoyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-5-yl-3-(2,4-dimetyl-6-fosfono-
 10 oksyfenyl)-3-metyl-butyrat som hvitt amorft faststoff.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 100°C)δppm:

1.60 (3H, s), 1.61 (3H, s), 1.6-2.0 (4H, m), 2.10 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.42 (3H, s), 2.3-4.2 (2H, m), 2.9-3.4 (2H, m), 5.8-5.9 (1H, m), 6.45 (1H, s), 6.8-6.9 (1H, m), 6.9-7.0 (1H, s), 7.0-7.4 (7H, m), 7.43 (1H, d, J=7.4 Hz), 7.63 (s, 3H), 9.91 (1H, br).

Eksempel 22 Referanseeksempel

15 Klormetyl {7-klor-1-[2-metyl-4-(2-metyl-benzoylamino)-benzoyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-5-yl} karbonat

Tolvaptan (5,0 g) og pyridin (1,1 ml) ble suspendert i diklormetan (50 ml).

Klormetylklorformat (1,1 ml) ble tilsatt dertil under avkjøling med is, og blandingen
 20 ble omrørt ved romtemperatur i 30 minutter. Reaksjonsblandingen ble vasket med vann, tørket over vannfritt natriumsulfat. Etter filtrering og konsentrering under redusert trykk, ble resten rensed ved silikagel-flashkromatografi (n-heksan : etylacetat = 70 : 30 → 50 : 50). Det rensede produkt ble konsentrert under redusert trykk for å oppnå 6,1 g klormetyl {7-klor-1-[2-metyl-4-(2-metyl-benzoylamino)-benzoyl]-
 25 2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-5-yl} karbonat som hvitt amorft faststoff.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 100°C)δppm:

1.7-2.2 (4H, m), 2.36 (6H, s), 2.6-5.8 (2H, m), 5.9-6.0 (3H, m), 6.8-7.1 (2H, m), 7.1-7.5 (7H, m), 7.58 (1H, s), 9.8 (1H, br).

Eksempel 23 Referanseeksempel

30 {7-klor-1-[2-metyl-4-(2-metyl-benzoylamino)-benzoyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-5-yl} jodmetylkarbonat

Klormetyl-{7-klor-1-[2-metyl-4-(2-metyl-benzoylamino)-benzoyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-5-yl} karbonat (3,8 g) og natriumjodid (5,3 g) ble tilsatt til aceton (27 ml), og deretter ble blandingen oppvarmet med tilbakesløp i 3 timer. Etter av-
 35 kjøling til romtemperatur ble vann tilsatt dertil, og de oppnådde presipitater ble samlet

ved filtrering. Presipitatene ble vasket med vann og tørket for å oppnå 4,2 g av {7-klor-1-[2-metyl-4-(2-metyl-benzoylamino)-benzoyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]-azepin-5-yl} jodmetylkarbonat som et lett gult pulver.

¹H-NMR (toluen-d₈, 100°C) dppm:

1.3-1.8 (4H, m), 2.31 (3H, s), 2.42 (3H, s), 2.7-4.3 (2H, m), 5.48 (2H, d, J=5.1 Hz), 5.53 (2H, d, J=5.1 Hz), 5.5 (1H, m), 6.4-6.8 (3H, m), 6.8-7.2 (6 H, m), 7.2 (1H, m), 7.36 (1H, s).

5

Eksempel 24 Referanseeksempel

Acetoksymetyl {7-klor-1-[2-metyl-4-(2-metyl-benzoylamino)-benzoyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-5-yl} karbonat

10

Natriumacetat (300 mg) ble tilsatt til en acetonitriloppløsning (5 ml) av {7-klor-1-[2-metyl-4-(2-metyl-benzoylamino)-benzoyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-5-yl} jodmetylkarbonat, og deretter ble blandingen oppvarmet med tilbakeløp i 8 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur og den oppløselige substans ble fjernet ved filtrering. Filtratet ble konsentrert under redusert trykk og resten ble rensed ved silikagel-flashkromatografi (n-heksan : etylacetat = 71 : 29 → 70). Det rensede produkt ble konsentrert under redusert trykk. Den vandige acetonitriloppløsning av resten ble frysetørket for å oppnå 6,1 g acetoksymetyl-{7-klor-1-[2-metyl-4-(2-metyl-benzoylamino)-benzoyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-5-yl} karbonat som hvitt amorft faststoff.

15

20

¹H-NMR (toluen-d₈, 100°C) dppm:

1.3-1.8 (4H, m), 1.6 (3H, s), 2.3 (3H, s), 2.4 (3H, s), 2.7-4.4 (2H, m), 5.6 (2H, dd, J=5.5Hz, 10.4Hz), 5.6-5.9 (1H, m), 6.5 (1H, d, J=8.4Hz), 6.6 (1H, br), 6.7 (1H, dd, J=2.3, 8.4Hz), 6.8-7.2 (5H, m), 7.3 (1H, d, J=2.1Hz), 7.4 (1H, 1.6Hz)

25

Eksempel 25 Referanseeksempel

7-klor-1-[2-metyl-4-(2-metyl-benzoylamino)-benzoyl]-5-metyltiometoksy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin

30

Dimetylsulfoksyd (DMSO) (3 ml), eddiksyreanhydrid (1,5 ml) og eddiksyre (1,5 ml) ble tilsatt til tolvaptan (1,0 g, 2,2, mmol), og blandingen ble omrørt ved 70°C i 4 timer. Vann og 1N vandig natriumhydroksidoppløsning ble tilsatt til reaksjonsblandingen, og blandingen ble ekstrahert med etylacetat, vasket med en vandig mettet natriumkloridoppløsning, tørket over vannfritt natriumsulfat. Etter filtrering og konsentrering under redusert trykk, ble resten rensed ved silikagel-flashkromatografi (n-heksan : etylacetat = 80 : 20 → 20 : 80). Det rensede produkt ble konsentrert under redusert trykk for å oppnå 0,62 g av 7-klor-1-[2-metyl-4-(2-metyl-benzoyl-

35

amino)-benzoyl]-5-metyltiometyloksy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin som hvitt amorft faststoff.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 100°C)δppm:

1.7-2.2 (4H, m), 2.17 (3H, s), 2.36 (6H, s), 2.6-4.3 (2H, m), 4.70 (2H, d, J=11.2 Hz), 4.83 (2H, d, J=11.2 Hz), 4.9 (1H, m), 6.7-7.0 (1H, m), 7.0-7.5 (8H, m), 7.56 (1H, s), 9.8 (1H, br).

5

Eksempel 26 Referanseeksempel

{7-klor-1-[2-metyl-4-(2-metyl-benzoylamino)-benzoyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-5-yloksymetyl} dihydrogenfosfat

- 10 7-klor-1-[2-metyl-4-(2-metyl-benzoylamino)-benzoyl]-5-metyltiometyloksy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin (509 mg, 1,0 mmol) ble oppløst i 1,2-diklorethan (10 ml). Svovelsyreklorid (0,12 ml, 1,5 mmol) ble tilsatt dertil, og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 15 minutter. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under redusert trykk. Acetonitril (10 ml), maursyre (0,68 ml, 10 mmol), og trietylamin (1,4
- 15 ml, 10 mmol) ble tilsatt til resten, og blandingen ble omrørt ved 70°C i 30 minutter. Etter avkjøling til romtemperatur, ble vann tilsatt dertil, og blandingen ble ekstrahert med etylacetat. Det organiske laget ble ekstrahert to ganger med en vandig mettet natriumhydrogenkarbonatoppløsning. Sitronsyre ble gradvis tilsatt til det vandige lag inntil det ikke ble observert noe skum, og det vandige lag ble ekstrahert med diklor-
- 20 metan to ganger. Det kombinerte organiske lag ble tørket over vannfritt natriumsulfat.

- Etter filtrering og konsentrering under redusert trykk, ble resten oppløst i etylacetat under oppvarming og uoppløselige substans ble fjernet ved filtrering mens den er varm. Etter avkjøling av filtratet, ble de resulterende presipitater samlet ved filtrering
- 25 og tørket for å oppnå 180 mg av {7-klor-1-[2-metyl-4-(2-metyl-benzoylamino)-benzoyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-5-yloksymetyl} dihydrogenfosfat som hvitt pulver.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 100°C)δppm:

1.6-2.2 (4H, m), 2.3-2.4 (6H, m), 2.8-4.3 (2H, m), 4.9-5.2 (2H, m), 5.2-5.3 (1H, m), 6.7-7.7 (10H, m), 9.81 (1H, br).

