



NORGE

(12) PATENT

(19) NO

(11) 323142

(13) B1

(51) Int Cl.

C07D 277/46 (2006.01)

A61K 31/426 (2006.01)

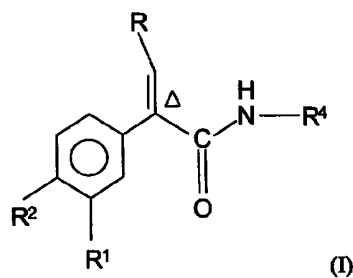
A61P 3/10 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20022863	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2000.12.12 PCT/EP00/12612
(22)	Inng.dag	2002.06.14	(85)	Videreføringsdag	2002.06.14
(24)	Løpedag	2000.12.12	(30)	Prioritet	1999.12.15, US, 170783
(41)	Alm.tilgj	2002.06.14			
(45)	Meddelt	2007.01.08			
(73)	Innehaver	F Hoffmann-La Roche AG , Grenzacherstrasse 124, 4070 BASEL, CH			
(72)	Oppfinner	Achyutharao Sidduri, 22 Washington Court, Livingston, NJ 07039, US Wendy Lea Corbett, 1210 Stanton-Lebanon Road, NJ08833 LEBANON, US Ramakanth Sarabu, 73 Forest Road, Cedar Grove, NJ 07009, US			
(74)	Fullmektig	Bryn Aarflot AS , Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, NO			

(54)	Benevnelse	Trans-olefiniske glycolkinase aktivatorer, anvendelse av disse som medikament, farmasøytiske preparater inneholdende slike, anvendelse av disse for fremstilling av medikament for behandling eller forebygging av type II diabetes samt fremgangsmåte for fremstilling av disse.			
(56)	Anførte publikasjoner	Ingen			

- (57) Sammendrag
- 2,3-di-substituerte trans-olefiniske N-heteroaromatiske eller urido-propionamider med formel (I) hvor nevnte substituent i 2-stilling er en substituert fenylgruppe og i 3-stilling er en cykloalkylring, hvilke nevnte propionamider er glukokinase-aktivatorer som øker insulinsekresjon ved behandling av type II diabetes.



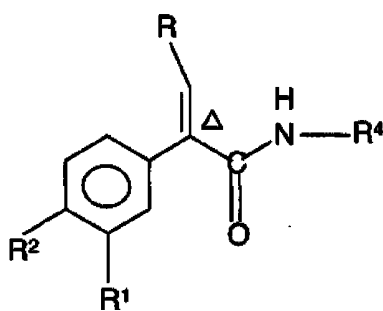
Glukokinase (GK) er én av fire heksokinaser som er funnet hos pattedyr [Colowick, S.P., i *The Enzymes*, Vol. 9 (P. Boyer, ed.) Academic Press, New York, NY, sidene 1-48, 1973]. Heksokinasene katalyserer det første trinn i metabolismen av glukose, dvs. omdannelsen av glukose til glukose-6-fosfat. Glukokinase har en begrenset cellulær
 5 fordeling og finnes hovedsakelig i pankreas- β -celler og lever-parenchymale celler. I tillegg er GK et hastighets-kontrollerende enzym for glukose-metabolisme i disse to celletyper som er kjent for å spille kritiske roller i glukose-homeostase i hele legemet [Chipkin, S.R., Kelly, K.L. og Ruderman, N.B. i *Joslin's Diabetes* (C.R. Khan og G.C. Wier, eds.), Lea og Febiger, Philadelphia, PA, pages 97-115, 1994]. Konsentrasjonen av
 10 glukose ved hvilken GK viser halv-maksimal aktivitet, er omtrent 8 mM. De andre tre heksokinaser blir mettet med glukose ved meget lavere konsentrasjoner (<1 mM). Derfor stiger fluksen av glukose gjennom GK-banen ettersom konsentrasjonen av glukose i blodet øker fra fastende (5 mM) til postprandiale ($\approx$ 10-15 mM) nivåer etter et karbohydrat-holdig måltid [Printz, R.G., Magnuson, M.A. og Granner, D.K. i *Ann. Rev. Nutrition* Vol. 13
 15 (R.E. Olson, D.M. Bier og D.B. McCormick, eds.), Annual Survey, Inc., Palo Alto, CA, sidene 463-496, 1993]. Disse funn bidro for over et tiår siden til den hypotese at GK virker som en glukose-sensor i β -celler og hepatocytter (Meglasson, M.D. og Matschinsky, F.M. *Amer. J. Physiol.* 246, E1-E13, 1984). I de senere år har undersøkelser i transgene dyr bekreftet at GK faktisk spiller en kritisk rolle ved glukose-homeostase i hele legemet. Dyr
 20 som ikke uttrykker GK dør i løpet av noen dager etter fødselen med alvorlig diabetes, mens dyr som overuttrykker GK har forbedret glukosetoleranse (Grupe, A., Hultgren, B., Ryan, A. et al., *Cell* 83, 69-78, 1995; Ferrie, T., Riu, E., Bosch, F. et al., *FASEB J.*, 10, 1213-1218, 1996). En økning i glukose-eksponering blir koblet gjennom GK i β -celler til øket insulinsekresjon og i hepatocytter til øket glykogen-avsetning og kanskje redusert glukose-
 25 produksjon.

Observasjonen at type II voksen-diabetes hos unge (MODY-2) er forårsaket av tap av funksjonsmutasjoner i GK-genet, tyder på at GK også fungerer som en glukose-sensor hos mennesker (Liang, Y., Kesavan, P., Wang, L. et al., *Biochem. J.* 309, 167-173, 1995). Ytterligere bevis som spiller en viktig rolle for GK i reguleringen av glukose-metabolisme
 30 hos mennesker, ble frembrakt ved identifikasjon av pasienter som uttrykker en mutant form av GK med øket enzymatisk aktivitet. Disse pasienter viser en faste-hypoglykemi forbundet med et feilaktig forhøyet nivå av plasma-insulin (Glaser, B., Kesavan, P., Heyman, M. et al., *New England J. Med.* 338, 226-230, 1998). Mens mutasjoner av GK-

genet ikke er funnet hos hoveddelen av pasienter med type II diabetes, vil forbindelser som aktiverer GK og derved øker antagonisme av GK-sensorsystemet fortsatt være anvendelige ved behandling av hyperglykemien som er karakteristisk for alle type II diabetes.

Glukokinas-aktivatorer vil øke fluksen av glukose-metabolisme i β -celler og hepatocytter, 5 hvilken vil være koblet til økning av insulinsekresjon. Slike midler ville være anvendelige for behandling av type II diabetes.

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer en forbindelse, omfattende et amid med formelen:



10 hvor R^1 og R^2 uavhengig er hydrogen, halogen, amino, nitro, perfluor-lavere-alkyl, lavere-alkyltio, perfluor-lavere-alkyltio, lavere-alkylsulfonfyl, perfluor-lavere-alkylsulfonfyl, lavere-alkylsulfonfylmetyl eller lavere-alkylsulfonfyl;

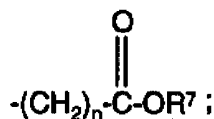
R er $-(CH_2)_m-R_3$ eller lavere-alkyl inneholdende fra 2 til 4 karbonatomer;

R^3 er sykloalkyl som har fra 3 til 8 karbonatomer;

15 R^4 er $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{NHR}^7 \end{array}$

eller en usubstituert eller en mono-substituert fem- eller seks-leddet heteroaromatisk ring forbundet med et ringkarbonatom til amingruppen som er vist, hvilken fem- eller seks-leddete heteroaromatiske ring inneholder fra 1 til 2 heteroatomer valgt fra gruppen bestående av svovel eller nitrogen, idet ett heteroatom er nitrogen som sitter i nabostilling

20 til det forbindende ringkarbonatom; idet nevnte mono-substituerte heteroaromatiske ring er monosubstituert i en stilling på et ringkarbonatom, som ikke er i nabostilling til nevnte forbindende karbonatom, med en substituent valgt fra gruppen bestående av halogen eller



m er 0 eller 1;

25 n er 0, 1, 2, 3 eller 4;

R^7 er hydrogen eller lavere-alkyl; og

Δ betyr en trans-konfigurasjon over dobbeltbindingen; og

lavere alkyl" betyr både rettkjededede og forgrenede alkylgrupper med fra 1 til 7 karbonatomer;

5 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

Forbindelsene med formel I er anvendelige glukokinas-aktivatorer for økende insulinsekresjon ved behandling av type II diabetes.

I henhold til foreliggende oppfinnelse er det funnet at forbindelsene med formel I som har trans-konfigurasjon over dobbeltbindingen, har denne glukokinas-aktivitet. På
10 den annen side har forbindelsene med formel I som har en cis-konfigurasjon over dobbeltbindingen ikke denne glukokinas-aktivitet.

Når betegnelsen "cis" er anvendt i denne søknaden, betyr det at de to største substituenten tilknyttet over dobbeltbindingen sitter på samme side av dobbeltbindingen. Betegnelsen "trans" slik den er anvendt i denne søknaden, angir at de største substituenten
15 tilknyttet over dobbeltbindingen sitter på motsatte sider av dobbeltbindingen og har "E"-konfigurasjon.

Foreliggende oppfinnelse angår også de ovenfor nevnte forbindelser for anvendelse som et medikament. Foreliggende oppfinnelse angår også et farmasøytisk preparat omfattende en forbindelse med formel I og en farmasøytisk akseptabel bærer og/eller
20 tilsetningsmiddel.

Videre angår foreliggende oppfinnelse anvendelse av slike forbindelser for fremstilling av medikamenter for behandling av type II diabetes.

Foreliggende oppfinnelse angår også fremgangsmåter for fremstilling av forbindelsene med formel I.

25 Som anvendt gjennom hele denne søknaden omfatter betegnelsen "lavere-alkyl" både lineære og forgrenede alkylgrupper som har fra 1 til 7 karbonatomer, så som metyl, etyl, propyl, isopropyl, fortrinnsvis metyl og etyl, mest foretrukket metyl. Som anvendt her angir betegnelsen "halogen eller halogen", hvis ikke annet er angitt, alle fire halogenatomer, dvs. fluor, klor, brom og jod. Som anvendt her betyr "perfluor-lavere-alkyl"
30 hvilken som helst lavere-alkylgruppe hvor alle hydrogenene i lavere-alkylgruppen er substituert eller erstattet med fluor. Blant de foretrukne perfluor-lavere-alkylgrupper er trifluormetyl, pentafluoretyl, heptafluorpropyl, etc., mest foretrukket er trifluormetyl.

Som anvendt her betyr betegnelsen "aryl" mononukleære aromatiske hydrokarbon-grupper så som fenyl, tolyl, etc. som kan være usubstituerte eller substituerte i én eller flere

stillinger med halogen, nitro, lavere-alkyl- eller lavere-alkoksy-substituenten og polynukleær arylgrupper, så som naftyl, antryl og fenantryl, som kan være usubstituerte eller substituerte med én eller flere av ovennevnte grupper. Foretrukne arylgrupper er de substituerte og usubstituerte mononukleære arylgrupper, spesielt fenyl. Som anvendt her
 5 omfatter betegnelsen "lavere-alkoksy" både lineære og forgrenete alkoksygrupper som har fra 1 til 7 karbonatomer, så som metoksy, etoksy, propoksy, isopropoksy, fortrinnsvis metoksy og etoksy. Betegnelsen "arylalkyl" betyr en alkylgruppe, fortrinnsvis lavere-alkyl, hvor ett av hydrogenatomene kan være erstattet med en arylgruppe. Eksempler på arylalkylgrupper er benzyl, 2-fenyletyl, 3-fenylpropyl, 4-klorbenzyl, 4-metoksybenzyl og
 10 lignende.

Som anvendt her betyr betegnelsen "lavere-alkansyre" lavere-alkansyrer inneholdende fra 2 til 7 karbonatomer så som propionsyre, eddiksyre og lignende. Betegnelsen "lavere-alkanoyl" betyr monovalente alkanoylgrupper som har fra 2 til 7 karbonatomer så som propionoyl, acetyl og lignende. Betegnelsen "aromatsyrer" betyr
 15 arylalkansyrer, hvor aryl er som definert ovenfor, og alkansyrer inneholder fra 1 til 6 karbonatomer. Betegnelsen "aroyl" betyr aromatsyrer hvor aryl er som definert ovenfor, idet et hydrogen er erstattet med COOH-gruppen. Blant de foretrukne aroylgrupper er benzoyl.

Under reaksjonen vil de forskjellige funksjonelle grupper så som den frie
 20 karboksylsyre eller hydroksylgruppene være beskyttet gjennom konvensjonelle hydrolyserbare ester- eller eter-beskyttelsesgrupper. Som anvendt her angir betegnelsen "hydrolyserbare ester- eller eter-beskyttelsesgrupper" hvilken som helst ester eller eter konvensjonelt anvendt for beskyttelse av karboksylsyrer eller alkoholer som kan hydrolyseres, hvilket gir den respektive hydroksyl- eller karboksylgruppe. Eksempler på
 25 estergrupper anvendelige for formålet er de hvor acylgruppene er avledet fra en lavere-alkansyre, aryl-lavere-alkansyre eller lavere-alkandikarboksylsyre. Blant de aktiverte syrer som kan anvendes for å danne slike grupper, er syreanhydrid, syrehalogenider, fortrinnsvis syreklorider eller syrebromider avledet fra aryl- eller lavere-alkansyrer. Eksempler på anhydrid er anhydrid avledet fra monokarboksylsyrer så som eddiksyre-
 30 anhydrid, benzosyreanhydrid og lavere-alkandikarboksylsyreanhydrid, f.eks. ravsyreanhydrid så vel som klorformiat f.eks. triklor, idet etylklorformiat er foretrukket. Egnede eterbeskyttelsesgrupper for alkoholer er for eksempel tetrahydropyranyleterer så som 4-metoksy-5,6-dihydroksey-2H-pyranyleterer. Andre er aroylmetyleterer så som benzyl-,

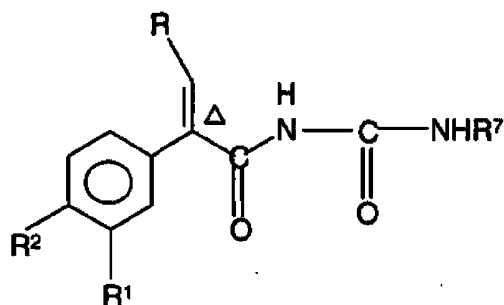
benzhydryl- eller trityletere eller α -lavere-alkoksy lavere-alkyletere, for eksempel metoksymetyl- eller allyletere eller alkylsilyletere så som trimetylsilyletere.

Betegnelsen "aminobeskyttelsesgruppe" angir hvilken som helst konvensjonell aminobeskyttelsesgruppe som kan spaltes, hvilket gir den frie aminogruppe. De foretrukne beskyttelsesgrupper er de konvensjonelle aminobeskyttelsesgrupper som anvendes i peptidsyntese. Spesielt foretrukne er de aminobeskyttelsesgrupper som er spaltbare under svakt sure betingelser fra ca. pH 2,0 til 3. Spesielt foretrukne er aminobeskyttelsesgrupper så som t-butoksykarbonylkarbammat, benzyloksykarbonylkarbammat, 9-fluorenylmetylkarbammat.

Den heteroaromatiske ring definert ved R^4 kan være en usubstituert eller mono-substituert fem- eller seks-leddet heteroaromatisk ring som har fra 1 til 2 heteroatomer valgt fra gruppen bestående av nitrogen eller svovel og forbundet med et ringkarbon til aminet i amidgruppen som er vist. Den heteroaromatiske ring inneholder et første nitrogenheteroatom i nabostilling til det forbindende ringkarbonatom, og hvis slike er til stede, kan de andre heteroatomer være svovel eller nitrogen. Blant de foretrukne heteroaromatiske ringer er pyridinyl, pyrimidinyl og tiazolyl, mest foretrukket er pyridinyl og tiazolyl. Disse heteroaromatiske ringer som utgjør R^4 er forbundet via et ringkarbonatom til amidgruppen under dannelse av amidene med formel I. Ringkarbonatomet i den heteroaromatiske ring som er forbundet via amidbindingen under dannelse av forbindelsen med formel I, kan ikke inneholde noen som helst substituent. Når R^4 er en usubstituert eller mono-substituert fem- eller seks-leddet heteroaromatisk ring, er de foretrukne ringer slike som inneholder et nitrogen-heteroatom i nabostilling til det forbindende ringkarbonet og et andre heteroatom i nabostilling til det forbindende ringkarbon eller i nabostilling til nevnte første heteroatom.

Betegnelsen "farmasøytisk akseptable salter" som anvendt her omfatter hvilket som helst salt med både uorganiske eller organiske farmasøytisk akseptable syrer så som saltsyre, bromhydrogensyre, salpetersyre, svovelsyre, fosforsyre, sitronsyre, maursyre, maleinsyre, eddiksyre, ravsyre, vinsyre, metansulfonsyre, para-toluensulfonsyre og lignende. Betegnelsen "farmasøytisk akseptable salter" omfatter også hvilke som helst farmasøytisk akseptable basesalter så som aminsalter, trialkylaminsalter og lignende. Slike salter kan dannes helt lett av fagfolk på området ved anvendelse av standard- teknikker.

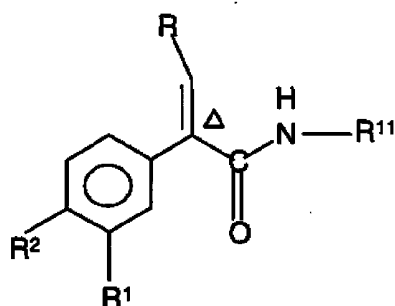
Forbindelsen med formel I ifølge foreliggende oppfinnelse utgjør to foretrukne typer, dvs. forbindelsene med formel



I-A

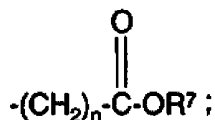
hvor Δ , R, R¹ og R² og R⁷ er som ovenfor;

og forbindelsene med formelen



I-B

- 5 hvor R, R², R¹ og Δ er som ovenfor; og
 R¹¹ er en usubstituert eller en mono-substituert fem- eller seks-leddet
 heteroaromatisk ring forbundet med et ringkarbonatom til amingruppen vist,
 hvilken fem- eller seks-leddete heteroaromatiske ring inneholder fra 1 til 2
 heteroatomer valgt fra gruppen bestående av svovel eller nitrogen, idet ett
 10 heteroatom er nitrogen som sitter i nabostilling til det forbindende ringkarbonatom;
 og nevnte mono-substituerte heteroaromatiske ring er monosubstituert i en stilling
 på et annet ringkarbonatom enn i nabostilling til nevnte forbindende karbonatom
 med en substituent valgt fra gruppen bestående av halogen eller



- 15 n er 0, 1, 2, 3 eller 4; og
 R⁷ er hydrogen eller lavere-alkyl.