- 30 Eksempel 27 Referanseeksempel

5-acetoksymetyloksy-7-klor-1-[2-metyl-4-(2-metyl-benzoylamino)-benzoyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin

- 7-klor-1-[2-metyl-4-(2-metyl-benzoylamino)-benzoyl]-5-metyltiometyloksy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin (509 mg, 1,0 mmol) ble oppløst i 1,2-diklorethan (10
- 35 ml). Svovelsyreklorid (0,12 ml, 1,5 mmol) ble tilsatt dertil, og blandingen ble omrørt

ved romtemperatur i 15 minutter. Den oppnådde blanding ble konsentrert under redusert trykk, og acetonitril (10 ml), natriumacetat (246 mg, 2,0 mmol) og natriumjodid (450 mg, 3,0 mmol) ble tilsatt til resten, og deretter ble blandingen oppvarmet med tilbakesløp i 1 time. Etter avkjøling til romtemperatur ble etylacetat tilsatt dertil, og den oppløselige substans ble fjernet ved filtrering. Filtratet ble konsentrert under redusert trykk, og resten ble rensset ved silikagel-flashkromatografi (n-heksan : etylacetat = 65 : 35 → 50 : 50). Det rensende produkt ble konsentrert under redusert trykk, og resten ble oppløst i vandig acetonitril. Etter konsentrering ved romtemperatur under redusert trykk, ble de resulterende presipitater samlet ved filtrering og tørket for å oppnå 280 mg av 5-acetoksymetoksy-7-klor-1-[2-metyl-4-(2-metylbenzoylamino)-benzoyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin som hvitt pulver.

¹H-NMR (toluen-d₈, 100°C)δppm:

1.3-1.9 (7H, m), 2.32 (3H, s), 2.41 (3H, s), 2.8-4.1 (2H, m), 4.6-4.8 (1H, m), 5.17 (2H, s), 6.4-6.8 (3H, m), 6.8-7.3 (6H, m), 7.39 (1H, s).

Eksempel 28 Referanseeksempel

{7-klor-1-[2-metyl-4-(2-metyl-benzoylamino)-benzoyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-5-yl} (2-kloretyl)karbamat

Tolvaptan (1,0 g, 2,2, mmol) ble suspendert i toluen (7 ml). 2-kloretylisocyanat (0,28 ml, 3,3, mmol) og 4-dimetylaminopyridin (DMAP) (27 mg, 0,22 mmol) ble tilsatt der

til, og blandingen ble omrørt ved 80°C i 24 timer. Etter avkjøling til romtemperatur, ble oppløselige materialer avfiltrert og vasket med etylacetat. Filtratet ble konsentrert under redusert trykk. Resten ble rensset ved silikagel-flashkromatografi (n-heksan : etylacetat = 54 : 46 → 33 : 67). Det rensede produkt ble konsentrert under redusert trykk for å oppnå 1,0 g av {7-klor-1-[2-metyl-4-(2-metyl-benzoylamino)-benzoyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-5-yl} (2-kloretyl)karbamat som hvitt amorft faststoff.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 100°C)δppm:

1.6-2.2 (4H, m), 2.36 (6H, s), 2.6-4.3 (2H, m), 3.42 (2H, t, J=6.0 Hz), 3.64 (2H, dd, J=6.0, 12.1 Hz), 5.8-5.9 (3H, m), 6.7-7.5 (10H, m), 7.56 (1H, s), 9.8 (1H, br).

30

Eksempel 29 Referanseeksempel

(2-{7-klor-1-[2-metyl-4-(2-metyl-benzoylamino)-benzoyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-5-yloksykarbonylamino}-etyl)-trimetyl-ammoniumklorid

Trimetylamin (30 % oppløsning, 0,5 ml) ble tilsatt til en etanoloppløsning (10 ml) av {7-klor-1-[2-metyl-4-(2-metyl-benzoylamino)-benzoyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-5-yl}-(2-kloretyl)karbammat (330 mg), og blandingen ble oppvarmet ved 170°C i 15 minutter (mikrobølgereaktor). Etter avkjøling til romtemperatur ble reaksjonsblandingen konsentrert under redusert trykk. Til resten ble det tilsatt etyl-
 5 acetat, og de oppnådde presipitater ble samlet ved filtrering og tørket for å oppnå 120 mg av (2-{7-klor-1-[2-metyl-4-(2-metyl-benzoylamino)-benzoyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-5-yloksykarbonylamino}-etyl)-trimetyl-ammoniumklorid som hvitt pulver.

10 ¹H-NMR (DMSO-d₆, 100°C)δppm:

1.6-2.2 (4H, m), 2.34 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.8-4.3 (2H, m), 3.1-3.9 (9 H, m), 3.3-3.7 (5H, m), 5.8-6.0 (1H, m), 6.7-7.1 (2H, m), 7.1-7.5 (7H, m), 7.56 (1H, s), 9.88 (1H, br).

Eksempel 30

{7-klor-1-[2-metyl-4-(2-metyl-benzoylamino)-benzoyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-5-yl}-2,2-dimetyl-propionyloksymetylsuccinat

15

Amorf av {7-klor-1-[2-metyl-4-(2-metyl-benzoylamino)-benzoyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-5-yl}-2,2-dimetyl-propionyloksymetylsuccinat ble fremstilt på en tilsvarende måte som i ovennevnte eksempel 5.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 100°C)δppm:

1.14 (9H, s), 1.75-2.10 (4H, m), 2.37 (6H, s), 2.65-2.80 (4H, m), 3.10-3.55 (1H, m), 3.65-4.15 (1H, m), 5.71 (2H, s), 5.85-6.00 (1H, m), 6.85-7.05 (2H, m), 7.10-7.25 (3H, m), 7.30-7.45 (4H, m), 7.55 (1H, s), 9.76 (1H, br).

20

Eksempel 31 Referanseeksempel

{7-klor-1-[2-metyl-4-(2-metyl-benzoylamino)-benzoyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-5-yl}-(etoksykarbonylmetyl-metyl-karbamoyloksy)acetat

25

{7-klor-1-[2-metyl-4-(2-metyl-benzoylamino)-benzoyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-5-yl} kloracetat (500 mg, 0,95 mmol), etylsarkosinathydroklorid (230 mg, 1,5 mmol) og kaliumkarbonat (414 mg, 3,0 mmol) ble tilsatt til dimetylformamid (DMF) (5 ml), og blandingen ble omrørt ved 60°C i 1 time. Vann ble tilsatt til reaksjonsblandingen, og de resulterende presipitater ble samlet ved filtrering og vasket med vann. Presipitatene ble oppløst i etylacetat, tørket over vannfritt natriumsulfat, filtrert og konsentrert under redusert trykk. Resten ble rensset ved silikagel-flash-kromatografi (n-heksan : etylacetat = 36 : 64 → 15 : 85). Det rensede produkt ble konsentrert under redusert trykk. Vann ble tilsatt til resten, og de resulterende
 30 presipitater ble samlet ved filtrering og tørket for å oppnå 330 mg av {7-klor-1-[2-

35

metyl-4-(2-metyl-benzoylamino)-benzoyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-5-yl}-(etoksykarbonylmetyl-metyl-karbamoyloksy)acetat som hvitt pulver.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 100°C)δppm:

1.19 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.6-2.2 (4H, m), 2.37 (6H, s), 2.8-4.3 (2H, m), 2.85 (2H, s), 2.96 (3H, s), 4.04 (2H, s), 4.13 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.75 (2H, s), 5.9-6.1 (1H, m), 6.8-7.1 (2H, m), 7.1-7.3 (3H, m), 7.3-7.5 (4H, m), 7.56 (1H, s), 9.80 (1H, br).

5 Eksempel 32 Referanseeksempel

{7-klor-1-[2-metyl-4-(2-metyl-benzoylamino)-benzoyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-5-yl}-[metyl-(5-metyl-2-okso-1,3-dioksol-4-yl-metoksykarbonyl)-amino]acetat

- 10 7-klor-1-[2-metyl-4-(2-metyl-benzoylamino)-benzoyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-5-yl-metyl-aminoacetat (0,34 g, 0,65 mmol) og (5-metyl-1,3-dioksolan-2-on-4-yl)-metyl-4-nitrofenylkarbonat (0,22 g, 0,74 mmol) ble oppløst i DMF (5 ml), og blandingen ble omrørt ved romtemperatur over natten. Vann ble tilsatt til reaksjonsblandingen, og blandingen ble ekstrahert med etylacetat. Det organiske
15 laget ble vasket med vann, en vandig mettet natriumkloridoppløsning, og deretter tørket over natriumsulfat. Etter filtrering og konsentrering, ble resten rensset ved silikagelkromatografi (n-heksan : etylacetat) for å oppnå 0,44 g (43 %) av {7-klor-1-[2-metyl-4-(2-metyl-benzoylamino)-benzoyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-5-yl}-[metyl-(5-metyl-2-okso-1,3-dioksol-4-yl-metoksykarbonyl)-amino]acetat som
20 amorf.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 100°C)δppm:

1.75-2.15 (4H, m), 2.10 (3H, s), 2.37 (6H, s), 2.96 (3H, s), 3.15-3.50 (1H, m), 3.70-4.25 (3H, m), 4.91 (2H, s), 5.95-6.05 (1H, m), 6.85-7.05 (2H, m), 7.10-7.45 (7H, m), 7.56 (1H, s), 9.76 (1H, br).

Eksempel 33 Referanseeksempel

- 25 {7-klor-1-[2-metyl-4-(2-metyl-benzoylamino)-benzoyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-5-yl}-[metyl-(5-metyl-2-okso-1,3-dioksol-4-yl-metyl)-amino]-acetathydroklorid

- 4-brommetyl-5-metyl-1,3-dioksol-2-on (0,12 g, 0,61 mmol) ble tilsatt til en acetonitril (5 ml) oppløsning av 7-klor-1-[2-metyl-4-(2-metyl-benzoylamino)-benzoyl]-2,3,4,5-
30 tetrahydro-1-H-benzo[b]azepin-5-yl-metyl-aminoacetat (0,30 g, 0,58 mmol) og trietylamin (0,10 ml, 0,69 mmol), og blandingen ble omrørt ved romtemperatur over natten. Reaksjonsblandingen ble konsentrert, og vann ble tilsatt til resten. Blandingene ble ekstrahert med etylacetat, vasket med en vandig mettet natriumkloridoppløsning og tørket over natriumsulfat. Etter filtrering og konsentrering, ble resten rensset ved
35 silikagelkromatografi (n-heksan : etylacetat). Den oppnådde rest ble oppløst i etyl-

acetat, og 4N saltsyre-etylacetat ble tilsatt dertil for å danne hydroklorid og deretter krystallisert. De oppnådde krystaller ble samlet ved filtrering og lufttørket for å oppnå 90 mg (23 %) av {7-klor-1-[2-metyl-4-(2-metyl-benzoylamino)-benzoyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-5-yl}-[metyl-(5-metyl-2-okso-1,3-dioksol-4-yl-metyl)-amino]acetathydroklorid som hvitt pulver.

Smeltepunkt: 162,0-163,6°C

¹H-NMR (DMSO-d₆, 100°C)δppm:

1.75-2.15 (4H, m), 2.08 (3H, s), 2.37 (6H, s), 2.45-2.55 (3H, m), 3.15-4.10 (6H, m), 5.95-6.05 (1H, m), 6.85-7.05 (2H, m), 7.10-7.45 (7H, m), 7.56 (1H, s), 9.78 (1H, br).

Eksempel 34 Referanseeksempel

{7-klor-1-[2-metyl-4-(2-metyl-benzoylamino)-benzoyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-5-yl}-[4-(2,2-dimetyl-propionyl)-piperazin-1-yl]acetathydroklorid

1-{7-klor-1-[2-metyl-4-(2-metyl-benzoylamino)-benzoyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-5-yloksykarbonylmetyl}-piperazindihydroklorid (200 mg, 0,31 mmol) ble oppløst i pyridin (2 ml). Trimetylacetylklorid (0,1 ml, 0,75 mmol) ble tilsatt dertil, og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 20 timer. Etylacetat ble tilsatt til reaksjonsblandingen, og blandingen ble vasket med en vandig kopparsulfatoppløsning og en mettet vandig natriumsulfatoppløsning påfølgende, tørket over vannfritt natriumsulfat. Etter filtrering og konsentrering under redusert trykk, ble resten rensed ved silikagel-flashkromatografi (etylacetat: metanol = 100 : 0 → 98 : 2). Det rensede produkt ble konsentrert under redusert trykk, og en 4N hydrogenkloridetylacetatoppløsning (0,5 ml) ble tilsatt til etylacetatoppløsningen (2 ml) av resten. Til oppløsningen ble det tilsatt dietyleter, og de resulterende presipitater ble samlet ved filtrering og tørket for å oppnå 70 mg av {7-klor-1-[2-metyl-4-(2-metyl-benzoylamino)-benzoyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-5-yl}-[4-(2,2-dimetyl-propionyl)-piperazin-1-yl]acetathydroklorid som hvitt pulver.

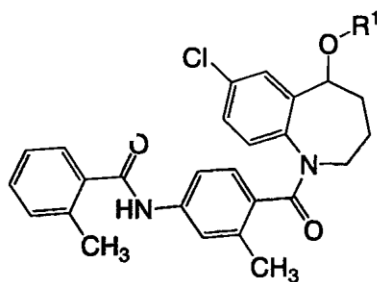
Smeltepunkt: 194-195°C

¹H-NMR (DMSO-d₆, 100°C)δppm:

1.20 (9H, s), 1.6-2.2 (4H, m), 2.33 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.7-3.0 (1H, m), 3.44 (8H, brs), 4.0-5.0 (3H, m), 6.0-6.2 (1H, m), 6.6-7.8 (10H, m), 10.29 (1H, s).

Tabell 1 viser kjemiske formler for forbindelsene oppnådd i eksempler 1 til 34.

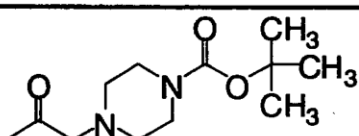
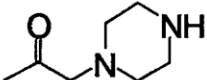
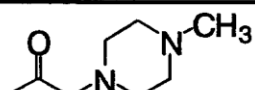
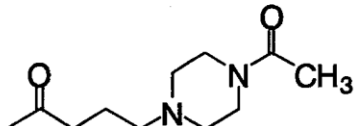
Tabell 1



Eksempel	R ¹	Salt
1	-CO(CH ₂) ₂ CO ₂ H	—
2	-CO(CH ₂) ₂ CO ₂ ⁻ Na ⁺	—
3	-CO(CH ₂) ₂ CO ₂ ⁻ K ⁺	—
4	-CO(CH ₂) ₃ CO ₂ ⁻ Na ⁺	—
5	-CO(CH ₂) ₂ CO ₂ CH ₃	—
6	-CO(CH ₂) ₂ CONH(CH ₂) ₂ OH	—
7 *	-COCH ₂ SCH ₂ CO ₂ H	—
8 *	-COCH ₂ SCH ₂ CO ₂ CH ₃	—

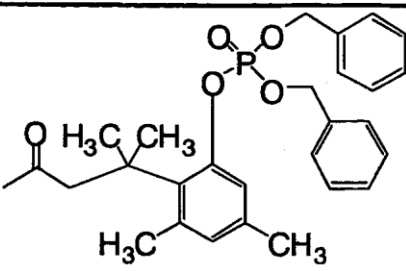
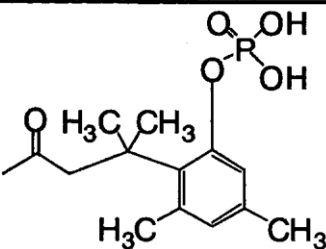
* Referanseeksempler

Tabell 1 (fortsetter)

Eksempel		R ¹	Salt
9	*	$-\text{COCH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	—
10	*	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_{14}\text{CH}_3$	—
11	*	$-\text{COCH}_2\text{Cl}$	—
12	*		—
13	*		2HCl
14	*		2HCl
15	*	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{CH}_3)_2$	HCl
16	*	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_3\text{Cl}$	—
17	*		—
18	*	$-\text{COCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{Cl}$	
19	*	$-\text{COCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCOCH}_3$	—

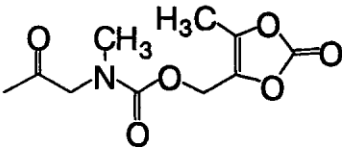
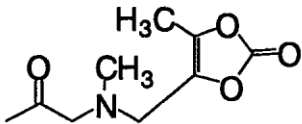
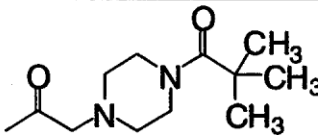
*Referanseeksempler

Tabell 1 (fortsetter)

Eksempel	R ¹	Salt
20	* 	—
21	* 	—
22	* -CO ₂ CH ₂ Cl	—
23	* -CO ₂ CH ₂ I	—
24	* -CO ₂ CH ₂ OCOCH ₃	—
25	* -CH ₂ SCH ₃	—
26	* -CH ₂ OPO(OH) ₂	—
27	* -CH ₂ OCOCH ₃	—
28	* -CH ₂ CONH(CH ₂) ₂ Cl	—
29	* -CONH(CH ₂) ₂ N ⁺ (CH ₃) ₃ Cl ⁻	—

*Referanseeksempler

Tabell 1 (fortsetter)

Eksempel		R ¹	Salt
30		$-\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$	—
31	*	$-\text{COCH}_2\text{OCON}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	—
32	*		—
33	*		HCl
34	*		HCl

***Referanseeksempler**

5 Eksempel 35 til eksempel 104

Forbindelsene i de etterfølgende eksempler 36, 37 og 63 ble fremstilt på samme måte som i ovennevnte eksempel 1, ved å anvende de tilsvarende utgangsmaterialer.

10 Forbindelsene ifølge de etterfølgende eksempler 62, 64, 65, 66, 86 og 87 ble fremstilt på samme måte som det ovennevnte eksempel 5, ved å anvende de tilsvarende utgangsmaterialer.

15 Forbindelsene i de etterfølgende eksempler 35, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 68, 92, 69 og 93 ble fremstilt på samme måte som i ovennevnte referanseeksempel 10, ved å anvende de tilsvarende utgangsmaterialer.

Forbindelsene i de etterfølgende referanseeksempler 42, 43, 67, 77, 78, 85, 95 og 103 ble fremstilt på samme måte som ovennevnte referanseeksempel 12 ved å anvende tilsvarende utgangsmaterialer.

Forbindelsene i de etterfølgende referanseeksempler 39, 55, 56, 57, 58, 60, 61, 74, 75, 76, 81, 82 og 84 ble fremstilt på samme måte som ovennevnte referanseeksempel 13, ved å anvende tilsvarende utgangsmaterialer.

- 5 Forbindelsene i de etterfølgende referanseeksempler 38, 53, 54, 59, 70, 71, 72, 73, 79, 80 og 83 og eksempel 41 ble fremstilt på samme måte som ovennevnte referanseeksempel 15, ved å anvende tilsvarende utgangsmaterialer.