I henhold til én foretrukket utførelsesform av forbindelsen med formel I kan R være lavere-alkyl inneholdende fra 2 til 4 karbonatomer. I en annen foretrukket utførelsesform

kan R være $-(CH_2)_m-R^3$ hvor R^3 og m er som definert ovenfor. Foretrukne heterocykliske rester R^3 er cyklopentyl, cykloheksyl, cykloheptyl og cyklooktyl, mer foretrukket er cyklopentyl, cykloheksyl og cykloheptyl. I én foretrukket utførelsesform er R^3 cyklopentyl, i en annen foretrukket utførelsesform er R^3 cykloheksyl. I en foretrukket utførelsesform er m 1, i en annen foretrukket utførelsesform er m 0. Foretrukne heteroaromatiske ringer R^{11} i henhold til foreliggende oppfinnelse er usubstituert eller mono-substituert pyridinyl eller tiazolyl. I én foretrukket utførelsesform er den heteroaromatiske ring R^{11} usubstituert eller mono-substituert pyridinyl, i en annen foretrukket utførelsesform er den heteroaromatiske ring R^{11} usubstituert eller mono-substituert tiazolyl. I henhold til ytterligere foretrukne utførelsesformer er den heteroaromatiske ring R^{11} enten usubstituert, mono-substituert med halogen eller mono-substituert med $-(CH_2)_n-C(O)-OR^7$, hvor n og R^7 er som definert ovenfor. Foretrukne substituenten R^1 og R^2 er uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, halogen, nitro, perfluor-lavere-alkyl, lavere-alkylsulfonyl og lavere-alkylsulfonylmetyl. I en foretrukket utførelsesform er én av R^1 og R^2 halogen, lavere-alkylsulfonyl eller lavere-alkylsulfonylmetyl, og de andre er hydrogen, halogen, nitro eller perfluor-lavere-alkyl. I en mer foretrukket utførelsesform er én av R^1 og R^2 lavere-alkylsulfonyl, og den andre er hydrogen, halogen, nitro eller perfluor-lavere-alkyl. Foretrukket er resten R^7 lavere-alkyl.

I henhold til én utførelsesform av forbindelsen med formel I-A kan R (dvs. R^3 i formel I) være en cykloalkylgruppe som inneholder fra 3 til 8 karbonatomer, fortrinnsvis cykloheksyl (forbindelse I-A1). Blant de forskjellige utførelsesformer av cykloheksyl-amidene i forbindelsen I-A1 inngår de forbindelser hvor én av R^1 og R^2 er hydrogen, halogen, lavere-alkylsulfonyl eller perfluor-lavere-alkyl, og de andre av nevnte R^1 og R^2 er halogen, lavere-alkylsulfonyl eller perfluor-lavere-alkyl og spesielt de forbindelser hvori én av R^1 og R^2 er hydrogen eller lavere-alkylsulfonyl eller perfluor-lavere-alkylsulfonyl, og de andre er lavere-alkylsulfonyl eller perfluor-lavere-alkyl. En annen utførelsesform av forbindelsen med formel I-A er de forbindelser hvor R er en lavere-alkylgruppe inneholdende fra 2 til 4 karbonatomer (forbindelsene med formel I-A2). Blant utførelsesformene av forbindelsene med formel I-A2 er de forbindelser hvor én av R^1 og R^2 er hydrogen, halogen, lavere-alkylsulfonyl eller perfluor-lavere-alkyl, og de andre av nevnte R^1 og R^2 er halogen, lavere-alkylsulfonyl eller perfluor-lavere-alkyl.

En utførelsesform av forbindelsen med formel I-B er de forbindelser hvor R^{11} er en usubstituert eller mono-substituert tiazol-ring. Når R^{11} er en usubstituert tiazol-ring, kan R være en lavere-alkylgruppe inneholdende fra 2 til 4 karbonatomer. (forbindelse I-B1)

Blant utførelsesformene av forbindelsene med formel I-B1 er de forbindelser hvor én av R^1 eller R^2 er hydrogen, lavere-alkylsulfonyl, lavere-alkylsulfonylmetyl, perfluor-lavere-alkyl, halogen, nitro, og de andre av nevnte R^1 eller R^2 er lavere-alkylsulfonyl, lavere-alkylsulfonylmetyl, perfluor-lavere-alkyl, halogen eller nitro og fortrinnsvis de forbindelser med formel IB-1 hvor én av R^1 og R^2 er hydrogen, lavere-alkylsulfonyl, og den andre av nevnte R^1 og R^2 er lavere-alkylsulfonyl.

En utførelsesform av forbindelsen med formel I-B er de forbindelser hvor R (dvs. R^3 i formel I) er sykloalkyl som har fra 3-8 karbonatomer (forbindelse IB-2).

Blant utførelsesformene av forbindelser med formel I-B2 er de forbindelser hvor sykloalkylgruppen er syklopentyl (IB-2a). Utførelsesformen av forbindelser I-B2(a) er de forbindelser med formel IB-2(a) hvor R^{11} er en usubstituert tiazol-ring (forbindelser IB-2a(1)). Blant utførelsesformene av forbindelsen IB-2a(1) er de forbindelser hvor én av nevnte R^1 og R^2 er hydrogen, lavere-alkylsulfonyl, lavere-alkylsulfonylmetyl, perfluor-lavere-alkyl, halogen eller nitro, og den andre av nevnte R^1 og R^2 er lavere-alkylsulfonyl, lavere-alkylsulfonylmetyl, perfluor-lavere-alkyl, halogen eller nitro, og spesielt foretrukne utførelsesformer av forbindelsene IB-2(a)(1) er de forbindelser hvor:

a) én av R^1 eller R^2 er lavere-alkylsulfonyl, og den andre er hydrogen, nitro, lavere-alkylsulfonyl, halogen eller perfluor-lavere-alkyl;

b) én av R^1 og R^2 er halogen, hydrogen eller perfluor-lavere-alkyl, og den andre er perfluor-lavere-alkyl eller halogen; og

c) én av R^1 og R^2 er lavere-alkylsulfonylmetyl, og den andre er hydrogen, lavere-alkylsulfonylmetyl eller halogen.

Blant utførelsesformene av forbindelsen med formel IB-2a er de forbindelser hvor R^{11} er en mono-substituert tiazolytring, hvilken omfatter forbindelser hvor R^{11} er en halogensubstituert tiazol-ring (forbindelser med formel IB-2(a)(2)). Blant utførelsesformene av forbindelsene med formel IB-2(a)(2) er de forbindelser hvor én av R^1 og R^2 er lavere-alkylsulfonyl, hydrogen eller halogen, og den andre er lavere-alkylsulfonyl halogen eller halogen.

En annen utførelsesform av forbindelser IB-2 er de forbindelser hvor R (dvs. R^3 i formel I) er sykloheksyl (forbindelser IB-2(b)). Blant utførelsesformene av forbindelser IB-2(b) er de forbindelser hvor R^{11} er en usubstituert tiazolytring (forbindelse IB-2(b)(1)). Blant de foretrukne forbindelser IB-2(b) er de forbindelser hvor én av R^1 eller R^2 er hydrogen, lavere-alkylsulfonyl, lavere-alkylsulfonylmetyl, perfluor-lavere-alkyl, halogen,

nitro, og den andre er lavere-alkylsulfonyl, lavere-alkylsulfonylmetyl, perfluor-lavere-alkyl, halogen eller nitro og spesielt

(a) hvor én av R^1 eller R^2 er lavere-alkylsulfonyl, og den andre er hydrogen, nitro, lavere-alkylsulfonyl, halogen eller perfluor-lavere-alkyl;

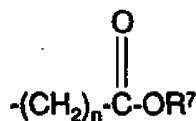
5 (b) hvor én av R^1 og R^2 er halogen, hydrogen eller perfluor-lavere-alkyl, og den andre er perfluor-lavere-alkyl eller halogen; og

(c) hvor én av R^1 og R^2 er lavere-alkylsulfonylmetyl, og den andre er hydrogen, lavere-alkylsulfonylmetyl eller halogen.

En annen utførelsesform av forbindelsen IB-2(b) er de forbindelser hvor R^{11} er en
10 mono-substituert tiazolyrling og spesielt en halogensubstituert ring (forbindelse IB-2(b)(2)). Blant utførelsesformene av forbindelser IB-2(b)(2) er de forbindelser hvor én av R^1 og R^2 er lavere-alkylsulfonyl, og den andre er halogen, perfluor-lavere-alkyl eller hydrogen.

En annen utførelsesform av forbindelsen IB-2 er de forbindelser hvor R (dvs. R^3 i
15 formel I) er cykloheptyl (forbindelse IB-2(d)) eller cyklooktyl (forbindelse IB-2(e)). En utførelsesform av forbindelsene (forbindelse IB-2(d) og forbindelse IB-2(e)) er de forbindelser hvor R^{11} er usubstituert tiazolyl henholdsvis (forbindelser IB-2(d)(1) og IB-2(e)(1)). I dette tilfellet er forbindelsene av IB-2(d)(1) og IB-2(e)(1) som er foretrukne de forbindelser hvor én av R^1 og R^2 er lavere-alkyl, sulfonyl, hydrogen, halogen eller
20 perfluor-lavere-alkyl, og den andre er lavere-alkylsulfonyl, halogen eller perfluor-lavere-alkyl.

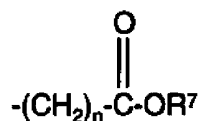
En annen utførelsesform av forbindelsen IB-2(d) og forbindelsen IB-2(e) er de forbindelser hvor R^{11} er en mono-substituert tiazolyrling, og substituenten er en halogen-
gruppe. I disse tilfeller kan én av R^1 og R^2 være hydrogen, lavere-alkylsulfonyl, perfluor-
25 lavere-alkyl eller halogen, og den andre kan være halogen, lavere-alkylsulfonyl eller perfluor-lavere-alkyl. I forbindelsen IB-2(d) og IB-2(e) er R^{11} monosubstituert tiazolyl, idet substituenten kan være



hvor n og R^7 er som ovenfor.

30 I dette tilfellet er én av R^1 og R^2 i disse forbindelser lavere-alkylsulfonyl, og den andre av nevnte R^1 og R^2 er lavere-alkylsulfonyl eller hydrogen.

En annen klasse av forbindelser med formel IB er de forbindelser hvor R er $-\text{CH}_2-$ R^3 og R^3 er som ovenfor. Blant forbindelsene omfattet av denne utførelsesformen er forbindelser hvor R er en $-\text{CH}_2$ -cykloheksylgruppe (forbindelse IB-3). Omfattet av forbindelser IB-3 er forbindelser hvor R^{11} er en substituert eller usubstituert tiazolyrning og spesielt de forbindelser hvor R^{11} er en usubstituert tiazolyrning og hvor substituenten på tiazolyrningen er:

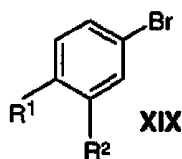
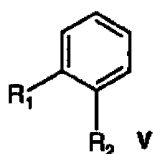


hvor n og R^7 er som ovenfor.

I dette tilfellet er forbindelser hvor én av R^1 og R^2 er lavere-alkylsulfonyl og den andre er lavere-alkylsulfonyl eller hydrogen foretrukket.

I henhold til én utførelsesform av forbindelsen med formel IB kan R (dvs. R^3 i formel I) være cyklopentyl. En utførelsesform fra denne klassen omfatter forbindelser hvor R^{11} er en usubstituert eller mono-substituert pyridinyrning. En foretrukket utførelsesform fra denne klassen er de forbindelser hvor én av R^1 og R^2 er hydrogen, lavere-alkylsulfonyl eller halogen, og den andre av nevnte R^1 og R^2 er lavere-alkylsulfonyl eller halogen.

I henhold til foreliggende oppfinnelse kan forbindelsene med formel IA og IB fremstilles fra de følgende forbindelser med formelen:

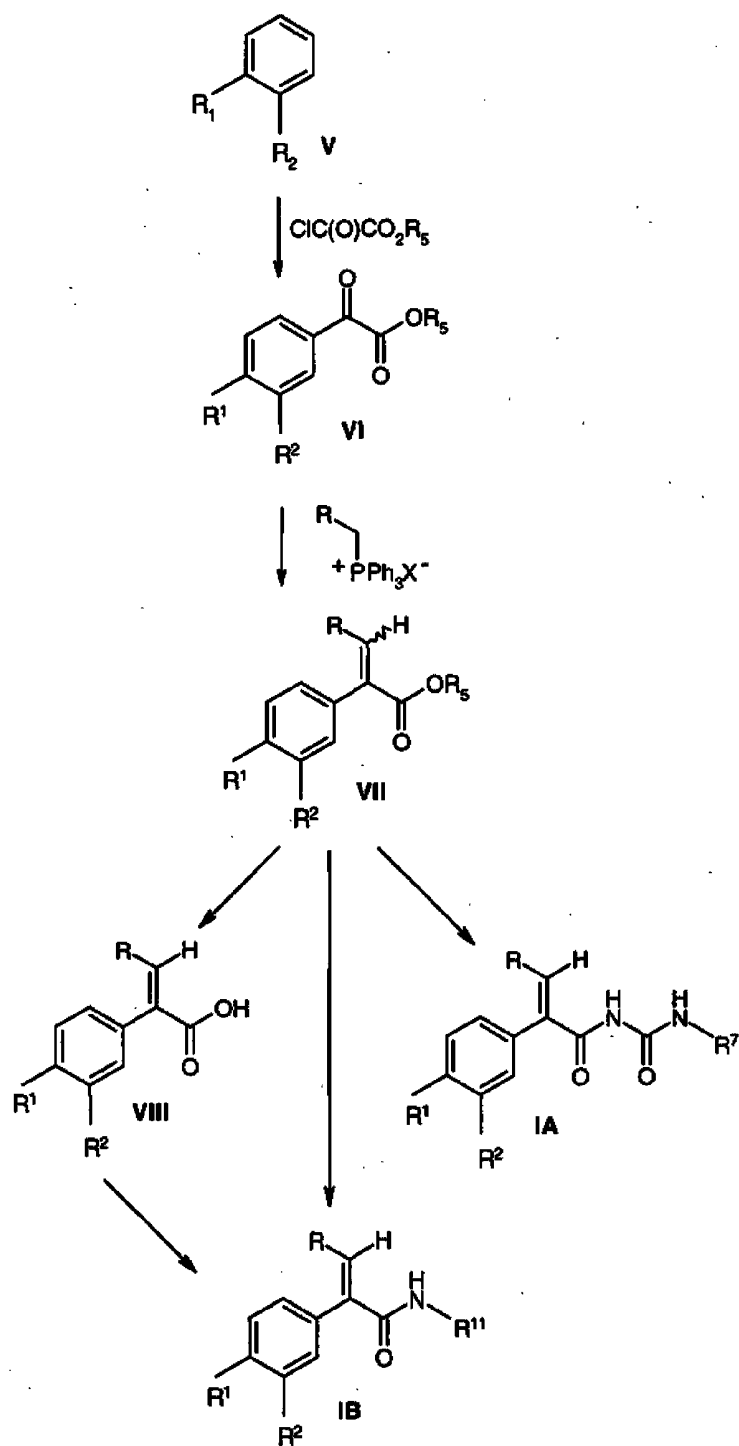


20

hvor R^1 og R^2 er som ovenfor.

I henhold til foreliggende oppfinnelse blir forbindelsene med formel IA og IB fremstilt fra forbindelsene med formel V via det følgende reaksjonsskjema:

Skjema 1



hvor R , R^1 , R^2 , R^7 og R^{11} er som ovenfor; og

R^5 sammen med sitt tilknyttete oksygenatom danner en hydrolyserbar syrebeskyttelsesgruppe og X er halogen.

Forbindelsene med formel V eller XIX hvor én av R^1 og R^2 er nitro, tio, amino, halogen og den andre er hydrogen, er kjente materialer. De aminosubstituerte forbindelser med formel V eller XIX kan omdannes til andre substituenten enten før eller etter omdannelse til forbindelsene med formel IA eller IB. I denne sammenheng kan amino-

5 gruppene diazoteres, hvilket gir den tilsvarende diazoniumforbindelse, som *in situ* kan omsettes med den ønskede lavere-alkyltiol, perfluor-lavere-alkyltiol (se for eksempel Baleja, J.D. *Synth. Comm.* **1984**, *14*, 215; Giam, C. S.; Kikukawa, K., *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1980**, 756; Kau, D.; Krushniski, J. H.; Robertson, D. W., *J. Labelled Compd Rad.* **1985**, *22*, 1045; Oade, S.; Shinham, K.; Kim, Y. H., *Bull Chem Soc. Jpn.* **1980**, *53*, 2023;

10 Baker, B. R.; et al, *J. Org. Chem.* **1952**, *17*, 164), hvilket gir tilsvarende forbindelser med formel V eller XIX, hvor én av substituentene er lavere-alkyltio, perfluor-lavere-alkyltio, og den andre er hydrogen. Om ønsket kan de lavere-alkyltio- eller perfluor-lavere-alkyltio-forbindelser deretter omdannes til de tilsvarende lavere-alkylsulfonyl- eller perfluor-lavere-alkylsulfonyl-substituerte forbindelser med formel V eller XIX ved

15 oksidasjon. Hvilken som helst konvensjonell metode for oksidering av alkyltio-substituenten til sulfoner kan anvendes for å bevirke denne omdannelsen. Hvis det er ønsket å fremstille forbindelser med perfluor-lavere-alkylgrupper fra forbindelser med formel V eller XIX, kan de tilsvarende halogensubstituerte forbindelser med formel V eller XIX anvendes som utgangsmaterialer. Hvilken som helst konvensjonell metode for

20 omdannelse av en halogengruppe til den tilsvarende perfluor-lavere-alkylgruppe (se for eksempel Katayama, T.; Umeno, M., *Chem. Lett.* **1991**, 2073; Reddy, G. S.; Tam., *Organometalliks*, **1984**, *3*, 630; Novak, J.; Salemin, C. A., *Synthesis*, **1983**, *7*, 597; Eapen, K. C.; Dua, S. S.; Tamboroski, C., *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 478; Chen, Q., -Y.; Duan, J. -X. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1993**, 1389; Clark, J. H.; McClinton, M. A.; Jon,

25 C. W.; Landon, P.; Bisohp, D.; Blade, R. J., *Tetrahedron Lett.* **1989**, 2133; Powell, R. L.; Heaton, C. A, US patent 5113013) kan anvendes for å bevirke denne omdannelsen.

Forbindelsene med formel V eller XIX hvor både R^1 og R^2 substituenten er amino, kan oppnås fra den tilsvarende dinitroforbindelse med formel V eller XIX. Hvilken som helst konvensjonell metode for reduksjon av en nitrogruppe til et amin kan anvendes for å

30 bevirke denne omdannelsen. Forbindelsen med formel V eller XIX hvor både R^1 og R^2 er amingrupper, kan anvendes for å fremstille den tilsvarende forbindelse med formel V eller XIX hvor både R^1 og R^2 er jod eller brom via en diazoteringsreaksjon. Hvilken som helst konvensjonell metode for omdannelse av aminogruppe til en jod- eller bromgruppe (se for eksempel Lucas, H. J.; Kennedy, E. R. *Org. Synth. Coll. Vol. II* **1943**, 351) kan anvendes

for å bevirke denne omdannelsen. Hvis det er ønsket å fremstille forbindelser med formel V eller XIX hvor både R^1 og R^2 er lavere-alkyltio eller perfluor-lavere-alkyltiogrupper, kan forbindelsen med formel V eller XIX hvor R^1 og R^2 er amino, anvendes som utgangsmateriale. Hvilken som helst konvensjonell metode for omdannelse av arylaminogruppe til aryltioalkylgruppe kan anvendes for å bevirke denne omdannelsen. Hvis det er ønsket å fremstille forbindelser med formel V eller XIX hvor R^1 og R^2 er lavere-alkylsulfonyl eller lavere-perfluoralkylsulfonyl, kan de tilsvarende forbindelser med formel V eller XIX, hvor R^1 og R^2 er lavere-alkyltio eller perfluor-lavere-alkyltio, anvendes som utgangsmaterialer. Hvilken som helst konvensjonell metode for oksidering av alkyltiosubstituenten til sulfoner kan anvendes for å bevirke denne omdannelsen. Hvis det er ønsket å fremstille forbindelser med formel V eller XIX, hvor både R^1 og R^2 er substituert med perfluor-lavere-alkylgrupper, kan de tilsvarende halogensubstituerte forbindelser med formel V eller XIX anvendes som utgangsmaterialer. Hvilken som helst konvensjonell metode for omdannelse av en aromatisk halogengruppe til den tilsvarende perfluor-lavere-alkylgruppe kan anvendes for å bevirke denne omdannelsen.

Forbindelsene med formel V eller XIX hvor én av R^1 og R^2 er nitro og den andre er halogen, er kjent fra litteraturen (se i 4-klor-3-nitrofenyl-eddiksyre, Tadayuki, S.; Hiroki, M.; Shinji, U.; Mitsuhiro, S. Japansk patent, JP 71-99504, *Chemical Abstracts* 80:59716; se etter 4-nitro-3-klorfenyl-eddiksyre, Zhu, J.; Beugelmans, R.; Bourdet, S.; Chastanet, J.; Rousssi, G. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6389; Beugelmans, R.; Bourdet, S.; Zhu, J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1279). Således, hvis det er ønsket å fremstille forbindelsen med formel V eller XIX hvor én av R^1 og R^2 er nitro og den andre er lavere-alkyltio eller perfluor-lavere-alkyltio, kan den tilsvarende forbindelse, hvor én av R^1 og R^2 er nitro og den andre er klor, anvendes som utgangsmateriale. I denne reaksjonen kan hvilken som helst konvensjonell metode for nukleofil substitusjon av en aromatisk klorgruppe med en lavere-alkyltio anvendes (se for eksempel Singh, P.; Batra, M. S.; Singh, H. *J. Chem. Res.-S* **1985** (6), S204; Ono, M.; Nakamura, Y.; Sata, S.; Itoh, I. *Chem. Lett.* **1988**, 1393; Wohrle, D.; Eskes, M.; Shigehara, K.; Yamada, A. *Synthesis*, **1993**, 194; Sutter, M.; Kunz, W. US patent, US 5169951). Når forbindelsene med formel V eller XIX hvor én av R^1 og R^2 er nitro og den andre er lavere-alkyltio eller perfluor-lavere-alkyltio er tilgjengelige, kan de omdannes til de tilsvarende forbindelser med formel V eller XIX hvor én av R^1 og R^2 er nitro og den andre er lavere-alkylsulfonyl eller perfluor-lavere-alkylsulfonyl ved anvendelse av konvensjonelle oksidasjonsmetoder. Hvis det er ønsket å fremstille forbindelser med formel V eller XIX hvor én av R^1 og R^2 er amino og den andre er lavere-

alkyltio eller perfluor-lavere-alkyltio, kan den tilsvarende forbindelse hvor én av R^1 og R^2 er nitro og den andre er lavere-alkyltio eller perfluor-lavere-alkyltio, anvendes som utgangsmateriale. Hvilken som helst konvensjonell metode for reduksjon av en aromatisk nitrogruppe til et amin kan anvendes for å bevirke denne omdannelsen. Hvis det er ønsket

5 å fremstille forbindelser med formel V eller XIX hvor én av R^1 og R^2 er lavere-alkyltio og den andre er perfluor-lavere-alkyltio, kan den tilsvarende forbindelse hvor én av R^1 og R^2 er amino og den andre er lavere-alkyltio eller perfluor-lavere-alkyltio anvendes som utgangsmateriale. Hvilken som helst konvensjonell metode for diazotering av en aromatisk aminogruppe og omsetning av den *in situ* med den ønskede lavere-alkyltiol kan anvendes

10 for å bevirke denne omdannelsen. Hvis det er ønsket å fremstille forbindelser med formel V eller XIX hvor én av R^1 og R^2 er lavere-alkylsulfonfyl og den andre er perfluor-lavere-alkylsulfonfyl, kan de tilsvarende forbindelser hvor én av R^1 og R^2 er lavere-alkyltio og den andre er perfluor-lavere-alkyltio anvendes som utgangsmaterialer. Hvilken som helst konvensjonell metode for oksidering av en aromatisk tioetergruppe til den tilsvarende

15 sulfongruppe kan anvendes for å bevirke denne omdannelsen. Hvis det er ønsket å fremstille forbindelser med formel V eller XIX hvor én av R^1 og R^2 er halogen og den andre er lavere-alkyltio eller perfluor-lavere-alkyltio, kan de tilsvarende forbindelser hvor én av R^1 og R^2 er amino og den andre er lavere-alkyltio eller perfluor-lavere-alkyltio anvendes som utgangsmaterialer. Hvilken som helst konvensjonell metode for diazotering

20 av en aromatisk aminogruppe og omdannelse av den *in situ* til et aromatisk halogenid kan anvendes for å bevirke denne omdannelsen. Hvis det er ønsket å fremstille forbindelser med formel V eller XIX hvor én av R^1 og R^2 er halogen og den andre er lavere-alkylsulfonfyl eller perfluor-lavere-alkylsulfonfyl, kan de tilsvarende forbindelser hvor én av R^1 og R^2 er halogen og den andre er lavere-alkyltio eller perfluor-lavere-alkyltio anvendes

25 som utgangsmaterialer. Hvilken som helst konvensjonell metode for oksidering av en aromatisk tioeter til det tilsvarende sulfon kan anvendes for å bevirke denne omdannelsen. Hvis man ønsker å fremstille forbindelsen formel V eller XIX hvor én av R^1 og R^2 er nitro og den andre er amino, kan forbindelsen med formel V eller XIX hvor én av R^1 og R^2 er nitro og den andre er klor, anvendes som et utgangsmateriale. Klorsubstituenten på

30 fenyrlingen kan omdannes til en jodsubstituent (se for eksempel Bunnett, J. F.; Conner, R. M.; *Org. Synth. Coll Vol V*, 1973, 478; Clark, J. H.; Jones, C. W. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1987, 1409), som igjen kan omsettes med et azid-overføringsmiddel for å danne det tilsvarende azid (se for eksempel Suzuki, H.; Miyoshi, K.; Shinoda, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn*, 1980, 53, 1765). Dette azid kan deretter reduseres på konvensjonell måte for å

danne amins substituenten ved reduksjon av den med et vanlig anvendt reduksjonsmiddel for omdannelse av azider til aminer (se for eksempel Soai, K.; Yokoyama, S.; Ookawa, A. *Synthesis*, 1987, 48).

For å fremstille en forbindelse hvor R^1 og/eller R^2 er lavere-alkylsulfonylmetyl i
5 forbindelsen med formel I, kan man starte med den kjente forbindelse med formel V hvor
én eller begge R^1 og R^2 er metyl. Metylgruppene i disse forbindelser kan bromeres ved
hvilke som helst konvensjonelle metoder for bromering av metylgruppene på fenylinger.
Denne bromerte forbindelse blir deretter behandlet med natriumsaltet av en lavere-alkyltio
(så som natriumtiometoksyd) for å danne den lavere-alkyltiometylforbindelse. For å
10 fremstille lavere-alkylsulfonylmetyl-substituenten kan hvilken som helst konvensjonell
metode for oksidering av lavere-alkyltio-substituenter til sulfoner, så som beskrevet
ovenfor, anvendes for å bevirke denne omdannelsen.

Substituentene som utgjør R^1 og R^2 kan tilføres ringen etter dannelsen av
forbindelsene med formler IA og IB. Således kan alle reaksjonene beskrevet for å
15 fremstille forskjellige substituenten R^1 og R^2 i forbindelsen med formel I utføres på
forbindelsene med formler IA og IB etter at de er dannet.

Forbindelsene med formel IA og IB blir fremstilt fra forbindelsen med formel V
eller XIX som angitt i Skjema 1. I det første trinn i denne reaksjonen blir forbindelsen med
formel V eller XIX omsettes med oksalyklorid, hvorunder den fri hydrolyserbare
20 organiske syregruppe i oksalykloridet er beskyttet med hvilke som helst konvensjonelle
syrebeskyttelsesgrupper. Blant de foretrukne syrebeskyttelsesgrupper er hydrolyserbare
estere av oksalyklorid. Beskyttelsesgruppen blir dannet på R^5 . Reaksjonen av det
beskyttede oksalyklorid med forbindelsen med formel V eller XIX for å fremstille
forbindelsen med formel VI blir utført via en Friedel-Crafts-reaksjon. Under utførelsen av
25 denne reaksjonen kan hvilken som helst av betingelsene som er vanlige for å utføre en
Friedel-Crafts-reaksjon anvendes. I denne reaksjonen kan R^1 og R^2 ikke være en
nitrogruppe. På den annen side kan R^1 og R^2 være en aminogruppe. Imidlertid må denne
aminogruppen være beskyttet med en konvensjonell hydrolyserbar aminobeskyttelses-
gruppe før å utføre reaksjonen. På et senere trinn i reaksjonen kan disse aminogru-
30 fjernes og aminogru-ppene omdannes til nitrogrupper som beskrevet ovenfor.

Forbindelsen med formel VI kan omsettes med et trifenylfosfoniumhalogenid-salt
med formel IX via en Wittig-reaksjon å fremstille forbindelsen med formel VII. Under
utførelsen av denne reaksjonen kan hvilke som helst av de vanlige betingelser for å utføre
en Wittig-reaksjon anvendes for å bevirke denne syntesen av forbindelsen med formel VI

med forbindelsen med formel IX å fremstille forbindelsen med formel VII. Forbindelsen med formel VII blir dannet som en blanding av cis- og trans-isomerer rundt dobbelt-bindingen dannet ved Wittig-reaksjonen. Blandingen av cis- og trans-isomerer av forbindelsen med formel VII blir direkte hydrolysert til forbindelsen med formel VIII. Ved denne hydrolysereaksjonen blir forbindelsen med formel VII dannet som overveiende trans-isomer i denne blandingen. I tillegg blir trans-isomeren dannet ved denne hydrolysereaksjonen som et fast stoff, mens cis-isomeren blir dannet som et oljeaktig materiale. I lys av dette er det meget lett å skille trans-isomeren ved vanlige metoder for krystallisering fra denne blandingen for å fremstille forbindelsen med formel VIII som den rene trans-isomer hovedsakelig fri for den tilsvarende cis-isomer. Denne krystalliseringen kan skje på dette stadium eller på senere trinn i reaksjonen ved dannelsen av forbindelsene med formel IA eller IB. Derfor kan ved denne metoden forbindelsen med formel IA og IB dannes i ren trans-form hovedsakelig fri for den tilsvarende cis-isomer.

Ved isolering av trans-isomeren blir rensning best oppnådd ved hydrolysering av beskyttelsesgruppen $-OR^5$ til den tilsvarende fri syre-forbindelsen med formel VIII og utvinning av denne fri syren gjennom krystallisering i form av trans-isomeren fri for den tilsvarende cis-isomer. Ved fremstilling av forbindelsen med formel IB i sin trans-form er det foretrukket å utføre krystalliseringsprosedyren på denne forbindelsen med formel VIII. På den annen side kan rensning ved krystallisering utføres ved anvendelse av forbindelsene med formel IB og IA. Siden trans-isomeren av disse forbindelser er faste stoffer og cis-isomeren er oljeaktige materialer, kan hvilken som helst vanlig metode for krystallisering anvendes for å bevirke denne rensningen.

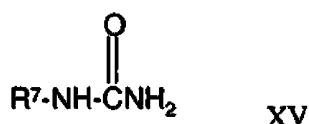
I neste trinn av denne prosessen blir forbindelsen med formel VIII koblet til en forbindelse med formelen:



hvor R^{11} er som ovenfor

for å fremstille forbindelsen med formel IB. Denne koblingsreaksjonen kan utføres ved anvendelse av hvilken som helst av de konvensjonelle metoder ved kobling av en syre med et primært amin å fremstille et amid. På den annen side kan forbindelsen med formel VII direkte kobles til forbindelsen med formel XIV for å fremstille forbindelsen med formel IB uten noe mellomliggende hydrolysetrinn.

Ved fremstilling av forbindelsen med formel IA blir forbindelsen med formel VII koblet med

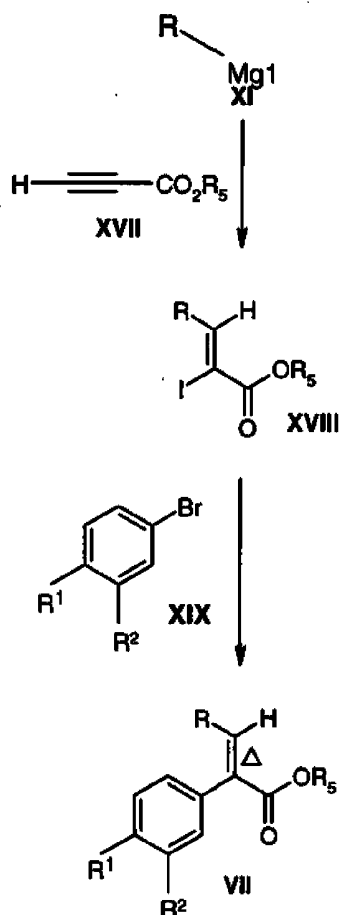


Denne reaksjonen kan utføres ved omdannelse av forbindelsen med formel VII til den tilsvarende fri syre ved å fjerne beskyttelsesgruppen R^5 for å danne karboksylsyren. Karboksylsyren med formel XII kan omdannes til det tilsvarende amid ved omdannelse av syren til syrekloridet og deretter omsetning av dette syrekloridet med ammoniakk. Betingelser som er vanlige for omdannelse av en syre til et syreklorid kan anvendes i denne prosedyren. Dette syrekloridet blir deretter omsatt med et alkylisocyanat med formel XV for å danne urea-adduktet med formel IA. Hvilken som helst konvensjonell metode for omsetning av et alkylisocyanat med et amid for å danne en urea-binding kan anvendes for forbindelsen med formel IA.

Forbindelsen med formel IA kan dannes som en blanding av cis og trans hvis forbindelsen med formel VII ikke renses. Om ønsket kan rensning skje med tanke på forbindelsen med formel IA for å fremstille forbindelsen med formel IA som all-trans-isomeren fri for cis-isomeren. På samme måte som forbindelsen med formel IB eller forbindelsen med formel VIII kan renses, kan forbindelsen med formel IA renses for å fremstille denne all-trans-isomeren.

I henhold til en annen utførelsesform av oppfinnelsen kan forbindelsen med formel VII fremstilles ved det følgende reaksjonsskjema. Dette reaksjonsskjema er anvendelig for å fremstille forbindelser med formel IA eller IB hvor én eller begge R^1 og R^2 er nitro. Koblingsreaksjonen kan lett utføres med hvilken som helst av de angitte R^1 og R^2 grupper, spesielt de hvor R^1 og R^2 er nitro.

Skjema2



hvor R⁵ sammen med sitt tilknyttete oksygen danner en syre-beskyttende hydrolyserbar karboksylsyre-beskyttelsesgruppe, R, R¹, R² og Δ er som ovenfor.

- I skjema 2 kan forbindelsen med formel XI dannes *in situ* fra enten det tilsvarende
 5 organomagnesium-reagens eller organosink-reagens og oppløselig kobber- reagens (CuCN og 2LiCl) (se for eksempel Knochel, P.; Singer, R.D, Chem. Rev. 1993, 93, 2117). Deretter blir forbindelsen med formel XI satt til forbindelsen med formel XVII ved en 1,4-konjugat-addisjon på en meget regio- og stereoselektiv måte for å oppnå et vinylkobber-mellomprodukt, som etter jodolyse med jod gir forbindelsen med formel XVIII hvor R og jodid
 10 står i syn-forhold til hverandre. Forbindelsen med formel XVIII blir deretter omsatt med aktivert sinkmetall (se for eksempel Knochel, P.; Janakiram Rao. C, Tetrahedron, 1993, 49, 29) for å fremstille et vinylsink-mellomprodukt, som deretter blir koblet med bromid- eller jodid-forbindelsen med formel XIX i nærvær av en kilde for Pd(0), hvilket gir forbindelsen

med formel VII. Når denne reaksjonen blir anvendt, blir den aromatiske substituent addert slik at trans-dannelse over dobbeltbindingen i forbindelsen med formel VII finner sted.

Alle forbindelsene med formel I som omfatter forbindelsene angitt i eksemplene, aktiverer glukokinasen *in vitro* ved metoden ifølge Eksempel A. På denne måten øker de
 5 fluksen av glukose-metabolisme som forårsaker øket insulinsekresjon. Derfor er forbindelsene med formel I glukokinas-aktivatorer, som er anvendelige for øket insulinsekresjon.

De følgende forbindelser som er eksemplifisert ble testet og funnet å ha utmerket glukokinas-aktivatoraktivitet *in vivo* når de ble administrert i henhold til forsøket

10 beskrevet i Eksempel B:

- (E)-3-cyklopentyl-2-(4-metansulfonyl-fenyl)-N-tiazol-2-yl-akrylamid;
- (E)-3-cykloheksyl-2-(4-metansulfonyl-fenyl)-N-tiazol-2-yl-akrylamid;
- (E)-3-cykloheptyl-2-(4-metansulfonyl-fenyl)-N-tiazol-2-yl-akrylamid;
- (E)-2-(3-klor-4-metansulfonyl-fenyl)-3-cyklopentyl-N-tiazol-2-yl-akrylamid;
- 15 (E)-3-cykloheksyl-2-(4-metansulfonyl-3-trifluormetyl-fenyl)-N-tiazol-2-yl-akrylamid;
- (E)-3-cykloheksyl-2-(4-metansulfonyl-3-nitro-fenyl)-N-tiazol-2-yl-akrylamid;
- (E)-N-(5-brom-tiazol-2-yl)-3-cykloheptyl-2-(4-metansulfonyl-fenyl)-akrylamid;
- (E)-2-(3-klor-4-metansulfonyl-fenyl)-3-cyklopentyl-N-pyridin-2-yl-akrylamid;
- (E)-N-(5-brom-pyridin-2-yl)-3-cykloheksyl-2-(4-metansulfonyl-3-trifluormetyl-fenyl)-
- 20 akrylamid;
- (E)-4-cyklopentyl-2-(4-metansulfonyl-fenyl)-but-2-ensyre-tiazol-2-ylamid;
- (E)-2-[4-cyklopentyl-2-(4-metansulfonyl-fenyl)-but-2-enoylamino]-tiazol-4-karboksylsyre-metylester; og
- (E)-4-cyklopentyl-2-(4-metansulfonyl-3-trifluormetyl-fenyl)-but-2-ensyre-tiazol-2-ylamid.