- 10 Forbindelsen i det etterfølgende referanseeksempel 91 ble fremstilt på samme måte som ovennevnte referanseeksempel 17, ved å anvende tilsvarende utgangsmaterialer.

- 15 Forbindelsene i de etterfølgende referanseeksempler 88, 89 og 90 ble fremstilt på samme måte som ovennevnte referanseeksempel 19, ved å anvende tilsvarende utgangsmaterialer.

Forbindelsen i det etterfølgende referanseeksempel 40 ble fremstilt på samme måte som ovennevnte referanseeksempel 24, ved å anvende tilsvarende utgangsmaterialer.

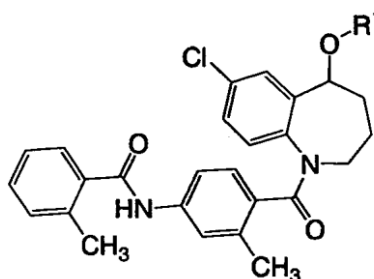
- 20 Forbindelsen i det etterfølgende referanseeksempel 44 ble fremstilt på samme måte som ovennevnte referanseeksempel 28, ved å anvende tilsvarende utgangsmaterialer.

Forbindelsen i det etterfølgende referanseeksempel 94 ble fremstilt på samme måte som ovennevnte referanseeksempel 32, ved å anvende tilsvarende utgangsmaterialer.

- 25 Forbindelsene i de etterfølgende referanseeksempler 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102 og 104 ble fremstilt på samme måte som ovennevnte referanseeksempel 34 ved å anvende tilsvarende utgangsmaterialer.

- 30 Tabell 2 viser kjemiske former og fysiske egenskaper, slik som NMR og MS for forbindelsene oppnådd i eksempler og referanseeksempler 35 til 104.

Tabell 2



Tabell 2 (forts.)

Exempel	R ¹	NMR	MS	Salt
35	-CO(CH ₂) ₄ CO ₂ CH ₃	¹ H-NMR (DMSO-d ₆ , 100°C) δ ppm: 1.55-1.70 (4H, m), 1.75-2.05 (4H, m), 2.25-2.35 (2H, m), 2.37 (6H, s), 2.40-2.55 (2H, m), 3.15-3.50 (1H, m), 3.58 (3H, s), 3.75-4.15 (1H, m), 5.90-6.00 (1H, m), 6.85-7.05 (2H, m), 7.10-7.45 (7H, m), 7.56 (1H, s), 9.79 (1H, br).	591	–
36	-CO(CH ₂) ₃ CO ₂ H	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ ppm: 1.7-2.1 (6H, m), 2.2-2.4 (8H, m), 2.5-2.55 (2H, m), 3.0-4.4 (2H, m), 5.9-6.0 (1H, m), 6.8-7.1 (2H, m), 7.1-7.3 (3H, m), 7.3-7.4 (4H, m), 7.57 (1H, s), 9.8 (1H, br).	563	–
37	* -COCH ₂ OCH ₂ CO ₂ H	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ ppm: 2.2-2.6 (4H, m), 2.37 (6H, s), 3.0-4.4 (2H, m), 4.13 (2H, s), 4.35 (2H, s), 5.9-6.1 (1H, m), 6.8-7.1 (2H, m), 7.1-7.3 (3H, m), 7.3-7.4 (4H, m), 7.57 (1H, s), 9.8 (1H, br).	565	–
38	* -CO(CH ₂) ₂ NHCO ₂ C(CH ₃) ₃	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ ppm: 1.38 (9H, s), 1.6-2.2 (4H, m), 2.37 (6H, s), 2.5-2.7 (2H, m), 3.29 (2H, dd, J=6.4 Hz, 12.9 Hz), 3.0-4.3 (2H, m), 5.8-6.1 (1H, m), 6.3 (1H, br), 6.8-7.1 (2H, m), 7.1-7.5 (7H, m), 7.56 (1H, s), 9.82 (1H, br).	620	–
39	* -CO(CH ₂) ₂ NH ₂	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ ppm: 1.6-2.2 (4H, m), 2.37 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.8-4.3 (2H, m), 2.9 (2H, t, J=6.9 Hz), 3.1 (2H, t, J=6.9 Hz), 5.9-6.1 (1H, m), 6.8-7.1 (2H, m), 7.1-7.3 (3H, m), 7.3-7.5 (4H, m), 7.56 (1H, s), 8.2 (3H, br), 9.87 (1H, br).	520	Hydroklorid
40	* -CO ₂ CH ₂ OPO(OH) ₂	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ ppm: 1.3-2.1 (4H, m), 2.2-2.4 (6H, m), 2.0-4.0 (2H, m), 5.3-5.6 (2H, m), 5.7-6.0 (1H, m), 6.4-7.7 (10H, m), 10.0 (1H, br)	603	–
41	-CO(CH ₂) ₂ CONH ₂	¹ H-NMR (Toluene-d ₈) δ ppm: 1.5-1.8 (4H, m), 2.0-2.2 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.44 (3H, s), 2.4-2.6 (2H, m), 2.5-5.0 (2H, m), 4.0-4.7 (2H, m), 5.8-6.1 (1H, m), 6.4-6.8 (3H, m), 6.8-7.2 (5H, m), 7.29 (1H, s), 7.36 (1H, s).	548	–

* Referanseeksampler

Tabell 2 (forts.)

Eksempel	R ¹	NMR	MS	Salt
42 *	-COCH ₂ NHCH ₂ CO ₂ CH ₃	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δppm : 1.7-2.2 (4H, m), 2.38 (3H, s), 2.39 (3H, s), 2.8-4.3 (2H, m), 3.75 (3H, s), 3.85 (2H, s), 3.99 (2H, s), 6.0-6.2 (1H, m), 6.7-7.1 (2H, m), 7.1-7.3 (3H, m), 7.3-7.5 (4H, m), 7.56 (1H, s), 9.87 (1H, br).	578	Hydroklorid
43 *	-COCH ₂ N(CH ₃)CH ₂ CO ₂ C ₂ H ₅	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δppm : 1.21 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.7-2.2 (4H, m), 2.366 (3H, s), 2.371 (3H, s), 2.59 (3H, s), 2.8-4.3 (2H, m), 3.61 (2H, s), 3.77 (2H, s), 4.14 (2H, q, J=7.1 Hz), 5.9-6.1 (1H, m), 6.8-7.1 (2H, m), 7.1-7.3 (3H, m), 7.3-7.5 (4H, m), 7.56 (1H, s), 9.80 (1H, br).	606	Hydroklorid
44 *	-CONHC ₂ H ₅	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δppm : 1.09 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.6-2.2 (4H, m), 2.46 (6H, s), 2.85 (3H, s), 2.8-4.3 (2H, m), 3.11 (2H, dq, J=7.1, 5.7 Hz), 3.6-4.6 (1H, br), 5.7-5.9 (1H, m), 6.6-7.2 (4H, m), 7.2-7.5 (5H, m), 7.55 (1H, s), 9.79 (1H, br).	520	—
45 *	-CO(CH ₂) ₈ CH ₃	¹ H-NMR (CDCl ₃) δppm : 0.73-0.97 (3H, m), 1.11-2.59 (26.7H, m), 2.68-2.89 (1H, m), 2.98-3.97 (0.3H, m), 4.70-5.15 (1H, m), 5.85-6.17 (1.2H, m), 6.46-6.67 (1H, m), 6.84-7.68 (8.8H, m).	—	—
46 *	-CO(CH ₂) ₁₀ CH ₃	¹ H-NMR (CDCl ₃) δppm : 0.80-0.93 (3H, m), 1.13-2.62 (30.7H, m), 2.70-2.92 (1H, m), 2.99-3.95 (0.3H, m), 4.70-5.14 (1H, m), 5.84-6.16 (1.2H, m), 6.44-6.66 (1H, m), 6.85-7.78 (8.8H, m).	—	—
47 *	-CO(CH ₂) ₁₂ CH ₃	¹ H-NMR (CDCl ₃) δppm : 0.79-0.95 (3H, m), 1.10-2.63 (34.7H, m), 2.71-2.93 (1H, m), 2.98-4.03 (0.3H, m), 4.72-5.13 (1H, m), 5.88-6.16 (1.2H, m), 6.47-6.67 (1H, m), 6.86-7.74 (8.8H, m).	—	—

* Referanseeksampler

Tabell 2 (forts.)

Eksempel	R ¹	NMR	MS	Salt
48 *	-CO(CH ₂) ₁₆ CH ₃	¹ H-NMR (CDCl ₃) δppm : 0.88 (3H, t, J = 6.6 Hz), 1.15-1.50 (28H, m), 1.60-1.95 (4H, m), 2.05-2.60 (9H, m), 2.75-2.95 (1H, m), 4.75-5.10 (1H, m), 5.85-6.10 (1H, m), 6.50-6.65 (1H, m), 6.85-7.05 (3H, m), 7.15-7.75 (8H, m).	714	—
49 *	-CO(CH ₂) ₁₈ CH ₃	¹ H-NMR (CDCl ₃) δppm : 0.88 (3H, t, J = 6.7 Hz), 1.15-1.50 (32H, m), 1.60-2.00 (4H, m), 2.05-2.60 (9H, m), 2.75-2.95 (1H, m), 4.70-5.10 (1H, m), 5.85-6.10 (1H, m), 6.45-6.65 (1H, m), 6.85-7.10 (3H, m), 7.15-7.75 (8H, m).	742	—
50 *	-COC ₃ H ₇	¹ H-NMR (CDCl ₃) δppm : 1.03 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.6-1.8 (4H, m), 2.0-2.5 (4H, m), 2.43 (3H, s), 2.45 (3H, s), 2.81 (1H, t, J = 11.6 Hz), 4.7-5.1 (1H, m), 5.9-6.1 (1H, m), 6.5-6.6 (1H, m), 6.9-7.9 (9H, m).	519	—
51 *	-CO(CH ₂) ₄ CH ₃	¹ H-NMR (CDCl ₃) δppm : 0.8-1.0 (3H, m), 1.2-1.4 (2H, m), 1.6-1.9 (4H, m), 2.1-2.6 (4H, m), 2.44 (3H, s), 2.46 (3H, s), 2.81 (1H, t, J = 11.5 Hz), 4.7-5.1 (1H, m), 5.8-6.1 (1H, m), 6.4-6.6 (1H, m), 6.9-7.7 (9H, m).	547	—
52 *	-CO(CH ₂) ₆ CH ₃	¹ H-NMR (CDCl ₃) δppm : 0.8-1.0 (3H, m), 1.2-1.5 (8H, m), 1.6-1.9 (4H, m), 2.0-2.5 (4H, m), 2.42 (3H, s), 2.44 (3H, s), 2.80 (1H, t, J = 11.5 Hz), 4.7-5.1 (1H, m), 5.9-6.1 (1H, m), 6.5-6.6 (1H, m), 6.9-8.0 (9H, m).	575	—
53 *	-COCH ₂ NHCOCH ₂ NHCO ₂ C(CH ₃) ₃	¹ H-NMR (CDCl ₃) δppm : 1.3-1.5 (9H, m), 1.7-1.9 (2H, m), 2.1-2.3 (2H, m), 2.4-2.6 (6H, m), 2.8-2.9 (1H, m), 3.6-4.3 (3H, m), 4.7-5.0 (1H, m), 5.1-5.3 (1H, m), 5.7-6.2 (2H, m), 6.5-8.0 (10H, m).	663	—

*Referanseeksempel

Tabell 2 (forts.)

Eksempel	R ¹	NMR	MS	Salt
54 *	$-\text{COCH}_2\text{NHCOCH}_2\text{NHCOCH}_2\text{NHCOCH}_2\text{NHCO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$	¹ H-NMR (CDCl ₃) δppm : 1.36 (9H, s), 1.7-2.0 (2H, m), 2.1-2.3 (2H, m), 2.4-2.6 (6H, m), 2.7-2.9 (1H, m), 3.8-4.4 (1H, m), 4.7-4.8 (1H, m), 4.9-5.3 (2H, m), 5.8-6.2 (2H, m), 6.5-8.2 (10H, m).	720	—
55 *	$-\text{COCH}_2\text{NHCOCH}_2\text{NH}_2$	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δppm : 1.6-2.2 (4H, m), 2.34 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.7-2.9 (1H, m), 3.6-3.8 (2H, m), 4.0-4.3 (2H, m), 4.6-4.8 (1H, m), 5.9-6.1 (1H, m), 6.6-7.8 (10H, m), 8.19 (3H, brs), 8.8-9.0 (1H, m), 10.27 (1H, s).	563	Hydroklorid
56 *	$-\text{COCH}_2\text{NHCOCH}_2\text{NH}_2$	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δppm : 1.6-2.2 (4H, m), 2.34 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.6-3.0 (1H, m), 3.2-3.3 (2H, m), 3.9-4.2 (2H, m), 4.5-4.9 (1H, m), 5.7-6.1 (1H, m), 6.6-7.8 (10H, m), 8.0-8.4 (1H, m), 10.22 (1H, s).	563	—
57 *	$-\text{COCH}_2\text{NHCOCH}_2\text{NH}_2$	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δppm : 1.6-2.2 (4H, m), 2.34 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.8-3.0 (1H, m), 3.2-4.2 (4H, m), 4.5-4.9 (1H, m), 5.8-6.0 (1H, m), 6.47 (2H, s), 6.6-7.8 (10H, m), 8.5-8.7 (1H, m), 10.24 (1H, s).	563	Fumarrat
58 *	$-\text{COCH}_2\text{NHCOCH}_2\text{NH}_2$	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δppm : 1.6-2.2 (4H, m), 2.30 (3H, s), 2.33 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.8-3.0 (1H, m), 3.4-3.8 (2H, m), 4.0-4.4 (2H, m), 4.6-4.9 (1H, m), 5.8-6.0 (1H, m), 6.6-7.8 (10H, m), 8.03 (3H, brs), 8.7-9.0 (1H, m), 10.25 (1H, s).	563	Metansulfonat
59 *	$-\text{COCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$	¹ H-NMR (CDCl ₃) δppm : 1.3-1.5 (9H, m), 1.6-1.9 (2H, m), 2.0-2.3 (2H, m), 2.4-2.6 (6H, m), 2.7-3.0 (4H, m), 3.9-4.3 (2H, m), 4.7-5.1 (1H, m), 5.9-6.2 (1H, m), 6.5-6.7 (1H, m), 6.8-7.8 (10H, m).	620	—
60 *	$-\text{COCH}_2\text{NHCOCH}_2\text{NHCOCH}_2\text{NH}_2$	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δppm : 1.5-2.2 (4H, m), 2.34 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.8-3.0 (1H, m), 3.5-3.7 (1H, m), 3.8-4.2 (6H, m), 4.6-4.9 (1H, m), 5.8-6.1 (1H, m), 6.4-7.8 (10H, m), 8.11 (3H, brs), 8.5-8.9 (2H, m).	620	Hydroklorid

*Referanseeksempel

Tabell 2 (forts.)

Referanseeks. R ¹	NMR	MS	Salt
61 * -COCH ₂ NHCH ₃	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ ppm: 1.7-2.2 (4H, m), 2.33 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.64 (3H, s), 2.7-2.9 (1H, m), 4.0-4.4 (2H, m), 4.5-4.7 (1H, m), 6.0-6.2 (1H, m), 6.6-7.8 (10H, m), 9.40 (2H, brs), 10.29 (1H, s).	520	Hydroklorid
62 -CO(CH ₂) ₂ CO ₂ C ₂ H ₅	¹ H-NMR (DMSO-d ₆ , 100°C) δ ppm: 1.18 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.75-2.10 (4H, m), 2.37 (6H, s), 2.60-2.70 (2H, m), 2.70-2.80 (2H, m), 3.15-3.50 (1H, m), 3.75-4.10 (1H, m), 4.09 (2H, q, J = 7.1 Hz), 5.90-6.00 (1H, m), 6.85-7.05 (2H, m), 7.10-7.25 (3H, m), 7.30-7.45 (4H, m), 7.55 (1H, s), 9.76 (1H, br).	577	—
63 -CO(CH ₂) ₄ CO ₂ H	¹ H-NMR (DMSO-d ₆ , 100°C) δ ppm: 1.50-1.70 (4H, m), 1.75-2.10 (4H, m), 2.20-2.35 (2H, m), 2.37 (6H, s), 2.40-2.50 (2H, m), 3.15-3.50 (1H, m), 3.70-4.15 (1H, m), 5.90-6.00 (1H, m), 6.80-7.05 (2H, m), 7.10-7.25 (3H, m), 7.25-7.40 (4H, m), 7.56 (1H, s), 9.76 (1H, br), 11.30 (1H, br).	577	—
64 -CO(CH ₂) ₃ CO ₂ CH ₃	¹ H-NMR (DMSO-d ₆ , 100°C) δ ppm: 1.70-2.15 (6H, m), 2.35-2.45 (2H, m), 2.37 (6H, s), 2.50-2.60 (2H, m), 3.10-3.55 (1H, m), 3.60 (3H, s), 3.75-4.15 (1H, m), 5.90-6.00 (1H, m), 6.85-7.05 (2H, m), 7.10-7.25 (3H, m), 7.25-7.45 (4H, m), 7.56 (1H, s), 9.77 (1H, br).	577	—
65 -CO(CH ₂) ₂ CO ₂ (CH ₂) ₃ OH	¹ H-NMR (DMSO-d ₆ , 100°C) δ ppm: 1.75-2.10 (4H, m), 2.37 (6H, s), 2.60-2.75 (4H, m), 3.10-3.50 (1H, m), 3.58 (2H, q, J = 5.4 Hz), 3.75-4.10 (1H, m), 4.08 (2H, t, J = 5.4 Hz), 4.24 (1H, t, J = 5.4 Hz), 5.90-6.00 (1H, m), 6.85-7.05 (2H, m), 7.10-7.45 (7H, m), 7.56 (1H, s), 9.76 (1H, br).	593	—

Tabell 2 (forts.)