25 På basis av deres evne til å aktivere glukokinasen kan forbindelsene med formel I ovenfor anvendes som medikamenter for behandling av type II diabetes. Derfor er som nevnt tidligere medikamenter inneholdende en forbindelse med formel I også en gjenstand for foreliggende oppfinnelse liksom en fremgangsmåte for fremstilling av slike medikamenter, hvilken fremgangsmåte omfatter å bringe én eller flere forbindelser med
 30 formel I og, om ønsket, én eller flere andre terapeutisk verdifulle substanser i en galenisk administreringsform.

De farmasøytiske preparater kan administreres oralt, for eksempel i form av tabletter, belagte tabletter, dragéer, harde eller myke gelatinkapsler, løsninger, emulsjoner eller suspensjoner. Administrering kan også utføres rektalt, for eksempel ved anvendelse

av suppositorier; lokalt eller perkutant, for eksempel ved anvendelse av salver, kremer, geler eller løsninger; eller parenteralt, f.eks. intravenøst, intramuskulært, subkutant, intratekalt eller transdermalt ved anvendelse av for eksempel injiserbare løsninger. Videre kan administrering utføres sublingualt eller som en aerosol, for eksempel i form av en spray. For fremstilling av tablett, belagte tablett, dragéer eller harde gelatinkapsler kan forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse blandes med farmasøytisk inerte, uorganiske eller organiske tilsetningsmidler. Eksempler på egnede tilsetningsmidler for tablett, dragéer eller harde gelatinkapsler omfatter laktose, maisstivelse eller derivater derav, talkum eller stearinsyre eller salter derav. Egnede tilsetningsmidler for anvendelse ved myke gelatinkapsler omfatter for eksempel vegetabiliske oljer, vokser, fett, halvfast eller flytende polyoler etc.; avhengig av typen av de aktive bestanddelene kan det imidlertid være at ikke noe tilsetningsmiddel overhodet er nødvendig for myke gelatinkapsler. For fremstilling av løsninger og siruper kan tilsetningsmidler som anvendes omfatte for eksempel vann, polyoler, sakkarose, invertsukker og glukose. For injiserbare løsninger kan tilsetningsmidler som anvendes omfatte for eksempel vann, alkoholer, polyoler, glycerin og vegetabiliske oljer. For suppositorier og lokal eller perkutan applikasjon kan tilsetningsmidler som anvendes omfatte for eksempel naturlige eller herdede oljer, vokser, fett og halvfast eller flytende polyoler. De farmasøytiske preparater kan også inneholde konserveringsmidler, solubiliseringssmidler, stabiliseringsmidler, fuktmidler, emulgeringsmidler, søtningsmidler, fargemidler, odoranter, salter for variasjon av osmotisk trykk, buffere, beleggmidler eller antioksydasjonsmidler. Som nevnt tidligere kan de også inneholde andre terapeutisk verdifulle midler. Det er en forutsetning at alle tilsetningsmidler som blir anvendt ved fremstillingen av preparatene er ikke-toksiske.

Foretrukne former som er anvendelige er intravenøs, intramuskulær eller oral administrering, mest foretrukket er oral administrering. Dosene hvor forbindelsene med formel (I) blir administrert i effektive mengder er avhengig av typen av den spesifikke aktive bestanddel, alderen og behovet til pasienten og applikasjonsformen. Generelt kommer doser på ca. 1-100 mg/kg kroppsvekt pr. dag i betraktning.

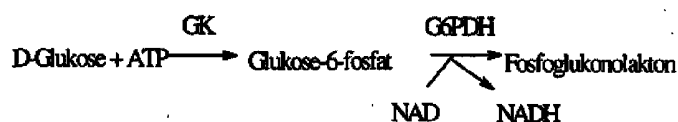
Foreliggende oppfinnelse vil bedre forstås ut fra de følgende eksempler, som er gitt for illustrasjonsformål.

EKSEMPLER

Biologiske aktivitetseksempler

Eksempel A: *In vitro* glukokinase-aktivitet

Glukokinasemåling: Glukokinase (GK) ble målt ved koblingsfremstilling av glukose-6-fosfat for dannelse av NADH med glukose-6-fosfat-dehydrogenase (G6PDH, 0,75-1 enheter/mg; Boehringer Mannheim, Indianapolis, IN) fra *Leuconostoc mesenteroides* som koblingsenzym (Skjema 3). Rekombinant



10 Skjema 3

human lever GK1 ble uttrykt i *E. coli* som et glutation-S-transferase-fusjonsprotein (GST-GK) [Liang et al, 1995] og ble rensed ved kromatografi på en glutation-Sepharose 4B affinitetskolumne ved anvendelse av metoden gitt av produsenten (Amersham Pharmacia Biotech, Piscataway, NJ). Tidligere undersøkelser har vist at de enzymatiske egenskapene til naturlig GK og GST-GK er i det vesentlige identiske (Liang et al, 1995; Neet et al., 1990).

Forsøket ble utført ved 25° C i en flatbunnet 96-brønners vevkulturplate fra Costar (Cambridge, MA) med et sluttinkuberingsvolum på 120 µl. Inkuberingsblandingen inneholdt: 25 mM Hepes-buffer (pH, 7,1), 25 mM KCl, 5 mM D-glukose, 1mM ATP, 1,8 mM NAD, 2 mM MgCl₂, 1 µM sorbitol-6-fosfat, 1 mM dithiothreitol, testmedikament eller 10% DMSO, 1,8 enhet/ml G6PDH og GK (se nedenfor). Alle organiske reagenser var >98 % rene og var fra Boehringer Mannheim med unntak av D-glukose og Hepes som var fra Sigma Chemical Co, St Louis, MO. Testforbindelser ble oppløst i DMSO og ble satt til inkuberingsblandingen minus GST-GK i et volum på 12 µl, hvilket ga en DMSO-sluttkonsentrasjon på 10%. Denne blandingen ble preinkubert i det temperaturkontrollerte kammer i et SPEKTRAmaks 250 mikroplate-spektrofotometer (Molecular Devices Corporation, Sunnyvale, CA) i 10 minutter for å oppnå temperaturlikevekt, og deretter ble reaksjonen startet ved tilsetning av 20 µl GST-GK.

Etter tilsetning av enzym ble økningen i optisk densitet (OD) ved 340 nm overvåket over et 10-minutters inkuberingstidsrom som et mål for GK-aktivitet.

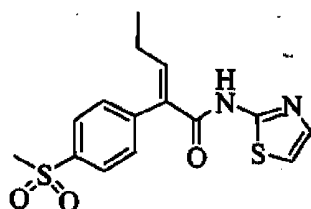
Tilstrekkelig GST-GK ble tilsatt til å gi en økning i OD₃₄₀ på 0,08 til 0,1 enheter over 10 minutters inkuberingstiden i brønner inneholdende 10% DMSO, men ingen testforbindelse.

- 5 Preliminære forsøk fastslo at GK-reaksjonen var lineær over dette tidsrom selv i nærvær av aktivatorer som ga en 5-gangers økning i GK-aktivitet. GK-aktiviteten i kontrollbrønner ble sammenlignet med aktiviteten i brønner inneholdende test-GK-aktivatorer, og konsentrasjonen av aktivator som ga en 50% økning i aktiviteten til GK, dvs. SC_{1,5}, ble beregnet. Alle forbindelsene med formel I beskrevet i syntese-eksemplene hadde en SC_{1,5}
10 mindre enn eller lik 30 µM.

Eksempel B: In vivo aktivitet

Glukokinas-aktivator *in vivo* screeningforskrift

- C57BL/6J mus blir oralt dosert via "gavage" med glukokinas (GK) aktivator ved
15 50 mg/kg kroppsvekt etter en to-timers fasteperiode. Blodglukose-bestemmelser blir foretatt fem ganger i løpet av seks-timers post-dose-studieperioden.
- Mus (n=6) blir veiet og fastet i en to-timers periode før oral behandling. GK-aktivatorer blir formulert ved 6,76 mg/ml i Gelucire-konstituent (Etanol:Gelucire44/14:PEG400q.s. 4:66:30 volum/vekt/volum. Mus doseres oralt med 7,5µl preparat pr. gram kroppsvekt til
20 som en 50 mg/kg dose. Umiddelbart før dosering blir en pre-dose (tid null) blodglukose-avlesning tatt ved å snitte av en liten del av dyrenes haler (~1mm) og samle 15µl blod i et heparinisert kapillarrør for analyse. Etter GK-aktivator-administrering blir ytterligere blodglukose-avlesninger tatt ved 1, 2, 4 og 6 timer etter dosering fra samme halesår. Resultater blir tolket ved å sammenligne de midlere blodglukoseverdier av seks konstituent-
25 behandlede mus med seks GK-aktivator-behandlede mus gjennom seks-timers studievarighet. Forbindelser blir betraktet som aktive når de viser en statistisk signifikant ($p \leq 0,05$) reduksjon i blodglukose sammenlignet med konstituent for to påfølgende forsøks-tidspunkter.

Eksempel 1**(E)-2-(4-Metansulfonyl-fenyl)-pent-2-ensyre-tiazol-2-ylamid**

En blanding av litiumklorid (1,7 g, 40 mmol, fortørket ved 130°C under
 5 høyvakuum i 2 timer), og kobbercyanid (1,78 g, 20 mmol) i tørt tetrahydrofuran (20 ml)
 ble rørt ved 25°C under argon i 10 min for å oppnå en klar løsning. Reaksjonsblandingen
 ble avkjølt til -70°C og deretter langsomt behandlet med en 1M løsning av etylmagnesium-
 bromid i tetrahydrofuran (20 ml, 20 mmol). Etter tilsetningen fikk reaksjonsblandingen
 oppvarmes til -30°C, der den ble rørt i 5 min. Den resulterende reaksjonsblanding ble
 10 avkjølt igjen tilbake til -70°C og deretter langsomt behandlet med metylpropiolat (1,52 g,
 18 mmol). Reaksjonsblandingen ble rørt i 4 timer ved -40°C til -30°C og deretter avkjølt
 til -70°C til -60°C, på hvilket tidspunkt reaksjonsblandingen ble behandlet langsomt med
 en løsning av jod (6,86 g, 27 mmol) i tørt tetrahydrofuran (20 ml). Etter tilsetning av
 jodløsningen ble kjølebadet fjernet, og reaksjonsblandingen fikk oppvarmes til 25°C, der
 15 den ble rørt i 1 time. Reaksjonsblandingen ble deretter hellet i en løsning bestående av en
 mettet vandig ammoniumklorid-løsning (90 ml) og ammoniumhydroksyd (10 ml), og den
 organiske forbindelsen ble ekstrahert over i dietyleter (3 x 50 ml). De samlede organiske
 ekstrakter ble suksessivt vasket med en mettet vandig natriumtiosulfat-løsning (1 x 100 ml)
 og en mettet vandig natriumklorid-løsning (1 x 100 ml). Det organiske sjiktet ble tørket
 20 over vannfritt magnesiumsulfat, filtrert og inndampet i *vakuum*. Biotage-kromatografi
 (FLASH 40M, Silika, 19/1 heksaner/dietyleter) ga (E)-2-jod-pentensyre-metylester (2,9 g,
 67%) som en fargeløs olje: EI-HRMS m/e beregnet for C₆H₉IO₂ (M⁺) 239,9647, funnet
 239,9646.

En blanding av sinkstøv (2,36 g, 36 mmol, Aldrich, -325 mesh) og tørt
 25 tetrahydrofuran (3 ml) under argon ble behandlet med 1,2-dibrometan (0,28 g, 1,5 mmol).
 Sink-suspensjonen ble deretter oppvarmet med en varmepistol til koking, fikk avkjøles og
 ble oppvarmet igjen. Denne prosessen ble gjentatt tre ganger for å sikre at sinkstøvet var
 aktivert. Den aktiverte sinkstøv-suspensjon ble deretter behandlet med trimetylsilylchlorid
 (163 mg, 1,5 mmol), og suspensjonen ble rørt i 15 min ved 25°C. Reaksjonsblandingen

ble deretter behandlet dråpevis med en løsning av (E)-2-jod-pentensyre-metylester (2,9 g, 12 mmol) i tørt tetrahydrofuran (3 ml) over 3 min. Reaksjonsblandingen ble deretter rørt ved 40-45°C i 1 time og så rørt natten over ved 25°C. Reaksjonsblandingen ble så fortynnet med tørt tetrahydrofuran (10 ml), og røringen ble stanset for å la overskudd av
 5 sinkstøv sette seg (~2 time). I en separat reaksjonskolbe ble bis(dibenzylidenacetone)-palladium(0) (135 mg, 0,25 mmol) og trifenyfosfin (260 mg, 1 mmol) i tørt tetrahydrofuran (16 ml) rørt ved 25°C under argon i 10 min og deretter behandlet med 4-bromfenyl-metylsulfon (2,11 g, 9 mmol) og de nyfremstilte sinkforbindelse i tetrahydrofuran. Den resulterende mursteinsrøde løsning ble oppvarmet ved 50°C i 24
 10 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter avkjølt til 25°C og så hellet i en mettet vandig ammoniumklorid-løsning (100 ml), og den organiske forbindelsen ble ekstrahert med etylacetat (3 x 50 ml). De samlede organiske ekstrakter ble vasket med en mettet vandig natriumklorid-løsning (1 x 100 ml), tørket over vannfritt magnesiumsulfat, filtrert og inndampet i *vakuum*. Biotage-kromatografi (FLASH 40M, Silika, 3/2 heksaner/etylacetat)
 15 ga (E)-2-(4-(metansulfonyl)-fenyl)-pentensyre-metylester (1,88 g, 78%) som en viskøs, gul olje: EI-HRMS m/e beregnet for $C_{13}H_{16}O_4S$ (M^+) 268,0769, funnet 268,0772.

En løsning av (E)-2-(4-(metansulfonyl)-fenyl)-pentensyre-metylester (1,83 g, 6,82 mmol) i etanol (30 ml) ble behandlet med en 1N vandig natriumhydroksyd-løsning (15 ml). Løsningen ble oppvarmet ved 45-50°C i 15 timer, på hvilket tidspunkt tynnsjikt-
 20 kromatografisk analyse av reaksjonsblandingen viste fravær av utgangsmateriale. Reaksjonsblandingen ble inndampet i *vakuum* for å fjerne etanol. Residuet ble fortynnet med vann (50 ml) og ekstrahert med dietyleter (1 x 50 ml) for å fjerne eventuelle nøytrale urenheter. Det vandige sjiktet ble deretter surgjort med en 1N vandig saltsyreløsning, og den resulterende syre ble ekstrahert med etylacetat (2 x 70 ml). De samlede organiske sjikt
 25 ble vasket med en mettet vandig natriumklorid-løsning (1 x 100 ml), tørket over vannfritt magnesiumsulfat, filtrert og inndampet i *vakuum*, hvilket ga (E)-2-(4-(metansulfonyl)-fenyl)-pentensyre (1,43 g, 82%) som et sort, fast stoff: EI-HRMS m/e beregnet for $C_{12}H_{14}O_4S$ ($M+H$)⁺ 254,0621, funnet 254,0623.

En løsning av trifenyfosfin (1,23 g, 4,7 mmol) i metylenklorid (15 ml) ble avkjølt
 30 til 0°C og deretter behandlet med *N*-bromsuccinimid (836 mg, 4,7 mmol).

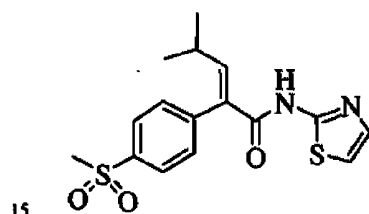
Reaksjonsblandingen ble rørt ved 0°C i 30 min og deretter behandlet med en løsning av (E)-2-(4-(metansulfonyl)-fenyl)-pentensyre (703 mg, 2,76 mmol) i metylenklorid (5 ml). Den klare løsningen ble rørt i 10 min ved 0°C og fikk deretter oppvarmes til 25°C, der den

ble rørt i 1,5 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter behandlet med 2-aminotiazol (829 mg, 8,28 mmol), og den resulterende suspensjonen ble rørt i 15 timer ved 25°C.

Reaksjonsblandingen ble så inndampet *i vakuum* for å fjerne metylenklorid, og residuet ble fortynnet med etylacetat (100 ml) og 1N vandig saltsyreløsning (100 ml). De to sjiktene
 5 ble separert, og det vandige sjiktet ble ekstrahert med etylacetat (1 x 50 ml). De samlede organiske ekstrakter ble suksessivt vasket med en mettet vandig natriumbikarbonat-løsning (2 x 50 ml) og en mettet vandig natriumklorid-løsning (1 x 100 ml), tørket over vannfritt magnesiumsulfat, filtrert og inndampet *i vakuum*. Biotage-kromatografi (FLASH 40M, Silika, 4/1 til 1/1 heksaner/etylacetat) ga (E)-2-(4-metansulfonyl-fenyl)-pent-2-ensyre-
 10 tiazol-2-ylamid (150 mg, 16%) som et krystallinsk fast stoff: Sm.p. 155-158°C; EI-HRMS m/e beregnet for C₁₅H₁₆N₂O₃S₂ (M⁺) 336,0602, funnet 336,0601.

Eksempel 2

(E)-2-(4-Metansulfonyl-fenyl)-4-metyl-pent-2-ensyre-tiazol-2-ylamid



En blanding av litiumklorid (1,69 g, 40 mmol, fortørket ved 130°C under høyvakuum i 2 timer), og kobbercyanid (1,79 g, 20 mmol) i tørt tetrahydrofuran (20 ml) ble rørt ved 25°C under argon i 10 min for å oppnå en klar løsning. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til -70°C og deretter langsomt behandlet med en 2M løsning av isopropyl-
 20 magnesiumklorid i tetrahydrofuran (10 ml, 20 mmol). Etter tilsetning fikk reaksjonsblandingen oppvarmes til -30°C, der den ble rørt i 5 min. Den resulterende reaksjonsblanding ble igjen avkjølt til -70°C og deretter langsomt behandlet med metylpropiolat (1,52 g, 18 mmol). Reaksjonsblandingen ble rørt i 4 timer ved -40°C til -30°C og deretter avkjølt til -70°C til -60°C, på hvilket tidspunkt reaksjonsblandingen ble
 25 behandlet langsomt med en løsning av jod (6,86 g, 27 mmol) i tørt tetrahydrofuran (20 ml). Etter tilsetning av jodløsningen ble kjølebadet fjernet, og reaksjonsblandingen fikk oppvarmes til 25°C, der den ble rørt i 1 time. Reaksjonsblandingen ble deretter hellet i en løsning bestående av en mettet vandig ammoniumklorid-løsning (90 ml) og ammoniumhydroksyd (10 ml), og den organiske forbindelsen ble ekstrahert over i dietyleter (3 x 50

ml). De samlede organiske ekstrakter ble suksessivt vasket med en mettet vandig natriumtiosulfat-løsning (1 x 100 ml) og en mettet vandig natriumklorid-løsning (1 x 100 ml). Det organiske sjiktet ble tørket over vannfritt magnesiumsulfat, filtrert og inndampet i *vakuum*. Biotage-kromatografi (FLASH 40M, Silika, 20/1 heksaner/dietyleter) ga (E)-2-jod-4-metyl-pentensyre-metylester (2,23 g, 49%) som en fargeløs olje: EI-HRMS m/e beregnet for $C_7H_{11}IO_2$ (M^+) 253,9804, funnet 253,9805.

En blanding av sinkstøv (1,71 g, 26 mmol, Aldrich, -325 mesh) og tørt tetrahydrofuran (2 ml) under argon ble behandlet med 1,2-dibrometan (0,28 g, 1,5 mmol). Sink-suspensjonen ble deretter oppvarmet med en varmpistol til koking, fikk avkjøles og ble oppvarmet igjen. Denne prosessen ble gjentatt tre ganger for å sikre at sinkstøvet var aktivert. Den aktiverte sinkstøv-suspensjon ble deretter behandlet med trimetylsilylchlorid (163 mg, 1,5 mmol), og suspensjonen ble rørt i 15 min ved 25°C. Reaksjonsblandingen ble deretter behandlet dråpevis med en løsning av (E)-2-jod-4-metyl-pentensyre-metylester (2,22 g, 8,7 mmol) i tørt tetrahydrofuran (3 ml) over 2 min. Reaksjonsblandingen ble så rørt ved 40-45°C i 1 time og deretter rørt natten over ved 25°C. Reaksjonsblandingen ble så fortynnet med tørt tetrahydrofuran (8 ml), og røringen ble stanset for å la overskudd av sinkstøv sette seg (~2 timer). I en separat reaksjonskolbe ble bis(dibenzylidenaceton)-palladium(0) (81 mg, 0,15 mmol) og trifenyfosfin (156 mg, 0,6 mmol) i tørt tetrahydrofuran (15 ml) rørt ved 25°C under argon i 10 min og deretter behandlet med 4-bromfenyl-metylsulfon (1,64 g, 7 mmol) og den nyfremstilte sinkforbindelsen i tetrahydrofuran. Den resulterende mursteinsrøde løsning ble oppvarmet ved 50°C i 24 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter avkjølt til 25°C og så hellet i en mettet vandig ammoniumklorid-løsning (100 ml), og den organiske forbindelsen ble ekstrahert med etylacetat (3 x 50 ml). De samlede organiske ekstrakter ble vasket med en mettet vandig natriumklorid-løsning (1 x 100 ml), tørket over vannfritt magnesiumsulfat, filtrert og inndampet i *vakuum*. Biotage-kromatografi (FLASH 40M, Silika, 3/2 heksaner/etylacetat) ga (E)-2-(4-(metansulfonyl)-fenyl)-4-metyl-pentensyre-metylester (1,876 g, 95%) som en viskøs, gul olje: EI-HRMS m/e beregnet for $C_{14}H_{18}O_4S$ (M^+) 282,0926, funnet 282,0933.

En løsning av (E)-2-(4-(metansulfonyl)-fenyl)-4-metyl-pentensyre-metylester (1,83 g, 6,48 mmol) i etanol (35 ml) ble behandlet med en 1N vandig natriumhydroksyd-løsning (15 ml). Løsningen ble oppvarmet ved 45-50°C i 15 timer, på hvilket tidspunkt tynnsjikt-kromatografisk analyse av reaksjonsblandingen viste fravær av utgangsmateriale. Reaksjonsblandingen ble inndampet i *vakuum* for å fjerne etanol. Residuet ble fortynnet

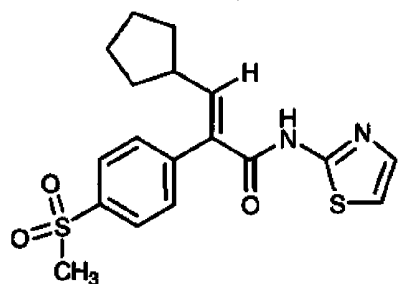
med vann (50 ml) og ekstrahert med dietyleter (1 x 50 ml) for å fjerne eventuelle nøytrale urenheter. Det vandige sjiktet ble deretter surgjort med en 1N vandig saltsyreløsning, og den resulterende syren ble ekstrahert med etylacetat (2 x 70 ml). De samlede organiske sjikt ble vasket med en mettet vandig natriumklorid-løsning (1 x 100 ml), tørket over vannfritt magnesiumsulfat, filtrert og inndampet *i vakuum*, hvilket ga (E)-2-(4-(metansulfonyl)-fenyl)-4-metyl-pentensyre (1,6 g, 92%) som et hvitt, fast stoff: Sm.p. 179-182°C; EI-HRMS m/e beregnet for $C_{13}H_{16}O_4S$ ($M+H$)⁺ 269,0847, funnet 269,0858.

En løsning av trifenyfosfin (1,11 g, 4,24 mmol) i metylenklorid (15 ml) ble avkjølt til 0°C og deretter behandlet med *N*-bromsuccinimid (755 mg, 4,24 mmol).

- 10 Reaksjonsblandingen ble rørt ved 0°C i 30 min og så behandlet med en løsning av (E)-2-(4-(metansulfonyl)-fenyl)-4-metyl-pentensyre (655 mg, 2,12 mmol) i metylenklorid (4 ml). Den klare løsningen ble rørt i 10 min ved 0°C og fikk deretter oppvarmes til 25°C, hvor den ble rørt i 1,5 timer. Reaksjonsblandingen ble så behandlet med 2-aminotiazol (636 mg, 6,36 mmol), og den resulterende suspensjonen ble rørt i 15 timer ved 25°C.
- 15 Reaksjonsblandingen ble deretter inndampet *i vakuum* for å fjerne metylenklorid, og residuet ble fortynnet med etylacetat (100 ml) og en 1N vandig saltsyreløsning (100 ml). De to sjiktene ble separert, og det vandige sjiktet ble ekstrahert med etylacetat (1 x 50 ml). De samlede organiske ekstrakter ble suksessivt vasket med en mettet vandig natriumbikarbonat-løsning (2 x 50 ml) og en mettet vandig natriumklorid-løsning (1 x 100
- 20 ml), tørket over vannfritt magnesiumsulfat, filtrert og inndampet *i vakuum*. Biotage-kromatografi (FLASH 40M, Silika, 4/1 til 1/1 heksaner/etylacetat) ga en uren blanding av forbindelser (365 mg). Denne blandingen ble oppløst i etylacetat (5 ml) og dietyleter (5 ml) og deretter behandlet med heksaner (10 ml). De faste stoffene ble oppsamlet ved filtrering og vasket med heksaner, hvilket ga (E)-2-(4-metansulfonyl-fenyl)-4-metyl-pent-
- 25 2-ensyre-tiazol-2-ylamid (219 mg, 29%) som et amorft fast stoff: EI-HRMS m/e beregnet for $C_{16}H_{18}N_2O_3S_2$ (M^+) 350,0759, funnet 350,0754.

Eksempel 3

(E)-3-Cyklopentyl-2-(4-metansulfonyl-fenyl)-N-tiazol-2-yl-akrylamid



En blanding av aluminiumklorid (412,65 g, 3,09 mol) i metylenklorid (1,11 l) ble
 5 avkjølt til 0°C og rørt inntil det faste materialet var oppløst. Reaksjonsblandingen ble
 deretter langsomt behandlet med etyloksalyklorid (300 ml, 2,69 mol), og den resulterende
 reaksjonsblanding skiftet fra gult til oransje i farge. Reaksjonsblandingen ble deretter
 langsomt behandlet med en løsning av tioanisol (300 ml, 2,56 mol) i metylenklorid (244
 ml) i små porsjoner over 1 time. I løpet av tilsetningen av tioanisol ble reaksjons-
 10 temperaturen holdt under 10°C. Den resulterende reaksjonsblanding fikk oppvarmes til
 25°C, hvor den ble rørt i 1 time. Reaksjonsblandingen ble deretter avkjølt tilbake til 0°C
 og deretter langsomt behandlet med is/vann (800 ml) over 1 time. Reaksjonsblandingen
 ble så overført til en skilletrakt i én-liters porsjoner. Én-liters- porsjonene ble kontinuerlig
 ekstrahert med metylenklorid inntil det vandige sjiktet viste fravær av produkt ved
 15 tynnsjiktskromatografi. De samlede organiske sjikt ble tørket over magnesiumsulfat,
 filtrert og inndampet *i vakuum*, hvilket ga (4-metylsulfonyl-fenyl)-okso-eddiksyre-etylster
 (481,67 g, 84%) som en gul væske som ble anvendt uten ytterligere rensning: EI-HRMS
 m/e beregnet for C₁₁H₁₂O₃S (M⁺) 224,0507, funnet 224,0500.

En løsning av jodmetylcyklopentan (129,38 g, 0,616 mol) og trifenyfosfin (161,54
 20 g, 0,616 mol) i acetonitril (308 ml) ble oppvarmet under tilbakesløp i 9 d. Reaksjons-
 blandingen fikk avkjøles til 25°C og ble deretter inndampet *i vakuum* for å oppnå et fast
 stoff. Det faste stoffet ble gnidd ut med dietyleter og deretter filtrert. Det faste stoffet ble
 vasket godt med dietyleter inntil vaskevæskene viste fravær av jodmetylcyklopentan og
 trifenyfosfin ved tynnsjiktskromatografi. Det resulterende faste stoffet fikk lufttørke,
 25 hvilket ga cyklopentylmetyltrifenyfosfoniumjodid (266,92 g, 92%) som et lysegult, fast
 stoff: Sm.p. 195-198°C; FAB-HRMS m/e beregnet for C₂₄H₂₆P (M+H)⁺ 345,1772, funnet
 345,1784.

En suspensjon av cyklopentylmetyltrifenylfosfoniumjodid (151,73 g, 0,321 mol) i tørt tetrahydrofuran (494 ml) ble avkjølt til 0°C og deretter behandlet langsomt med en 1,0M løsning av litiumbis(trimetylsilyl)amid (309 ml, 0,309 mol). Den lyse oransje reaksjonsblanding ble rørt ved 0°C i 1 time. Reaksjonsblandingen ble deretter behandlet med en løsning av (4-metylsulfanyl-fenyl)-okso-eddiksyre-etyler (55,42 g, 0,247 mol) i tørt tetrahydrofuran (100 ml) i små porsjoner. Den resulterende reaksjonsblanding ble rørt ved 0°C i 30 min og fikk deretter oppvarmes til 25°C, der den ble rørt i 6 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter fortynnet med vann (500 ml), på hvilket tidspunkt reaksjonsblandingen viste en pH=11. Reaksjonsblandingen ble regulert til pH=6 med en 10% vandig saltsyreløsning og fikk deretter sette seg ved 25°C natten over. Reaksjonsblandingen ble inndampet *i vakuum* for å fjerne tetrahydrofuran og ble deretter fortynnet med dietyleter (1 l). Et fast stoff begynte å utfelles, og reaksjonsblandingen fikk sette seg ved 25°C i 1 time. Det faste stoffet ble filtrert og vasket godt med dietyleter. Det resulterende to-sjiktts filtrat ble overført til en skilletrakt, og sjiktene ble separert. Det vandige sjiktet ble videre ekstrahert med dietyleter (1 x 500 ml). De samlede organiske sjikt ble vasket med en mettet vandig natriumklorid-løsning (1 x 500 ml), tørket over natriumsulfat, filtrert og inndampet *i vakuum*. Rensning ved anvendelse av et sjikt av silika (Merck Silikagel 60, 230-400 mesh, 9/1 heksaner/etylacetat) ga 3-cyklopentyl-2-(4-metylsulfanyl-fenyl)-akrylsyre-etyler (58,93 g, 82%) som en gul olje bestående av en 1,44:1 blanding av (E):(Z) isomerer. Materialet ble anvendt uten ytterligere separering og karakterisering.

En løsning av isomer-blandingen av 3-cyklopentyl-2-(4-metylsulfanyl-fenyl)-akrylsyre-etyler [58,93 g, 0,203 mol, (E):(Z) = 1,44:1] i maursyre (203 ml) ble avkjølt til 0°C og deretter langsomt behandlet med en 30% vandig hydrogenperoksyd-løsning (62,2 ml, 0,609 mol). Reaksjonsblandingen ble rørt ved 0°C i 30 min fikk deretter oppvarmes til 25°C, hvor den ble rørt i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt tilbake til 0°C og ble deretter langsomt behandlet med en mettet vandig natriumbisulfitt-løsning (1 l). Reaksjonsblandingen ble deretter ekstrahert med etylacetat (2 x 700 ml). De samlede organiske sjikt ble vasket med en mettet vandig natriumklorid-løsning (1 x 700 ml), tørket over magnesiumsulfat, filtrert og inndampet *i vakuum*, hvilket ga 3-cyklopentyl-2-(4-metansulfonyl-fenyl)-akrylsyre-etyler (65,02 g, 99%) som en gul olje bestående av en 1,63:1 blanding av (E):(Z) isomerer. Materialet ble anvendt uten ytterligere rensning og karakterisering.

En løsning av isomer-blandingen av 3-cyklopentyl-2-(4-metansulfonyl-fenyl)-akrylsyre-etylster [65,02 g, 0,202 mol, (E):(Z) = 1,63:1] i metanol (504 ml) ble behandlet med en 1N vandig natriumhydroksyd-løsning (423 ml, 0,423 mol). Reaksjonsblandingen ble rørt ved 25°C i 20 timer, på hvilket tidspunkt tynnsjiktskromatografi viste

5 tilstedeværelsen av utgangsmateriale. Reaksjonsblandingen ble deretter inndampet i *vakuum* for å fjerne noe av metanolen (300 ml). Den resulterende reaksjonsblanding ble oppvarmet under tilbakeløp i 1 time, på hvilket tidspunkt tynnsjikt viste fravær av utgangsmateriale. Reaksjonsblandingen ble deretter inndampet i *vakuum* for å fjerne metanol. Det gjenværende vandige ssjikt ble surgjort til pH=1 med konsentrert saltsyre og

10 deretter ekstrahert med etylacetat (2 x 1 l). De samlede organiske sjikt ble tørket over magnesiumsulfat, filtrert og inndampet i *vakuum*, hvilket ga 3-cyklopentyl-2-(4-metansulfonyl-fenyl)-akrylsyre (62,58 g) som et kremfarget, fast stoff bestående av en 16,2:1 blanding av (E):(Z) isomerer. Det kremfargete faste stoff ble behandlet med etylacetat (200 ml), og den resulterende oppslemningen ble oppvarmet til koking. Det

15 resulterende hvite fast stoff omgitt av en lysegul væske av etylacetat fikk avkjøles til 25°C. Det faste stoffet ble filtrert, hvilket ga ren (E)-3-cyklopentyl-2-(4-metansulfonyl-fenyl)-akrylsyre (41,18 g, 69%) som et hvitt, fast stoff: Sm.p. 200-202°C; EI-HRMS m/e beregnet for C₁₅H₁₈O₄S (M⁺) 294,0926, funnet 294,0921.

En løsning av *N,N*-dimetylformamid (17,5 ml, 226,61 mmol) i tørt tetrahydrofuran

20 (420 ml) ble avkjølt til -25°C under en nitrogen-atmosfære og deretter behandlet med oksalyklorid (18,8 ml, 215,42 mmol). Løsningen ble uklar straks etter tilsetning av oksalykloridet. Reaksjonsblandingen fikk oppvarmes til 25°C. Etter oppvarming til 25°C begynte gassutvikling rundt -20°C, og hvite faste stoffer utfeltes ved økende oppvarmings-temperaturer. Reaksjonsblandingen ble rørt ved 25°C i 15 min, hvilket resulterte i en tykk

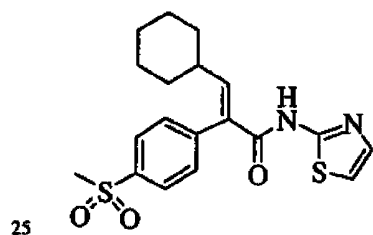
25 suspensjon av hvite faste stoffer. Reaksjonsblandingen ble deretter avkjølt tilbake til -25°C og så behandlet med en løsning av (E)-3-cyklopentyl-2-(4-metansulfonyl-fenyl)-akrylsyre (41,18 g, 139,88 mmol) i tørt tetrahydrofuran (300 ml) over et tidsrom på 10 min. Etter fullstendig tilsetning av (E)-3-cyklopentyl-2-(4-metansulfonyl-fenyl)-akrylsyreløsningen fikk reaksjonsblandingen oppvarmes til 0°C, der den ble rørt i 1 time. I

30 løpet av timen ved 0°C ble de tykke faste stoffer delvis oppløst ut fra en fin suspensjon av hvite faste stoffer. Etter 1 time ved 25°C ble reaksjonsblandingen avkjølt til -45°C. Reaksjonsblandingen ble deretter behandlet med en forhåndsavkjølt (-45°C) løsning av 2-aminotiazol (44,97 g, 449,02 mmol) og trietylamin (62,6 ml, 449,02 mmol) i tørt

- tetrahydrofuran (280 ml) gjennom kanylering over et tidsrom på 10 min. Reaksjonsblanding skiftet fra en hvit suspensjon til en lys brun farge etter fullstendig tilsetning av 2-aminotiazol/trietylamin-løsningen. Reaksjonsblanding fikk deretter oppvarmes til 0°C over 15 min ved anvendelse av et is/vannbad. Derneft fikk reaksjonsblanding
- 5 oppvarmes til 25°C over et tidsrom på 30 min og ble deretter rørt ved 25°C i 1 time. Etter denne timen ble reaksjonsblanding avkjølt til -25°C og ble deretter behandlet med en 1M vandig sitronsyreløsning (250 ml), og den resulterende reaksjonsblanding fikk oppvarmes til 25°C. Reaksjonsblanding ble filtrert gjennom et sjikt av celite for å fjerne de utfelte faste stoffer. Celiten ble vasket godt med etylacetat inntil vaskevæskene viste fravær av
- 10 produkt ved tynnsjikt-kromatografi. To-sjikt-filtratet ble overført til en skilletrakt, og sjiktene ble separert. Det vandige sjiktet ble ekstrahert med etylacetat (1 x 500 ml). Det organiske sjiktet ble inndampet *i vakuum* for å fjerne tetrahydrofuran, og det resulterende residuet ble fortynnet med etylacetat (700 ml). De samlede organiske sjikt ble vasket suksessivt med en 2M vandig natriumhydrogensulfat-løsning (3 x 200 ml), en mettet
- 15 vandig natriumklorid-løsning (1 x 200 ml), en 10% vandig kaliumkarbonat-løsning (4 x 200 ml) og en mettet vandig natriumklorid-løsning (1 x 300 ml). Det organiske sjiktet ble deretter tørket over magnesiumsulfat, filtrert og inndampet *i vakuum*. Flashkromatografi (Merck Silikagel 60, 70-230 mesh, 3/2 heksaner/etylacetat) ga (E)-3-cyklopentyl-2-(4-metansulfonyl-fenyl)-N-tiazol-2-yl-akrylamid (27,93 g, 53%) som et hvitt, fast stoff: Sm.p.
- 20 172-173°C; FAB-HRMS m/e beregnet for C₁₈H₂₀N₂O₃S₂ (M+H)⁺ 377,0993, funnet 377,0986.