Eksempel	R ¹	NMR	MS	Salt
66	-CO(CH ₂) ₂ CO ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	¹ H-NMR (DMSO-d ₆ , 100°C) δ ppm: 0.88 (6H, d, J = 6.7 Hz), 1.75-2.05 (5H, m), 2.37 (6H, s), 2.60-2.80 (4H, m), 3.15-3.55 (1H, m), 3.70-4.15 (1H, m), 3.85 (2H, d, J = 6.5 Hz), 5.90-6.00 (1H, m), 6.85-7.05 (2H, m), 7.10-7.25 (3H, m), 7.30-7.45 (4H, m), 7.55 (1H, s), 9.76 (1H, br).	605	—
67 *	-COCH ₂ N(CH ₃)CH ₂ CO ₂ C ₂ H ₅	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ ppm: 1.02-1.34 (3H, m), 1.43-3.72 (23H, m), 3.75-4.28 (2H, m), 4.69-5.19 (1H, m), 5.85-6.16 (1.2H, m), 6.47-6.68 (1H, m), 7.86-8.04 (8.8H, m).	633	—
68 *	-COC(CH ₃) ₂ OCOCCH ₃	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ ppm: 1.40-2.63 (19.6H, m), 2.68-2.93 (1H, m), 3.02-4.03 (0.4H, m), 4.71-5.13 (1H, m), 5.88-6.15 (1.2H, m), 6.45-6.68 (1H, m), 6.82-7.78 (8.8H, m).	576	—
69 *	-COCH ₃	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ ppm: 1.63-1.96 (2H, m), 2.03-2.36 (2H, m), 2.25 (3H, s), 2.39-2.69 (6.6H, m), 2.72-2.95 (1H, m), 3.09-3.89 (0.4H, m), 4.70-5.16 (1H, m), 5.84-6.18 (1.2H, m), 6.48-6.67 (1H, m), 6.83-7.76 (8.8H, m).	—	—
70 *	-COCH ₂ NHCOCH ₂ N(CH ₃) ₂	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ ppm: 1.6-2.2 (4H, m), 2.34 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.5-2.9 (6H, m), 3.9-4.1 (3H, m), 4.1-4.5 (2H, m), 4.5-4.9 (1H, m), 5.8-6.1 (1H, m), 6.6-8.0 (10H, m), 9.1-9.4 (1H, m), 10.11 (1H, brs), 10.28 (1H, s).	591	Hydroklorid
71 *	-COCH ₂ NHCOCH ₂ N(CH ₃)CO ₂ C(CH ₃) ₃	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ ppm: 1.47 (9H, s), 1.7-1.9 (2H, m), 2.0-2.3 (2H, m), 2.44 (3H, s), 2.45 (3H, s), 2.7-3.0 (1H, m), 2.96 (3H, s), 3.8-4.4 (4H, m), 4.7-5.1 (1H, m), 5.9-6.2 (1H, m), 6.5-7.6 (10H, m), 7.71 (1H, brs).	677	—

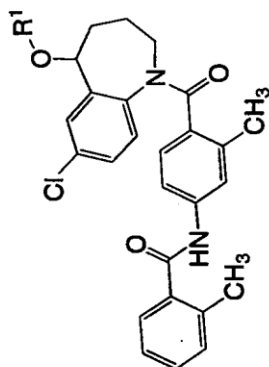
*Referanseeksempel

Tabell 2 (forts.)

Eksempel	R ¹	NMR	MS	Salt
72 *	$-\text{COCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{COCH}_2\text{NHCO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ ppm: 1.44 (9H, s), 1.7-1.9 (2H, m), 2.0-2.3 (2H, m), 2.44 (3H, s), 2.46 (3H, s), 2.7-3.1 (1H, m), 3.11 (3H, s), 3.9-4.4 (4H, m), 4.7-5.1 (1H, m), 5.3-5.6 (1H, m), 5.8-6.2 (1H, m), 6.5-7.5 (10H, m), 7.68 (1H, brs).	677	—
73 *	$-\text{COCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{COCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ ppm: 1.3-1.5 (9H, m), 1.5-1.9 (2H, m), 2.0-2.3 (2H, m), 2.44 (3H, s), 2.46 (3H, s), 2.7-3.1 (7H, m), 3.7-4.4 (4H, m), 4.7-5.1 (1H, m), 5.8-6.2 (1H, m), 6.4-6.6 (1H, m), 6.5-8.1 (10H, m).	691	—
74 *	$-\text{COCH}_2\text{NHCOCCH}_2\text{NHCH}_3$	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ ppm: 1.5-2.2 (4H, m), 2.34 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.56 (3H, s), 2.6-2.9 (1H, m), 3.7-3.9 (2H, m), 3.9-4.4 (2H, m), 4.5-4.9 (1H, m), 5.8-6.1 (1H, m), 6.6-7.8 (10H, m), 9.04 (2H, brs), 9.1-9.2 (1H, m), 10.28 (1H, s).	577	Hydroklorid
75 *	$-\text{COCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{COCH}_2\text{NH}_2$	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ ppm: 1.5-2.2 (4H, m), 2.34 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.6-3.0 (1H, m), 3.10 (3H, s), 3.6-4.1 (2H, m), 4.2-4.9 (3H, m), 5.8-6.1 (1H, m), 6.6-7.8 (10H, m), 8.27 (3H, brs), 10.29 (1H, s).	577	Hydroklorid
76 *	$-\text{COCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{COCH}_2\text{NHCH}_3$	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ ppm: 1.5-2.2 (4H, m), 2.34 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.53 (3H, d, J = 4.1 Hz), 2.7-3.0 (1H, m), 3.09 (3H, s), 3.9-4.5 (4H, m), 4.6-5.0 (1H, m), 5.8-6.1 (1H, m), 6.6-7.8 (10H, m), 9.01 (2H, brs), 10.28 (1H, s).	591	Hydroklorid

* Referanseeksampler

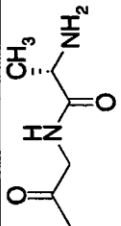
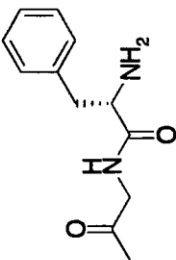
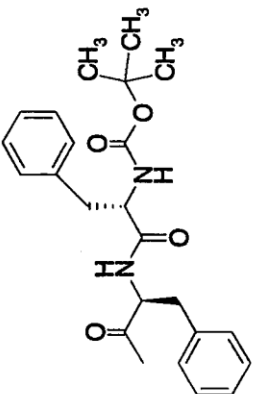
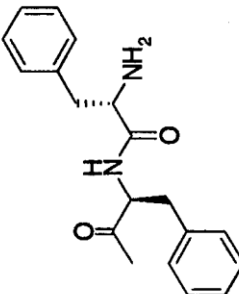
Tabell 2 (forts.)



Eksempel	R¹	NMR	MS	Salt
77 *		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ ppm : 1.6-2.2 (4H, m), 2.367 (3H, s), 2.374 (3H, s), 2.8-4.3 (2H, m), 2.7-3.0 (4H, m), 3.6-3.8 (4H, m), 4.3 (1H, br), 6.0-6.1 (1H, m), 6.8-7.1 (2H, m), 7.1-7.3 (3H, m), 7.3-7.5 (4H, m), 7.55 (1H, s), 9.8 (1H, br).	576	Hydroklorid
78 *		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ ppm : 1.44 (3H, d, J=7.1 Hz), 2.0-2.4 (4H, m), 2.37 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.8-4.3 (2H, m), 3.73 (3H, s), 3.9-4.0 (3H, m), 6.0-6.1 (1H, m), 6.8-7.1 (2H, m), 7.1-7.3 (3H, m), 7.3-7.5 (4H, m), 7.54 (1H, s), 9.86 (1H, br).	592	Hydroklorid
79 *		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ ppm : 1.2-1.6 (12H, m), 1.7-2.0 (2H, m), 2.1-2.3 (2H, m), 2.4-2.6 (6H, m), 2.7-2.9 (1H, m), 3.8-4.4 (1H, m), 4.7-4.8 (1H, m), 4.9-5.3 (2H, m), 5.8-6.2 (2H, m), 6.5-8.2 (10H, m).	677	—
80 *		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ ppm : 1.2-1.4 (9H, m), 1.7-1.9 (2H, m), 2.0-2.3 (2H, m), 2.5-2.6 (6H, m), 2.7-3.2 (3H, m), 3.7-4.5 (3H, m), 4.7-5.1 (1H, m), 5.8-6.1 (1H, m), 6.5-8.0 (15H, m).	753	—

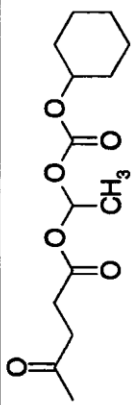
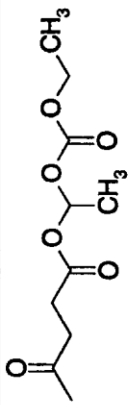
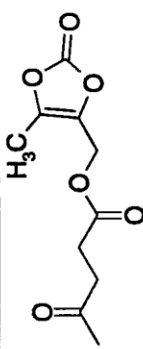
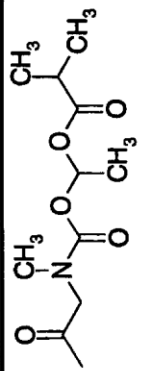
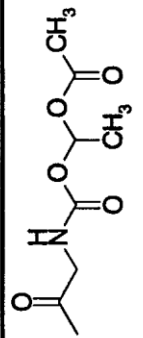
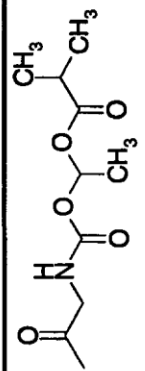
*Referanseeksempel

Tabell 2 (forts.)