Eksempel 4

(E)-3-Cykloheksyl-2-(4-metansulfonyl-fenyl)-N-tiazol-2-yl-akrylamid



En blanding av sinkstøv (16,34 g, 250 mmol, Aldrich, -325 mesh) og tørt tetrahydrofuran (6 ml) under argon ble behandlet med 1,2-dibrometan (0,94 g, 5 mmol). Sinksuspensjonen ble deretter oppvarmet med en varmegistol til koking, fikk avkjøles og ble oppvarmet igjen. Denne prosessen ble gjentatt tre ganger for å sikre at sinkstøvet var

aktivert. Den aktiverte sinkstøvsuspensjon ble deretter behandlet med trimetylsilylchlorid (0,54 g, 5 mmol), og suspensjonen ble rørt i 15 min ved 25°C. Reaksjonsblandingen ble deretter behandlet dråpevis med en løsning av cykloheksyljodid (21 g, 100 mmol) i tørt tetrahydrofuran (30 ml) over 15 min. I løpet av tilsetningen steg temperaturen til 60°C.

- 5 Reaksjonsblandingen ble deretter rørt i 3 timer ved 40-45°C. Reaksjonsblandingen ble så avkjølt til 25°C og fortynnet med tørt tetrahydrofuran (60 ml). Røringen ble stanset for å la overskudd av sinkstøv sette seg (~3 timer). I en separat reaksjonskolbe ble en blanding av litiumklorid (8,48 g, 200 mmol, fortørket ved 130°C under høyvakuum i 3 timer), og kobbercyanid (8,95 g, 100 mmol) i tørt tetrahydrofuran (110 ml) rørt i 10 min ved 25°C for
- 10 å oppnå en klar løsning. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til -70°C og deretter langsomt behandlet med den nyfremstilte sinkløsning ved anvendelse av en sprøyte. Etter tilsetningen fikk reaksjonsblandingen oppvarmes til 0°C, der den ble rørt i 5 min. Reaksjonsblandingen ble igjen avkjølt tilbake til -70°C og deretter langsomt behandlet med metylpropiolat (7,56 g, 90 mmol). Den resulterende reaksjonsblanding ble rørt i 15 timer
- 15 ved -70°C til -50°C og deretter langsomt behandlet med en løsning av jod (34,26 g, 135 mmol) i tørt tetrahydrofuran (30 ml), idet temperaturen ble holdt ved -70°C til -60°C. Etter tilsetning av jodløsningen ble kjølebadet fjernet, og reaksjonsblandingen fikk oppvarmes til 25°C, der den ble rørt i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter hellet i en løsning bestående av en mettet vandig ammoniumklorid-løsning (400 ml) og ammoniumhydroksyd
- 20 (100 ml), og den organiske forbindelsen ble ekstrahert med etylacetat (3 x 250 ml). De samlede organiske ekstrakter ble suksessivt vasket med en mettet vandig natriumtiosulfat-løsning (1 x 500 ml) og en mettet vandig natriumklorid-løsning (1 x 500 ml), tørket over vannfritt magnesiumsulfat, filtrert og inndampet *i vakuum*. Flashkromatografi (Merck Silikagel 60, 230-400 mesh, 9/1 heksaner/dietyleter) ga (E)-3-cykloheksyl-2-jod-akrylsyre-
- 25 metylester (26,3 g, 99%) som en lyserød olje: EI-HRMS m/e beregnet for $C_{10}H_{15}IO_2$ (M^+) 294,0117, funnet 294,0114.

En blanding av sinkstøv (2,6 g, 40 mmol, Aldrich, -325 mesh) og tørt tetrahydrofuran (3 ml) under argon ble behandlet med 1,2-dibrometan (0,37 g, 2 mmol).

- 30 Sinksuspensjonen ble deretter oppvarmet med en varmepistol til koking, fikk avkjøles og ble oppvarmet igjen. Denne prosessen ble gjentatt tre ganger for å sikre at sinkstøvet var aktivert. Den aktiverte sinkstøvsuspensjon ble deretter behandlet med trimetylsilylchlorid (217 mg, 2 mmol), og suspensjonen ble rørt i 15 min ved 25°C. Reaksjonsblandingen ble deretter behandlet dråpevis med en løsning av (E)-3-cykloheksyl-2-jod-akrylsyre-

metylester (5,88 g, 20 mmol) i tørt tetrahydrofuran (5 ml) over 5 min. I løpet av tilsetningen steg temperaturen til 50°C. Reaksjonsblandingen ble deretter rørt ved 40-45°C i 1 time og så rørt natten over ved 25°C. Reaksjonsblandingen ble deretter fortynnet med tørt tetrahydrofuran (10 ml) og røringen ble stanset for å la overskudd av sinkstøv sette seg
 5 (~2 timer). I en separat reaksjonskolbe ble bis(dibenzylidenacetone)palladium(0) (270 mg, 0,5 mmol) og trifenyldifosfin (520 mg, 2 mmol) i tørt tetrahydrofuran (25 ml) rørt ved 25°C under argon i 10 min og deretter behandlet med 4-bromfenylmetylsulfon (4,23 g, 18 mmol) og den nyfremstilte sinkforbindelse i tetrahydrofuran. Den resulterende mursteinsrøde løsning ble oppvarmet ved 50°C i 24 timer, på hvilket tidspunkt tynnsjikt-kromatografi-
 10 analyse av reaksjonsblandingen viste fravær av utgangsmateriale. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 25°C og deretter hellet i en mettet vandig ammoniumklorid-løsning (150 ml), og den organiske forbindelsen ble ekstrahert med etylacetat (3 x 100 ml). De samlede organiske ekstrakter ble vasket med en mettet vandig natriumklorid-løsning (1 x 200 ml), tørket over vannfritt magnesiumsulfat, filtrert og inndampet *i vakuum*. Flashkromatografi
 15 (Merck Silikagel 60, 230-400 mesh, 3/2 heksaner/etylacetat) ga (E)-3-cykloheksyl-2-(4-metansulfonyl-fenyl)-akrylsyre-metylester (5,79 g, 99%) som et lavtsmeltende hvitt fast stoff: EI-HRMS *m/e* beregnet for $C_{17}H_{22}O_4S$ (M^+) 322,1238, funnet 322,1236.

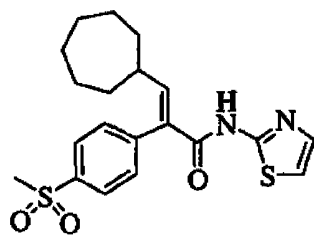
En løsning av (E)-3-cykloheksyl-2-(4-metansulfonyl-fenyl)-akrylsyre-metylester (5,7 g, 17,95 mmol) i etanol (65 ml) ble behandlet med en 1N vandig natriumhydroksyd-
 20 løsning (54 ml). Løsningen ble oppvarmet ved 45-50°C i 15 timer, på hvilket tidspunkt tynnsjikt-kromatografisk analyse av blandingen viste fravær av utgangsmateriale. Reaksjonsblandingen ble deretter inndampet *i vakuum* for å fjerne etanol, og residuet ble fortynnet med vann (100 ml) og ekstrahert med dietyleter (1 x 150 ml) for å fjerne eventuelle nøytrale urenheter. Det vandige sjiktet ble surgjort med en 1N vandig
 25 saltsyreløsning. Den resulterende syre ble ekstrahert med etylacetat (2 x 150 ml). De samlede organiske sjikt ble vasket med en mettet vandig natriumklorid-løsning (1 x 250 ml), tørket over vannfritt magnesiumsulfat, filtrert og inndampet *i vakuum*, hvilket ga (E)-3-cykloheksyl-2-(4-(metansulfonyl)-fenyl)-akrylsyre (5,18 g, 94%) som et hvitt, fast stoff: Sm.p. 195-197°C; EI-HRMS *m/e* beregnet for $C_{16}H_{20}O_4S$ ($M+H$)⁺ 309,1160, funnet
 30 309,1165.

En løsning av trifenyldifosfin (8,79 g, 33,52 mmol) i metylenklorid (100 ml) ble avkjølt til 0°C og deretter behandlet med *N*-bromsuccinimid (5,97 g, 33,52 mmol). Reaksjonsblandingen ble rørt ved 0°C i 30 min og deretter behandlet med en løsning av

(E)-3-cykloheksyl-2-(4-(metansulfonyl)-fenyl)-akrylsyre (5,17 g, 16,76 mmol) i metylenklorid (20 ml). Den klare løsningen ble rørt i 15 min ved 0°C og fikk deretter oppvarmes til 25°C, der den ble rørt i 1,5 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter behandlet med 2-aminotiazol (5,04 g, 50,3 mmol), og den resulterende suspensjonen ble rørt i 2 d ved 25°C. Reaksjonsblandingen ble inndampet i *vakuu*m for å fjerne metylenklorid, og residuet ble fortynnet med etylacetat (250 ml) og en 1N vandig saltsyreløsning (150 ml). De to sjiktene ble separert, og det vandige sjiktet ble ekstrahert med etylacetat (1 x 100 ml). De samlede organiske ekstrakter ble suksessivt vasket med en mettet vandig natriumbikarbonat-løsning (1 x 150 ml) og en mettet vandig natriumklorid-løsning (1 x 250 ml), tørket over vannfritt magnesiumsulfat, filtrert og inndampet i *vakuu*m. Flashkromatografi (Merck Silikagel 60, 230-400 mesh, 8,5/1,5 til 3/2 heksaner/etylacetat) ga (E)-3-cykloheksyl-2-(4-metansulfonyl-fenyl)-N-tiazol-2-yl-akrylamid (2,8 g, 42%) som et amorf fast stoff: Sm.p. 167-169°C; EI-HRMS m/e beregnet for C₁₉H₂₂O₃S₂ (M⁺) 390,1072, funnet 390,1073.

Eksempel 5

(E)-3-Cykloheptyl-2-(4-metansulfonyl-fenyl)-N-tiazol-2-yl-akrylamid



En blanding av magnesium-metall (4,81 g, 200 mmol) og tørt tetrahydrofuran (10 ml) under argon ble behandlet med en løsning av 1,2-dibrometan (0,94 g, 5 mmol) i tørt tetrahydrofuran (5 ml). Den resulterende reaksjonsblanding ble rørt i 10 min for å aktivere magnesium-metallet. Reaksjonsblandingen ble deretter behandlet dråpevis med en løsning av cykloheptylbromid (17,7 g, 100 mmol) i tørt tetrahydrofuran (30 ml), en femtedels porsjon over et tidsrom på 5 min. Den resulterende reaksjonsblandingen ble rørt i 5-10 min for å igangsette den eksoterme reaksjon. Den gjenværende del av cykloheptylbromid-løsningen ble deretter tilsatt dråpevis med kontroll av den innvendige temperatur under 50°C. Etter fullstendig tilsetning ble løsningen rørt i 1 time og deretter fortynnet med tørt tetrahydrofuran (80 ml). I en separat reaksjonskolbe ble en blanding av litiumklorid (8,48 g, 200 mmol, fortørket ved 130°C under høyvakuu i 3 timer), og kobbercyanid (8,96 g,

100 mmol) i tørt tetrahydrofuran (110 ml) rørt ved 25°C under argon i 10 min for å oppnå en klar løsning. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til -70°C og deretter langsomt behandlet med det nyfremstilte cykloheptylmagnesiumbromid. Etter tilsetningen fikk reaksjonsblandingen oppvarmes til -10°C, hvor den ble rørt i 5 min. Den resulterende reaksjonsblanding ble igjen avkjølt tilbake til -70°C og deretter behandlet med metyl- propiolat (7,57 g, 90 mmol). Reaksjonsblandingen ble rørt i 15 timer ved -70°C til -50°C og deretter langsomt behandlet med en løsning av jod (34,3 g, 135 mmol) i tørt tetrahydrofuran (30 ml) idet temperaturen ble holdt ved -70°C til -60°C. Etter tilsetning av jodløsningen ble kjølebadet fjernet, og reaksjonsblandingen fikk oppvarmes til 25°C, hvor den ble rørt i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter hellet i en løsning bestående av en mettet vandig ammoniumklorid-løsning (400 ml) og ammoniumhydroksyd (100 ml), og den organiske forbindelsen ble ekstrahert med etylacetat (3 x 200 ml). De samlede organiske ekstrakter ble suksessivt vasket med en mettet vandig natriumtiosulfat-løsning (1 x 400 ml) og en mettet vandig natriumklorid-løsning (1 x 400 ml). Det organiske sjiktet ble deretter tørket over vannfritt magnesiumsulfat, filtrert og inndampet i *vakuum*. Flashkromatografi (Merck Silikagel 60, 230-400 mesh, 20/1 til 10/1 heksaner/dietyler) ga (E)-3-cykloheptyl-2-jod-akrylsyre-metylester (17,86 g, 64%) som en fargeløs olje: EI-HRMS m/e beregnet for C₁₁H₁₇IO₂ (M⁺) 308,0273, funnet 308,0273.

En blanding av sinkstøv (2,6 g, 40 mmol, Aldrich, -325 mesh) og tørt tetrahydrofuran (3 ml) under argon ble behandlet med 1,2-dibrometan (0,38 g, 2 mmol). Sinksuspensjonen ble deretter oppvarmet med en varmepistol til koking, fikk avkjøles og ble oppvarmet igjen. Denne prosessen ble gjentatt tre ganger for å sikre at sinkstøvet var aktivert. Den aktiverte sinkstøvsuspensjon ble deretter behandlet med trimetylsilylchlorid (220 mg, 2 mmol), og suspensjonen ble rørt i 15 min ved 25°C. Reaksjonsblandingen ble deretter behandlet dråpevis med en løsning av (E)-3-cykloheptyl-2-jod-akrylsyre-metylester (6,16 g, 20 mmol) i tørt tetrahydrofuran (5 ml) over 10 min. Reaksjonsblandingen ble deretter rørt ved 40-45°C i 1 time og så rørt natten over ved 25°C. Reaksjonsblandingen ble deretter fortynnet med tørt tetrahydrofuran (10 ml), og røringen ble stanset for å la overskudd av sinkstøv sette seg (~2 timer). I en separat reaksjonskolbe ble bis(dibenzylidenacetone)palladium(0) (270 mg, 0,5 mmol) og trifenyfosfin (520 mg, 2 mmol) i tørt tetrahydrofuran (25 ml) rørt ved 25°C under argon i 10 min og deretter behandlet med 4-bromfenylmetylsulfon (4,23 g, 18 mmol) og den nyfremstilte sinkforbindelse i tetrahydrofuran. Den resulterende mursteinsrøde løsning ble oppvarmet ved

50°C i 24 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 25°C og deretter hellet i en mettet vandig ammoniumklorid-løsning (150 ml), og den organiske forbindelsen ble ekstrahert med etylacetat (3 x 150 ml). De samlede organiske ekstrakter ble vasket med en mettet vandig natriumklorid-løsning (1 x 300 ml), tørket over vannfritt magnesiumsulfat, filtrert og inndampet *i vakuum*. Flashkromatografi (Merck Silikagel 60, 230-400 mesh, 4/1 til 1/1 heksaner/etylacetat) ga (E)-3-cykloheptyl-2-(4-metansulfonyl-fenyl)-akrylsyre-metylester (6,01 g, 99%) som en viskøs, gul olje: EI-HRMS *m/e* beregnet for $C_{18}H_{24}O_4S$ (M^+) 336,1395, funnet 336,1395.

En løsning av (E)-3-cykloheptyl-2-(4-metansulfonyl-fenyl)-akrylsyre-metylester (6,01 g, 17,8 mmol) i etanol (65 ml) ble behandlet med en 1N vandig natriumhydroksyd-løsning (55 ml). Løsningen ble oppvarmet ved 45-50°C i 15 timer, på hvilket tidspunkt tyynsjiktskromatografisk analyse av reaksjonsblandingen viste fravær av utgangsmateriale. Reaksjonsblandingen ble inndampet *i vakuum* for å fjerne etanol. Residuet ble fortynnet med vann (100 ml) og ekstrahert med dietyler (1 x 150 ml) for å fjerne eventuelle nøytrale urenheter. Det vandige sjiktet ble deretter surgjort med en 1N vandig saltsyre-løsning, og den resulterende syre ble ekstrahert med etylacetat (2 x 150 ml). De samlede organiske sjikt ble vasket med en mettet vandig natriumklorid-løsning (1 x 150 ml), tørket over vannfritt magnesiumsulfat, filtrert og inndampet *i vakuum*, hvilket ga (E)-3-cykloheptyl-2-(4-(metansulfonyl)-fenyl)-akrylsyre (4,99 g, 86%) som et hvitt, fast stoff: Sm.p. 164-166°C; EI-HRMS *m/e* beregnet for $C_{17}H_{22}O_4S$ ($M+H$)⁺ 322,1239, funnet 322,1237.

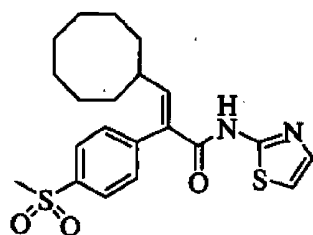
En løsning av trifenyfosfin (8,08 g, 30,8 mmol) i metylenklorid (100 ml) ble avkjølt til 0°C og deretter behandlet med *N*-bromsuccinimid (5,48 g, 30,8 mmol). Reaksjonsblandingen ble rørt ved 0°C i 30 min og så behandlet med en løsning av (E)-3-cykloheptyl-2-(4-(metansulfonyl)-fenyl)-akrylsyre (4,97 g, 15,41 mmol) i metylenklorid (20 ml). Den klare løsningen ble rørt i 15 min ved 0°C og fikk deretter oppvarmes til 25°C, der den ble rørt i 1,5 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter behandlet med 2-aminotiazol (4,63 g, 46,23 mmol), og den resulterende suspensjonen ble rørt i 2 d ved 25°C. Reaksjonsblandingen ble deretter inndampet *i vakuum* for å fjerne metylenklorid, og residuet ble fortynnet med etylacetat (250 ml) og en 1N vandig saltsyreløsning (150 ml). De to sjiktene ble separert, og det vandige sjiktet ble ekstrahert med etylacetat (1 x 150 ml). De samlede organiske ekstrakter ble suksessivt vasket med en mettet vandig natriumbikarbonat-løsning (1 x 250 ml) og en mettet vandig natriumklorid-løsning (1 x

200 ml), tørket over vannfritt magnesiumsulfat, filtrert og inndampet i *vakuum*.

Flashkromatografi (Merck Silikagel 60, 230-400 mesh, 5/1 til 3/2 heksaner/etylacetat) ga (E)-3-cykloheptyl-2-(4-metansulfonyl-fenyl)-N-tiazol-2-yl-akrylamid (2,7 g, 43%) som et amorft fast stoff. Denne forbindelsen ble oppløst i acetonitril (~55 ml) og lagret natten over ved 25°C. De faste stoffene ble samlet ved filtrering og vasket med acetonitril (5 ml) for å oppnå (E)-3-cykloheptyl-2-(4-metansulfonyl-fenyl)-N-tiazol-2-yl-akrylamid (2,1 g, 33%) som et krystallinsk, fast stoff: Sm.p. 163-165°C; EI-HRMS m/e beregnet for C₂₀H₂₄N₂O₃S₂ (M⁺) 404,1253, funnet 404,1251.

10 Eksempel 6

(E)-3-Cyklooktyl-2-(4-metansulfonyl-fenyl)-N-tiazol-2-yl-akrylamid



En blanding av magnesium-metall (1,94 g, 80 mmol) og tørt tetrahydrofuran (3 ml) under argon ble behandlet med en løsning av 1,2-dibrometan (0,56 g, 3 mmol) i tørt tetrahydrofuran (2 ml). Den resulterende reaksjonsblanding ble rørt i 10 min for å aktivere magnesium-metallet. Reaksjonsblandingen ble deretter behandlet dråpevis med en løsning av cyklooktylbromid (7,64 g, 40 mmol) i tørt tetrahydrofuran (15 ml), en femtedel over et tidsrom på 5 min. Den resulterende reaksjonsblanding ble rørt i 5-10 min for å igangsette den eksoterme reaksjon. Den gjenværende del av cyklooktylbromid-løsningen ble deretter tilsatt dråpevis med kontroll av den innvendige temperatur under 50°C. Etter fullstendig tilsetning ble løsningen rørt i 1 time og så fortynnet med tørt tetrahydrofuran (30 ml). I en separat reaksjonskolbe ble en blanding av litiumklorid (3,39 g, 80 mmol, fortørket ved 130°C under høyvakuum i 3 timer), og kobbercyanid (3,58 g, 40 mmol) i tørt tetrahydrofuran (40 ml) rørt ved 25°C under argon i 10 min for å oppnå en klar løsning. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til -70°C og deretter langsomt behandlet med det nyfremstilte cyklooktylmagnesiumbromid. Etter tilsetningen fikk reaksjonsblandingen oppvarmes til -10°C, der den ble rørt i 5 min. Den resulterende reaksjonsblanding ble igjen avkjølt tilbake til -70°C og deretter behandlet med metylpropiolat (3,02 g, 36 mmol). Reaksjons-

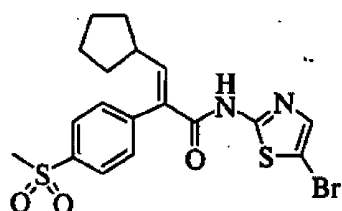
blandingen ble rørt i 15 timer ved -70°C til -50°C og så langsomt behandlet med en løsning av jod (15,22 g, 60 mmol) i tørt tetrahydrofuran (15 ml), idet temperaturen ble holdt ved -70°C til -60°C. Etter tilsetning av jodløsningen ble kjølebadet fjernet, og reaksjonsblandingen fikk oppvarmes til 25°C, hvor den ble rørt i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble
 5 deretter hellet i en løsning bestående av en mettet vandig ammoniumklorid-løsning (200 ml) og ammoniumhydroksyd (50 ml), og den organiske forbindelsen ble ekstrahert med etylacetat (3 x 100 ml). De samlede organiske ekstrakter ble suksessivt vasket med en mettet vandig natriumtiosulfat-løsning (1 x 200 ml) og en mettet vandig natriumklorid-løsning (1 x 200 ml). Det organiske sjiktet ble deretter tørket over vannfritt magnesiumsulfat, filtrert og inndampet *i vakuum*. Biotage-kromatografi (FLASH 40M, Silika, 20/1 til
 10 10/1 heksaner/dietyler) ga (E)-3-cyklooktyl-2-jod-akrylsyre-metylester (5,04 g, 43%) som en fargeløs olje: EI-HRMS m/e beregnet for C₁₂H₁₉IO₂ (M⁺) 322,0430, funnet 322,0432.

En blanding av sinkstøv (1,3 g, 20 mmol, Aldrich, -325 mesh) og tørt tetrahydro-
 15 furan (3 ml) under argon ble behandlet med 1,2-dibrometan (0,38 g, 2 mmol). Sink-suspensjonen ble deretter oppvarmet med en varmepistol til koking, fikk avkjøles og ble oppvarmet igjen. Denne prosessen ble gjentatt tre ganger for å sikre at sinkstøvet var aktivert. Den aktive sinkstøvsuspensjon ble deretter behandlet med trimetylsilylchlorid (220 mg, 2 mmol), og suspensjonen ble rørt i 15 min ved 25°C. Reaksjonsblandingen ble
 20 deretter behandlet dråpevis med en løsning av (E)-3-cyklooktyl-2-jod-akrylsyre-metylester (3,22 g, 10 mmol) i tørt tetrahydrofuran (4 ml) over 10 min. Reaksjonsblandingen ble så rørt ved 40-45°C i 1 time og deretter rørt natten over ved 25°C. Reaksjonsblandingen ble så fortynnet med tørt tetrahydrofuran (8 ml), og røringen ble stanset for å la overskudd av sinkstøv sette seg (~2 timer). I en separat reaksjonskolbe ble bis(dibenzylidenaceton)-
 25 palladium(0) (135 mg, 0,25 mmol) og trifenyfosfin (260 mg, 1 mmol) i tørt tetrahydrofuran (10 ml) rørt ved 25°C under argon i 10 min og deretter behandlet med 4-bromfenylmetylsulfon (2,12 g, 9 mmol) og den nyfremstilte sink- forbindelse i tetrahydrofuran. Den resulterende mursteinsrøde løsning ble oppvarmet ved 50°C i 24 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 25°C og deretter hellet i en mettet vandig
 30 ammoniumklorid-løsning (100 ml), og den organiske forbindelsen ble ekstrahert med etylacetat (3 x 75 ml). De samlede organiske ekstrakter ble vasket med en mettet vandig natriumklorid-løsning (1 x 200 ml), tørket over vannfritt magnesiumsulfat, filtrert og inndampet *i vakuum*. Flashkromatografi (Merck Silikagel 60, 230-400 mesh, 4/1 til 1/1

heksaner/etylacetat) ga (E)-3-cyklooktyl-2-(4-(metansulfonyl)-fenyl)-akrylsyre-metylester (2,85 g, 90%) som en lys gul halvfast forbindelse: EI-HRMS m/e beregnet for $C_{19}H_{26}O_4S$ (M^+) 350,1552, funnet 350,1554.

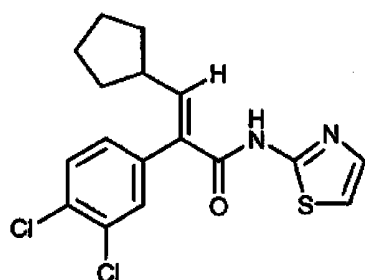
En løsning av (E)-3-cyklooktyl-2-(4-(metansulfonyl)-fenyl)-akrylsyre-metylester (2,82 g, 8,05 mmol) i etanol (30 ml) ble behandlet med en 1N vandig natriumhydroksyd-
 5 løsning (20 ml). Løsningen ble oppvarmet ved 45-50°C i 15 timer, på hvilket tidspunkt, tynnsjiktskromatografisk analyse av reaksjonsblandingen viste fravær av utgangsmateriale. Reaksjonsblandingen ble inndampet *i vakuum* for å fjerne etanol. Residuet ble fortynnet med vann (100 ml) og ekstrahert med dietyler (1 x 75 ml) for å fjerne eventuelle nøytral
 10 urenheter. Det vandige sjiktet ble deretter surgjort med en 1N vandig saltsyreløsning, og den resulterende syre ble ekstrahert med etylacetat (2 x 100 ml). De samlede organiske sjikt ble vasket med en mettet vandig natriumklorid-løsning (1 x 150 ml), tørket over vannfritt magnesiumsulfat, filtrert og inndampet *i vakuum*, hvilket ga (E)-3-cyklooktyl-2-(4-(metansulfonyl)-fenyl)-akrylsyre (2,64 g, 97%) som et lysegult, fast stoff: EI-HRMS
 15 m/e beregnet for $C_{18}H_{24}O_4S$ (M^+) 336,1395, funnet 336,1390.

En løsning av trifenyfosfin (2,09 g, 8 mmol) i metylenklorid (25 ml) ble avkjølt til 0°C og deretter behandlet med *N*-bromsuccinimid (1,42 g, 8 mmol). Reaksjonsblandingen ble rørt ved 0°C i 30 min og så behandlet med en løsning av (E)-3-cyklooktyl-2-(4-(metansulfonyl)fenyl)-akrylsyre (1,345 g, 4 mmol) i metylenklorid (10 ml). Den klare løsningen
 20 ble rørt i 15 min ved 0°C og fikk deretter oppvarmes til 25°C, hvor den ble rørt i 1,5 timer. Reaksjonsblandingen ble så behandlet med 2-aminotiazol (1,2 g, 12 mmol), og den resulterende suspensjonen ble rørt i 2 d ved 25°C. Reaksjonsblandingen ble deretter inndampet *i vakuum* for å fjerne metylenklorid, og residuet ble fortynnet med etylacetat (100 ml) og en 1N vandig saltsyreløsning (100 ml). De to sjiktene ble separert, og det
 25 vandige sjiktet ble ekstrahert med etylacetat (1 x 50 ml). De samlede organiske ekstrakter ble suksessivt vasket med en mettet vandig natriumbikarbonat-løsning (1 x 150 ml) og en mettet vandig natriumklorid-løsning (1 x 100 ml), tørket over vannfritt magnesiumsulfat, filtrert og inndampet *i vakuum*. Flashkromatografi (Merck Silikagel 60, 230-400 mesh, 5/1 til 3/2 heksaner/etylacetat) ga (E)-3-cyklooktyl-2-(4-(metansulfonyl)-fenyl)-N-tiazol-2-yl-
 30 akrylamid (1,22 g, 73%) som et amorft fast stoff: EI-HRMS m/e beregnet for $C_{21}H_{26}N_2O_3S_2$ (M^+) 418,1385, funnet 418,1385.

Eksempel 7**(E)-N-(5-Brom-tiazol-2-yl)-3-cyklopentyl-2-(4-metansulfonyl-fenyl)-akrylamid**

En suspensjon av (E)-3-cyklopentyl-2-(4-metansulfonyl-fenyl)-N-tiazol-2-yl-akrylamid (fremstilt i Eksempel 3, 0,44 g, 1,17 mmol) og N-bromsuccinimid (0,20 g, 1,17 mmol) i karbontetraklorid (4 ml) ved 25°C ble behandlet med benzoylperoksyd (14,17 mg, 0,058 mmol). Den resulterende reaksjonsblanding ble oppvarmet til 90°C, og den ble rørt natten over ved denne temperatur. Reaksjonsblandingen fikk avkjøles til 25°C og ble deretter inndampet i *vakuum*. Residuet ble oppløst i etylacetat (50 ml). Den organiske fasen ble deretter vasket med vann (1 x 50 ml) og en mettet vandig natriumklorid-løsning (1 x 50 ml), tørket over vannfritt magnesiumsulfat, filtrert og inndampet i *vakuum*. Biotage- kromatografi (FLASH 40M, Silika, 4/1 til 1/1 heksaner/etylacetat) ga (E)-N-(5-brom-tiazol-2-yl)-3-cyklopentyl-2-(4-metansulfonyl-fenyl)-akrylamid (115 mg, 22%) som hvitt fast stoff: Sm.p. 202-205°C.

15

Eksempel 8**(E)-3-Cyklopentyl-2-(3,4-diklor-fenyl)-N-tiazol-2-yl-akrylamid**

En blanding av aluminiumklorid (16,81 g, 126,05 mmol) i metylenklorid (105 ml) ble avkjølt til 5°C og rørt inntil det faste materialet var oppløst. Reaksjonsblandingen ble deretter langsomt behandlet med metyloksalyklorid (8,1 ml, 88,24 mmol), og den resulterende reaksjonsblanding ble rørt ved 5°C i 30 min. Reaksjonsblandingen ble så langsomt behandlet med 1,2-diklorbenzen (12,35 g, 84,04 mmol). Den resulterende reaksjonsblanding fikk oppvarmes til 25°C, hvor den ble rørt i 6 timer. Reaksjons-

20

blandingen ble deretter lagret ved 0°C i 15 timer. Reaksjonsblandingen ble langsomt hellet i is/vann (400 ml). Sjøktene ble ristet og separert. Det vandige sjiktet ble videre ekstrahert med metylenklorid (1 x 200 ml). De samlede organiske sjikt ble vasket med en mettet vandig natriumbikarbonat-løsning (1 x 200 ml) og vann (1 x 100 ml), tørket over
 5 magnesiumsulfat, filtrert og inndampet *i vakuum*. Flashkromatografi (Merck Silikagel 60, 230-400 mesh, 9/1 heksaner/etylacetat) ga (3,4-diklor-fenyl)-okso-eddiksyre-metylester (0,78 g, 4%) som et gult, fast stoff: Sm.p. 58,2-63°C; EI-HRMS m/e beregnet for $C_9H_6Cl_2O_3$ (M^+) 231,9694, funnet 231,9699.

En suspensjon av cyklopentylmetyltrifenylfosfoniumjodid (fremstilt i Eksempel 3,
 10 3,95 g, 8,37 mmol) i tørt tetrahydrofuran (10 ml) ble avkjølt til 0°C og deretter behandlet dråpevis med en 1,0M løsning av natrium-bis(trimetylsilyl)amid (8,4 ml, 8,37 mmol). Den lyse oransje reaksjonsblandingen ble rørt ved 0°C i 45 min. Reaksjonsblandingen ble deretter behandlet med en løsning av (3,4-diklor-fenyl)-okso-eddiksyre-metylester (1,30 g, 5,58 mmol) i tetrahydrofuran (4 ml). Den resulterende reaksjonsblanding fikk oppvarmes
 15 til 25°C, der den ble rørt i 64 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter inndampet *i vakuum* for å fjerne tetrahydrofuranet. Residuet ble fortynnet med vann (150 ml) og deretter ekstrahert med dietyleter (1 x 200 ml). Det organiske sjiktet ble tørket over natriumsulfat, filtrert og inndampet *i vakuum*. Flashkromatografi (Merck Silikagel 60, 70-230 mesh, 19/1 heksaner/etylacetat) ga 3-cyklopentyl-2-(3,4-diklor-fenyl)-akrylsyre-metylesteren (821,1
 20 mg, 49%) som en gul olje bestående av en 4,5:1 blanding av (E):(Z) isomerer. Isomer-blandingen ble anvendt uten ytterligere separering og karakterisering.

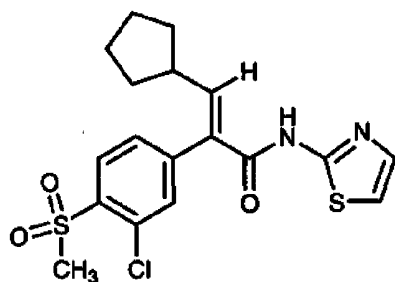
En løsning av isomer-blandingen av 3-cyklopentyl-2-(3,4-diklor-fenyl)-akrylsyre-metylester [821,1 mg, 2,74 mmol, (E):(Z) = 4,5:1] i tetrahydrofuran (3,4 ml) ble behandlet med en 0,8M vandig litiumhydroksyd-løsning (3,4 ml, 2,74 mmol). Reaksjonsblandingen
 25 ble rørt ved 25°C i 17 timer og deretter oppvarmet under tilbakesløp i 4 timer. Reaksjons-blandingen fikk avkjøles til 25°C og ble deretter inndampet *i vakuum* for å fjerne tetrahydrofuranet. Den gjenværende vandige sjikt ble surgjort til pH=2 med en 10% vandig saltsyreløsning og deretter ekstrahert med etylacetat (2 x 150 ml). De samlede organiske sjikt ble tørket over natriumsulfat, filtrert og inndampet *i vakuum*.
 30 Flashkromatografi (Merck Silikagel 60, 70-230 mesh, 1/1 heksaner/etylacetat) ga ren (E)-3-cyklopentyl-2-(3,4-diklor-fenyl)-akrylsyre (205,4 mg, 26%) som et hvitt, fast stoff: Sm.p. 119-120°C; EI-HRMS m/e beregnet for $C_{14}H_{14}Cl_2O_2$ (M^+) 284,0371, funnet 284,0370.

En løsning av (E)-3-cyklopentyl-2-(3,4-diklor-fenyl)-akrylsyre (73,9 mg, 0,26 mmol), *O*-benzotriazol-1-yl-*N,N,N',N'*-tetrametyluronium-heksafluorofosfat (108,1 mg, 0,29 mmol) og *N,N*-diisopropyletylamin (136 µl, 0,78 mmol) i tørt *N,N*-dimetylformamid (1,3 ml) ble rørt ved 25°C i 15 min og deretter behandlet med 2-aminotiazol (51,9 mg, 0,52 mmol). Den resulterende reaksjonsblanding ble rørt ved 25°C i 21 time. Reaksjonsblanding ble deretter inndampet i *vakuum* for å fjerne *N,N*-dimetylformamid. Residuet ble så fortynnet med etylacetat (100 ml). Det organiske sjiktet ble vasket med en 10% vandig saltsyreløsning (1 x 100 ml), en mettet vandig natriumbikarbonat-løsning (1 x 100 ml) og en mettet vandig natriumklorid-løsning (1 x 100 ml). Det organiske sjiktet ble tørket over natriumsulfat, filtrert og inndampet i *vakuum*. Flashkromatografi (Merck Silikagel 60, 70-230 mesh, 4/1 heksaner/etylacetat) ga to isomere produkter. Produktet med høyere R_f svarte til det ønskede produkt (E)-3-cyklopentyl-2-(3,4-diklor-fenyl)-N-tiazol-2-yl-akrylamid (15,3 mg, 16%), isolert som en hvitt, voksaktig fast stoff: Sm.p. 57-59°C; EI-HRMS m/e beregnet for $C_{17}H_{16}Cl_2N_2OS$ (M^+) 366,0360, funnet 366,0360.

15

Eksempel 9

(E)-2-(3-Klor-4-metansulfonyl-fenyl)-3-cyklopentyl-N-tiazol-2-yl-akrylamid



En løsning av aluminiumklorid (34,8 g, 261,4 mmol) i kloroform (120 ml) under argon ble avkjølt til 0°C og deretter behandlet dråpevis med en løsning av etyloksalyklorid (18,7 ml, 167,5 mmol) i kloroform (120 ml). Reaksjonsblanding ble rørt ved 0°C i 30 min og så behandlet dråpevis med en løsning av 2-klortioanisol (25,0 g, 156,5 mmol) i kloroform (120 ml). Den resulterende reaksjonsblanding ble rød av farge. Reaksjonsblanding fikk oppvarmes til 25°C, der den ble rørt i ytterligere 3,5 timer.