Eksempel	R ¹	NMR	MS	Salt
81	*		577	Hydroklorid
82	*		653	Hydroklorid
83	*		843	—
84	*		743	Hydroklorid

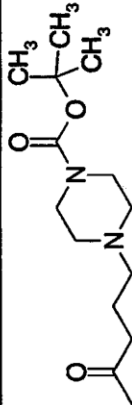
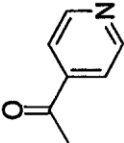
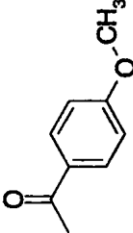
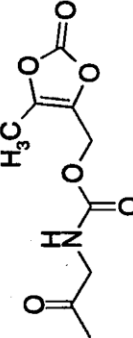
*Referanseeksampler

Tabell 2 (forts.)

Eksempel	R'	NMR	MS	Salt
85		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 100°C) δ ppm : 1.10-2.10 (17H, m), 2.37 (6H, s), 2.60-2.80 (4H, m), 3.15-3.50 (1H, m), 3.75-4.20 (1H, m), 4.45-4.65 (1H, m), 5.90-6.00 (1H, m), 6.55-6.70 (1H, m), 6.85-7.05 (2H, m), 7.10-7.45 (7H, m), 7.55 (1H, s), 9.76 (1H, br).	719	—
86		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 100°C) δ ppm : 1.21 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.44 (3H, d, J = 5.4 Hz), 1.75-2.10 (4H, m), 2.37 (6H, s), 2.60-2.80 (4H, m), 3.15-3.50 (1H, m), 3.60-4.10 (1H, m), 4.13 (2H, q, J = 7.1 Hz), 5.90-6.00 (1H, m), 6.64 (1H, q, J = 5.4 Hz), 6.85-7.05 (2H, m), 7.10-7.45 (7H, m), 7.55 (1H, s), 9.75 (1H, br).	665	—
87		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 100°C) δ ppm : 1.75-2.05 (4H, m), 2.11 (3H, s), 2.37 (6H, s), 2.65-2.85 (4H, m), 3.15-3.45 (1H, m), 3.75-4.05 (1H, m), 4.93 (2H, s), 5.90-6.00 (1H, m), 6.85-7.05 (2H, m), 7.10-7.25 (3H, m), 7.30-7.45 (4H, m), 7.55 (1H, s), 9.75 (1H, br).	661	—
88	* 	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 100°C) δ ppm : 1.06 (6H, d, J = 7.0 Hz), 1.35-1.45 (3H, m), 1.60-2.10 (4H, m), 2.37 (6H, s), 2.45-2.60 (1H, m), 2.95 (3H, s), 3.10-3.50 (1H, m), 3.75-4.15 (1H, m), 4.17 (2H, s), 5.95-6.05 (1H, m), 6.55-6.70 (1H, m), 6.85-7.05 (2H, m), 7.15-7.45 (7H, m), 7.56 (1H, s), 9.76 (1H, br).	678	—
89	* 	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) δ ppm : 1.40-2.65 (16H, m), 2.75-2.90 (1H, m), 3.80-4.25 (2H, m), 4.70-5.15 (1H, m), 5.20-5.40 (1H, m), 5.90-6.20 (1H, m), 6.50-8.05 (12H, m).	636	—
90	* 	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) δ ppm : 0.95-2.60 (20H, m), 2.75-2.90 (1H, m), 3.75-4.25 (2H, m), 4.70-5.15 (1H, m), 5.20-5.40 (1H, m), 5.90-6.15 (1H, m), 6.45-8.00 (12H, m).	664	—

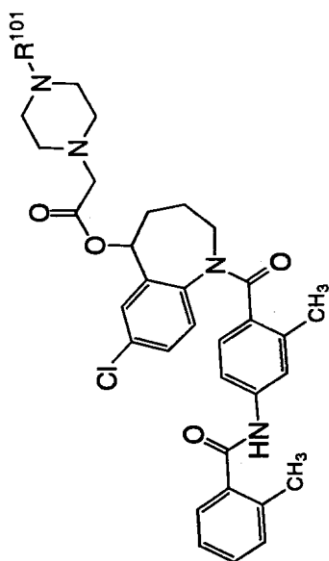
* Referanseeksampler

Tabell 2 (forts.)

Eksempel	R ¹	NMR	MS	Salt
91	*	 1H-NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.33-1.52 (9H, m), 1.58-3.88 (26H, m), 4.70-5.12 (1H, m), 5.88-6.18 (1.2H, m), 6.57-6.65 (1H, m), 6.82-7.82 (8.8H, m).	—	—
92	*	 1H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm : 1.8-2.1 (4H, m), 2.36 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.8-4.3 (2H, m), 6.2-6.3 (1H, m), 6.8-7.1 (2H, m), 7.1-7.5 (7H, m), 7.58 (1H, s), 7.93 (2H, d, J=5.8Hz), 8.82 (2H, d, J=5.8Hz), 9.82 (1H, br).	554	Hydroklorid
93	*	 1H-NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.77-2.00 (2H, m), 2.10-2.67 (6.6H, m), 2.78-3.00 (1H, m), 3.07-4.04 (3.4H, m), 4.75-5.24 (1H, m), 6.02-7.77 (12.6H, m), 7.97-8.24 (2.4H, m).	—	—
94	*	 1H-NMR (DMSO-d₆, 100°C) δ ppm : 1.70-2.15 (4H, m), 2.11 (3H, s), 2.37 (6H, s), 2.95-3.50 (1H, m), 3.60-4.25 (1H, m), 3.95 (2H, d, J = 6.1 Hz), 4.89 (2H, s), 5.90-6.05 (1H, m), 6.85-7.05 (2H, m), 7.10-7.45 (8H, m), 7.55 (1H, s), 9.80 (1H, br).	662	—

*Referanseeksempler

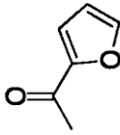
Tabell 2 (forts.)



Exempel	R ¹⁰¹	NMR	MS	Salt
95 *	-COCH ₃	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ ppm : 1.6-2.2 (7H, m), 2.37 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.8-4.3 (2H, m), 2.7-3.0 (4H, m), 3.4-3.7 (4H, m), 3.8 (2H, s), 5.3 (1H, br), 6.0-6.1 (1H, m), 6.8-7.1 (2H, m), 7.1-7.3 (3H, m), 7.3-7.5 (4H, m), 7.56 (1H, s), 9.8 (1H, br).	—	Hydroklorid
96 *	-COC ₃ H ₇	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ ppm : 0.90 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.4-1.6 (2H, m), 1.8-2.2 (4H, m), 2.33 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.7-3.0 (1H, m), 3.40 (8H, brs), 3.8-5.0 (5H, m), 5.9-6.2 (1H, m), 6.6-7.8 (10H, m), 10.28 (1H, s).	645	Hydroklorid
97 *	-COC ₆ H ₅	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ ppm : 1.5-2.3 (4H, m), 2.33 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.6-2.8 (1H, m), 3.62 (8H, brs), 3.8-4.9 (3H, m), 5.9-6.2 (1H, m), 6.6-7.8 (15H, m), 10.28 (1H, s).	679	Hydroklorid
98 *	-CO(CH ₂) ₁₄ CH ₃	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ ppm : 0.85 (3H, t, J = 6.4 Hz), 1.23 (24H, brs), 1.48 (2H, brs), 1.7-2.2 (4H, m), 2.34 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.7-2.9 (1H, m), 3.40 (8H, brs), 3.6-5.0 (5H, m), 5.9-6.2 (1H, m), 6.6-7.8 (10H, m), 10.30 (1H, s).	813	Hydroklorid

*Referanseeksampler

Tabell 2 (forts.)

Eksempel	R ¹⁰¹	NMR	MS	Salt
99	* -CO(CH ₂) ₂ CO ₂ H	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ ppm : 1.6-1.9 (4H, m), 2.1-2.3 (2H, m), 2.4-2.9 (10H, m), 3.2-3.8 (9H, m), 4.7-5.1 (1H, m), 5.9-6.2 (2H, m), 6.5-6.7 (1H, m), 6.8-8.0 (10H, m).	675	Hydroklorid
100	* -CO(CH ₂) ₂ CO ₂ C ₂ H ₅	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ ppm : 1.17 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.6-2.2 (4H, m), 2.33 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.5-2.9 (4H, m), 3.39 (8H, brs), 4.0-5.0 (4H, m), 4.03 (2H, q, J = 7.1 Hz), 5.9-6.2 (1H, m), 6.6-7.8 (10H, m), 10.28 (1H, s), 10.8 (1H, brs).	703	Hydroklorid
101	* -CO(CH ₂) ₃ CO ₂ C ₂ H ₅	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ ppm : 1.18 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.6-2.3 (6H, m), 2.33 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.7-3.0 (4H, m), 3.42 (8H, brs), 4.0-4.9 (4H, m), 4.05 (2H, q, J = 7.1 Hz), 5.9-6.2 (1H, m), 6.6-7.8 (10H, m), 10.20 (1H, s), 11.0 (1H, brs).	717	Hydroklorid
102	* -CO(CH ₂) ₂ CO ₂ CH ₃	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ ppm : 1.6-2.2 (4H, m), 2.33 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.5-3.0 (4H, m), 3.36 (8H, brs), 3.56 (3H, s), 4.0-5.0 (4H, m), 5.9-6.2 (1H, m), 6.6-7.8 (10H, m), 10.27 (1H, s).	689	Hydroklorid
103	* 	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ ppm : 1.67-1.93 (2H, m), 2.03-2.32 (2H, m), 2.38-2.94 (11H, m), 3.16-4.12 (7H, m), 4.75-5.14 (1H, m), 5.92-7.68 (14H, m).	669	—
104	* -(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ OH	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ ppm : 1.02-1.34 (3H, m), 1.43-3.72 (23H, m), 3.75-4.28 (2H, m), 4.69-5.19 (1H, m), 5.85-6.16 (1.2H, m), 6.47-6.68 (1H, m), 7.86-8.04 (8.8H, m).	633	—

* Referanseeksampler

Forsøkseksempel 1

Forbindelsene oppnådd i eksempler 1, 50 og 52 ble anvendt som forsøksforbindelser.

- 5 Hver forsøksforbindelse (eksempler 1, 50 og 52) ekvivalent med 10 mg tolvaptan og hypromellose (125 mg) ble suspendert i 25 ml vann for injeksjon i en porselensmorter, for derved å oppnå en suspensjon som var ekvivalent med 0,4 mg av tolvaptan per ml suspensjon.
- 10 Et forstøvningstørket tolvaptanpulver ekvivalent med 60 mg tolvaptan, som var fremstilt på en tilsvarende måte som eksempel 3 i japansk ikke-gransket patent-publikasjon nr 1999-21241, ble suspendert i 50 ml vann for injeksjon i en porselensmorter. Denne suspensjon ble fortynnet tre ganger med vann for injeksjon, med fremstilling av en suspensjon av forstøvningstørket pulver ekvivalent med 0,4 mg
- 15 tolvaptan per ml suspensjon.

- De etterfølgende forsøk ble gjennomført for å undersøke orale absorpsjonstrekk for hver suspensjon. Hannrotter (kroppsvekt: omtrent 180 g) som var blitt fratatt fôr i omtrent 18 timer ble anvendt som forsøksdyr. De ovennevnte suspensjoner ble hver
- 20 administrert ved tvungen oral administrering ved å anvende en sonde for oral administrering i en dose på 2,5 ml/kg kroppsvekt, som ga 1 mg tolvaptan per kg kroppsvekt. Blodprøver ble samlet fra jugularvenen under lett dietyler anestesi på tidspunktet 0,5 time, 1 time, 2 timer, 4 timer, 6 timer og 8 timer etter dosering. Serumkonsentrasjonene av tolvaptan (ng/ml) ble bestemt ved å anvende UPLC-
- 25 MS/MS (Waters).

De gjennomsnittlige farmakokinetikkparameterne ble beregnet fra resultatene. Resultatene er vist i den etterfølgende tabell.

30 Tabell 3

Testforbindelse	AUC ₀₀ (ng · t/ml)	C _{maks} (ng/ml)	T _{maks} (t)	MRT ₀₀ (t)
Tolvaptan	80,9 ± 28,5	26,4 ± 12,9	1,50 ± 0,58	2,95 ± 0,35
Eksempel 1	96,1 ± 18,1	16,2 ± 4,8	2,00 ± 0,00	4,45 ± 0,64
Eksempel 50	117,0 ± 26,1	21,6 ± 3,0	2,00 ± 0,00	4,78 ± 0,40
Eksempel 52	78,8 ± 41,7	11,6 ± 11,1	2,67 ± 1,15	9,10 ± 7,98

Gjennomsnitt ± S.D. (n=3 eller 4)

Tabell 3 viser at, når administrert in vivo, indikerer testforbindelsene mindre C_{maks} enn tolvaptan og de maksimale legemiddelkonsentrasjonstider (T_{maks}) for testforbindelsene er utsatt sammenlignet med tolvaptan. Følgelig har testforbindelsene forlengede effekter.

Forsøkseksempel 2

Forbindelsen oppnådd i referanseeksempel 74 ble anvendt som testforbindelse.

Testforbindelsen (eksempel 1) ekvivalent til 10 mg av tolvaptan og hydroksypropylcellulose (5 mg) ble oppløst i 25 ml vann for injeksjon i en porselensmørtel, for der-ved å oppnå en oppløsning som er ekvivalent med 0,4 mg av tolvaptan per ml.

Et forstøvningstørket tolvaptanpulver som er ekvivalent med 10 mg tolvaptan ble suspendert i 25 ml vann for injeksjon i en porselensmørtel for å oppnå en suspensjon av forstøvningstørket pulver ekvivalent med 0,4 mg av tolvaptan per ml suspensjon.

De etterfølgende forsøk ble gjennomført for å undersøke orale absorpsjonstrekk for hver suspensjon og oppløsning. Hannrotter (kroppsvekt: omtrent 160 g) som hadde fastet i omtrent 18 timer ble anvendt som forsøksdyr. Den ovennevnte suspensjon eller oppløsning ble hver administrert ved tvungen oral administrering ved å anvende en sonde for oral administrering i en dose på 2,5 ml/kg kroppsvekt, som ga 1 mg tolvaptan per kg kroppsvekt. Blodprøver ble samlet fra jugularvenen under lett dietyl-eter anestesi på tidspunktet 0,5 time, 1 time, 2 timer, 3 timer, 4 timer, 6 timer, 8 timer og 10 timer etter dosering. Serumkonsentrasjoner for tolvaptan (ng/ml) ble bestemt ved å anvende UPLC-MS/MS (Waters).

Gjennomsnittlige farmakokinetikkparametere ble beregnet ut fra resultatene.

Resultatene er vist i den etterfølgende tabell.

Tabell 4

Testforbindelse	$AUC_{0\infty}$ (ng · t/ml)	C_{maks} (ng/ml)	T_{maks} (t)	$MRT_{0\infty}$ (t)
Tolvaptan	92,4 ± 27,0	26,9 ± 11,6	1,00 ± 0,00	2,96 ± 0,47
Eksempel 74*	79,0 ± 15,6	14,8 ± 6,4	4,00 ± 1,41	5,22 ± 0,51

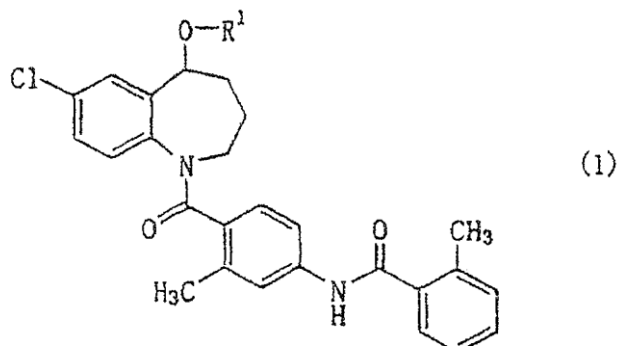
Gjennomsnitt ± S.D. (n= 4)

*Referanse

Tabell 4 viser at, når administrert in vivo, er den maksimale legemiddelkonsentrasjonstid (T_{maks}) for testforbindelsen forsinket sammenlignet med tolvaptan, og at den gjennomsnittlige residenstiden (MRT) for testforbindelsen er lengre enn den for tolvaptan. Følgelig har testforbindelsen forlenget effekt.

PATENTKRAV

1. Benzazepinforbindelse representert ved den generelle formel (1)



- 5 hvor R¹ er en gruppe av (1-1):

(1-1) en CO-(CH₂)_n-COR²-gruppe hvor n er et helt tall fra 1 til 4, R² er (2-1) en hydroksygruppe; (2-2) en C₁₋₆-alkoksygruppe eventuelt substituert med en hydroksygruppe, en C₂₋₆-alkanoylgruppe, en C₂₋₆-alkanoyloksygruppe, en lavere alkoksykarbonyloksygruppe hvor alkoksydelen er en rettkjedet eller forgrenet C₁₋₆-alkoksygruppe, en cycloalkyloksykarbonyloksygruppe, eller 5-metyl-2-okso-1,3-dioksol-4-yl; eller (2-3) en aminogruppe som eventuelt er substituert med en hydroksy-C₁₋₆-alkylgruppe, eller et salt derav.

- 15 2. Forbindelse ifølge krav 1, hvor, i formel (1), R¹ er en CO-(CH₂)_n-COOH-gruppe hvor n er et helt tall fra 1 til 4, eller et salt derav.

15

3. Farmasøytisk preparat som omfatter benzazepinforbindelsen ifølge krav 1 eller et farmasøytisk aksepterbart salt derav og et farmakologisk aksepterbart fortynningsmiddel og/eller bærer.

- 20 4. Farmasøytisk preparat ifølge krav 3 som anvendes som en vasodilator, hypotensivt legemiddel, akvaretisk middel eller plateaggregeringsinhibitor.