Reaksjonsblanding ble deretter langsomt behandlet med vann (500 ml), og etter tilsetning av vannet ble reaksjonsblanding gul. Den resulterende løsning ble deretter ekstrahert med kloroform (3 x 50 ml). Den organiske fasen ble tørket over natriumsulfat, filtrert og inndampet i *vakuum*. Flashkromatografi (Merck Silikagel 60, 230-400 mesh,

25

80/20 heksaner/etylacetat) ga (3-klor-4-metylsulfanyl-fenyl)-okso-eddiksyre-etyler (31,37 g, 77%) som en gul olje.

En suspensjon av cyklopentylmetyltrifenylfosfin-jodid (fremstilt i Eksempel 3, 725 mg, 1,53 mmol) i tetrahydrofuran (10 ml) ble avkjølt til 0°C og deretter behandlet med en 1,0M løsning av natrium-bis(trimetylsilyl)amid i tetrahydrofuran (2,14 ml, 2,14 mmol). Den resulterende røde reaksjonsblanding ble rørt ved 0°C i 45 minutter og deretter langsomt behandlet med en løsning av (3-klor-4-metylsulfanyl-fenyl)-okso-eddiksyre-etyler (355 mg, 1,37 mmol) i tetrahydrofuran (5 ml). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 25°C, hvor den ble rørt i 20 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter fortynnet med vann (50 ml) og ekstrahert med dietyleter (3 x 25 ml). De samlede organiske sjikt ble tørket over natriumsulfat, filtrert og inndampet *i vakuum*. Biotage-kromatografi (Flash 12M, Silika, 80/20 heksaner/etylacetat) ga 2-(3-klor-4-metylsulfanyl-fenyl)-3-cyklopentyl-akrylsyre-etyler (267 mg, 60%) som en gul olje bestående av en 2:1 blanding av (E):(Z) isomerer. Isomer-blandingen ble anvendt uten ytterligere separering og karakterisering.

En løsning av isomer-blandingen av 2-(3-klor-4-metylsulfanyl-fenyl)-3-cyklopentyl-akrylsyre-etyler [100 mg, 0,31 mmol, (E):(Z) = 2:1] i metylenklorid (5 ml) ble avkjølt til 0°C og deretter behandlet med 3-klorperoksybenzoesyre (80% kvalitet, 157 mg, 0,729 mmol). Reaksjonsblandingen ble rørt ved 0°C i 3,5 timer og deretter fortynnet med metylenklorid (25 ml). Den organiske fasen ble vasket med en mettet vandig natriumkarbonat-løsning (2 x 10 ml) og en mettet vandig natriumklorid-løsning (2 x 10 ml). Det organiske sjiktet ble tørket over natriumsulfat, filtrert og inndampet *i vakuum*. Biotage-kromatografi (Flash 12M, Silika, 80/20 heksaner/etylacetat) ga 2-(3-klor-4-metansulfonyl-fenyl)-3-cyklopentyl-akrylsyre-etyler (95 mg, 86%) som en fargeløs olje bestående av en 2:1 blanding av (E):(Z) isomerer. Isomer-blandingen ble anvendt uten ytterligere separering og karakterisering.

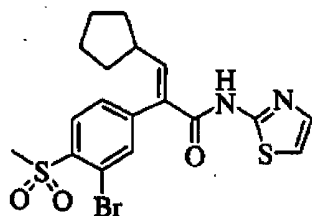
En løsning av isomer-blandingen av 2-(3-klor-4-metansulfonyl-fenyl)-3-cyklopentyl-akrylsyre-etyler [500 mg, 1,40 mmol, (E):(Z) = 2:1] i etanol (16 ml) ble behandlet med en løsning av kaliumhydroksyd (393,6 mg, 7,00 mmol) i vann (3,7 ml). Den gule løsning ble rørt i 3 timer ved 25°C og deretter inndampet *i vakuum* for å fjerne etanolen. Det gjenværende vandige sjikt ble surgjort til pH=2 med en 1N vandig saltsyreløsning og deretter ekstrahert med metylenklorid (3 x 15 ml). De samlede organiske sjikt ble så tørket over natriumsulfat, filtrert og inndampet *i vakuum*.

Flashkromatografi (Merck Silikagel 60, 230-400 mesh, 75/25 heksaner/etylacetat pluss 1% eddiksyre) ga (E)-2-(3-klor-4-metansulfonyl-fenyl)-3-cyklopentyl-akrylsyre (458 mg, 99%, 95% er E-isomeren) som et hvitt skum: FAB-HRMS m/e beregnet for $C_{15}H_{17}ClO_4S$ $(M+H)^+$ 329,0614, funnet 329,0628...

- 5 En løsning av trifenylfosfin (120 mg, 0,46 mmol) i metylenklorid (5 ml) ble avkjølt til 0°C og deretter langsomt behandlet med *N*-bromsuccinimid (92 mg, 0,52 mmol). Reaksjonsblandingen ble rørt ved 0°C inntil reaksjonsblandingen var homogen. Den resulterende lyst blårøde reaksjonsblanding ble deretter behandlet med (E)-2-(3-klor-4-metansulfonyl-fenyl)-3-cyklopentyl-akrylsyre (100 mg, 0,30 mmol), og reaksjons-
- 10 blandingen ble rørt ved 0°C i 20 min. Reaksjonsblandingen fikk deretter oppvarmes til 25°C, der den ble rørt i 30 min. Etter denne tiden ble reaksjonsblandingen behandlet med 2-aminotiazol (46 mg, 0,46 mmol) og pyridin (0,044 ml, 0,55 mmol), og den resulterende reaksjonsblanding ble rørt ved 25°C i 16 timer. Reaksjonen ble deretter fortynnet med vann (10 ml) og ekstrahert med metylenklorid (3 x 15 ml). De samlede organiske sjikt ble
- 15 tørket over natriumsulfat, filtrert og inndampet *i vakuum*. Flashkromatografi (Merck Silikagel 60, 230-400 mesh, 70/30 heksaner/etylacetat) ga (E)-2-(3-klor-4-metansulfonyl-fenyl)-3-cyklopentyl-*N*-tiazol-2-yl-akrylamid (63 mg, 50%) som en gul olje: EI-HRMS m/e beregnet for $C_{18}H_{19}ClN_2O_3S_2$ (M^+) 410,0526, funnet 410,0529.

20 Eksempel 10

(E)-2-(3-Brom-4-metansulfonyl-fenyl)-3-cyklopentyl-*N*-tiazol-2-yl-akrylamid



- En løsning av isoamyl-nitritt (8,06 ml, 60 mmol) i dimetyldisulfid (36,02 ml, 400 mmol) ved 25°C ble langsomt behandlet med 2,4-dibromanilin (4,8 g, 20 mmol).
- 25 Reaksjonen var eksoterm med gassutvikling. Den resulterende brune reaksjonsblanding ble oppvarmet til 80-90°C i 2 timer, på hvilket tidspunkt tynnsjikt-kromatografisk analyse av reaksjonsblandingen viste fravær av utgangsmateriale. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 25°C og deretter inndampet *i vakuum*. Det resulterende residuet ble oppløst i etylacetat (200 ml). Det organiske sjiktet ble vasket suksessivt med en 1N vandig saltsyreløsning (1

x 200 ml) og en mettet vandig natriumklorid-løsning (1 x 200 ml), tørket over vannfritt magnesiumsulfat, filtrert og inndampet *i vakuum*. Rensning ved anvendelse av et sjikt av silika (Merck Silikagel 60, 230-400 mesh, 4/1 heksaner/etylacetat) ga 2,4-dibromtioanisol (11,04 g, 99%) som en brun olje: EI-HRMS m/e beregnet for $C_7H_6Br_2S$ (M^+) 279,8623, 5 funnet 279,8619.

En løsning av 2,4-dibromtioanisol (11,04 g, 39,15 mmol) i metylenklorid (280 ml) ble avkjølt til $-10^{\circ}C$ og deretter behandlet med 3-klorperoksybenzoesyre (86% kvalitet, 20,26 g, 117,4 mmol). Reaksjonsblandingen ble rørt ved $-10^{\circ}C$ i 10 min og fikk deretter oppvarmes til $25^{\circ}C$, der den ble rørt natten over. På dette tidspunkt viste tynnsjikt- 10 kromatografisk analyse av reaksjonsblandingen fravær av utgangsmateriale. Reaksjonsblandingen ble deretter filtrert, og de faste stoffene ble vasket med metylenklorid (1 x 100 ml). Filtratet ble deretter fortynnet med en 1N vandig natriumhydroksyd-løsning (100 ml), og de to sjiktene ble separert. Det organiske sjiktet ble inndampet *i vakuum*, hvilket ga et brunt, fast stoff. Det brune faste stoffet ble oppløst i etylacetat (200 ml). Det organiske 15 sjiktet ble vasket suksessivt med en mettet vandig natriumbikarbonat-løsning (2 x 100 ml) og en mettet vandig natriumklorid-løsning (1 x 100 ml), tørket over vannfritt magnesiumsulfat, filtrert og inndampet *i vakuum*, hvilket ga en sirup. Denne sirupen ble behandlet med dietyleter og heksaner for å oppnå et hvitt, fast stoff. De resulterende faste stoffer ble oppsamlet ved filtrering, hvilket ga 2,4-dibromfenylmetylsulfon (10,3 g, 84%) som et hvitt, 20 fast stoff: Sm.p. $124-126^{\circ}C$; EI-HRMS m/e beregnet for $C_7H_6Br_2O_2S$ (M^+) 311,8455, funnet 311,8455.

En blanding av litiumklorid (8,48 g, 200 mmol, fortørket ved $130^{\circ}C$ under høyvakuum i 2 timer), og kobbercyanid (8,96 g, 100 mmol) i tørt tetrahydrofuran (100 ml) ble rørt ved $25^{\circ}C$ under argon i 10 min for å oppnå en klar løsning. Reaksjonsblandingen 25 ble avkjølt til $-70^{\circ}C$ og deretter langsomt behandlet med en 2M løsning av syklopentylmagnesiumklorid i dietyleter (55 ml, 110 mmol). Etter tilsetningen fikk reaksjonsblandingen oppvarmes til $-30^{\circ}C$, der den ble rørt i 5 min. Den resulterende reaksjonsblanding ble igjen avkjølt tilbake til $-70^{\circ}C$ og deretter langsomt behandlet med metylpropiolat (7,99 g, 95 mmol). Reaksjonsblandingen ble rørt ved $-60^{\circ}C$ til $-50^{\circ}C$ 30 natten over og deretter avkjølt til $-70^{\circ}C$ til $-60^{\circ}C$, på hvilket tidspunkt reaksjonsblandingen ble behandlet langsomt med en løsning av jod (34,3 g, 135 mmol) i tørt tetrahydrofuran (30 ml). Etter tilsetning av jodløsningen ble kjølebadet fjernet, og reaksjonsblandingen fikk oppvarmes til $25^{\circ}C$, der den ble rørt i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter hellet i en

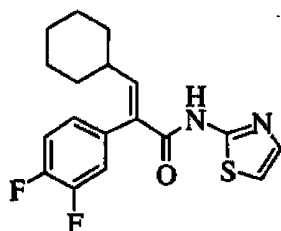
løsning bestående av en mettet vandig ammoniumklorid-løsning (200 ml) og ammoniumhydroksyd (50 ml), og den organiske forbindelsen ble ekstrahert over i dietyler (3 x 100 ml). De samlede organiske ekstrakter ble suksessivt vasket med en mettet vandig natriumtiosulfat-løsning (1 x 300 ml) og en mettet vandig natriumklorid-løsning (1 x 300 ml). Det organiske sjiktet ble tørket over vannfritt magnesiumsulfat, filtrert og inndampet i *vakuum*. Flashkromatografi (Merck Silikagel 60, 230-400 mesh, 20/1 heksaner/dietyler) ga (E)-3-cyklopentyl-2-jod-akrylsyre-metylester (25,8 g, 97%) som en gul olje: EI-HRMS m/e beregnet for $C_9H_{13}IO_2$ (M^+) 279,9960, funnet 279,9961.

En blanding av sinkstøv (650 mg, 10 mmol, Aldrich, -325 mesh) og tørt tetrahydrofuran (1 ml) under argon ble behandlet med 1,2-dibrometan (187 mg, 1,5 mmol). Sinksuspensjonen ble deretter oppvarmet med en varmepistol til koking, fikk avkjøles og ble oppvarmet igjen. Denne prosessen ble gjentatt tre ganger for å sikre at sinkstøvet var aktivert. Den aktive sinkstøv-suspensjon ble deretter behandlet med trimetylsilylchlorid (108 mg, 1 mmol), og suspensjonen ble rørt i 15 min ved 25°C. Reaksjonsblandingen ble deretter behandlet dråpevis med en løsning av (E)-3-cyklopentyl-2-jod-akrylsyre-metylester (660 mg, 2,25 mmol) i tørt tetrahydrofuran (2 ml) over 3 min. Reaksjonsblandingen ble så rørt ved 40-45°C i 1 time og deretter rørt natten over ved 25°C. Reaksjonsblandingen ble så fortynnet med tørt tetrahydrofuran (4 ml), og røringen ble stanset for å la overskudd av sinkstøv sette seg (~2 timer). I en separat reaksjonskolbe ble bis(dibenzylidenacetone)palladium(0) (37 mg, 0,07 mmol) og trifenyfosfin (72 mg, 0,3 mmol) i tørt tetrahydrofuran (6 ml) rørt ved 25°C under argon i 10 min og deretter behandlet med 2,4-bromfenylmetylsulfon (1,05 g, 3,5 mmol) og den nyfremstilte sinkforbindelsen i tetrahydrofuran. Den resulterende mursteinsrøde løsning ble oppvarmet ved 40-45°C over weekenden. Reaksjonsblandingen ble deretter avkjølt til 25°C og så hellet i en mettet vandig ammoniumklorid-løsning (50 ml), og den organiske forbindelsen ble ekstrahert med etylacetat (3 x 35 ml). De samlede organiske ekstrakter ble vasket med en mettet vandig natriumklorid-løsning (1 x 100 ml), tørket over vannfritt magnesiumsulfat, filtrert og inndampet i *vakuum*. Biotage-kromatografi (FLASH 40M, Silika, 5/1 heksaner/etylacetat) ga (E)-3-cyklopentyl-2-[3-brom-4-(metansulfonyl)-fenyl]-akrylsyre-metylester (1,03 g, 77,6%) som en lysegul olje.

En løsning av (E)-3-cyklopentyl-2-[3-brom-4-(metansulfonyl)-fenyl]-akrylsyre-metylester (357 mg, 0,92 mmol) i etanol (6 ml) ble behandlet med en 1N vandig natriumhydroksyd-løsning (2 ml). Løsningen ble oppvarmet ved 45-50°C i 15 timer, på

- hvilket tidspunkt tynnsjiktskromatografisk analyse av reaksjonsblandingen viste fravær av utgangsmaterialet. Reaksjonsblandingen ble inndampet *i vakuum* for å fjerne etanol. Residuet ble fortynnet med vann (10 ml) og ekstrahert med dietyleter (1 x 30 ml) for å fjerne eventuelle nøytrale urenheter. Det vandige sjiktet ble deretter surgjort med en 1N
- 5 vandig saltsyreløsning, og den resulterende syre ble ekstrahert med etylacetat (2 x 20 ml). De samlede organiske sjikt ble vasket med en mettet vandig natriumklorid-løsning (1 x 50 ml), tørket over vannfritt magnesiumsulfat, filtrert og inndampet *i vakuum*, hvilket ga (E)-3-cyklopentyl-2-[3-brom-4-(metansulfonyl)-fenyl]-akrylsyre (339 g, 98%) som et amorft fast stoff: EI-HRMS m/e beregnet for $C_{15}H_{17}BrO_4S$ (M^+) 372,0031, funnet 372,0028.
- 10 En løsning av trifenyfosfin (467 mg, 1,78 mmol) i metylenklorid (8 ml) ble avkjølt til 0°C og deretter behandlet med *N*-bromsuccinimid (317 mg, 1,78 mmol). Reaksjonsblandingen ble rørt ved 0°C i 30 min og så behandlet med en løsning (E)-3-cyklopentyl-2-[3-brom-4-(metansulfonyl)-fenyl]-akrylsyre (334 mg, 0,89 mmol) i metylenklorid (4 ml). Reaksjonsblandingen ble rørt i 15 min ved 0°C og fikk deretter oppvarmes til 25°C, hvor
- 15 den ble rørt i 1,5 timer. Reaksjonsblandingen ble så behandlet med 2-aminotiazol (713 mg, 7,12 mmol), og den resulterende suspensjonen ble rørt i 2 d ved 25°C. Reaksjonsblandingen ble deretter inndampet *i vakuum* for å fjerne metylenklorid, og residuet ble fortynnet med etylacetat (40 ml) og en 1N vandig saltsyreløsning (50 ml). De to sjiktene ble separert, og det vandige sjiktet ble ekstrahert med etylacetat (1 x 25 ml). De
- 20 samlede organiske ekstrakter ble suksessivt vasket med en 1N vandig saltsyreløsning (1 x 50 ml), en mettet vandig natriumbikarbonat-løsning (1 x 50 ml) og en mettet vandig natriumklorid-løsning (1 x 50 ml). Det organiske sjiktet ble tørket over vannfritt magnesiumsulfat, filtrert og inndampet *i vakuum*. Biotage-kromatografi (FLASH 40S, Silika, 3/1 heksaner/etylacetat) ga det rene (E)-2-(3-brom-4-metansulfonyl-fenyl)-3-cyklopentyl-N-tiazol-2-yl-akrylamid (71 mg, 17,5%) som et amorft, hvitt, fast stoff: EI-
- 25 HRMS m/e beregnet for $C_{18}H_{19}BrN_2O_3S_2$ (M^+) 454,0020, funnet 454,0025.

Eksempel 11

(E)-3-Cykloheksyl-2-(3,4-difluor-fenyl)-N-tiazol-2-yl-akrylamid

En blanding av sinkstøv (980 mg, 15 mmol, Aldrich, -325 mesh) og tørt tetrahydro-
 5 furan (3 ml) under argon ble behandlet med 1,2-dibrometan (0,37 g, 2 mmol). Sink-
 suspensjonen ble deretter oppvarmet med en varmepistol til koking, fikk avkjøles og ble
 oppvarmet igjen. Denne prosessen ble gjentatt tre ganger for å sikre at sinkstøvet var
 aktivert. Den aktive sinkstøvsuspensjonen ble deretter behandlet med trimetylsilylchlorid
 (82 mg, 0,75 mmol), og suspensjonen ble rørt i 15 min ved 25°C. Reaksjonsblandingen
 10 ble så behandlet dråpevis med en løsning av (E)-3-cykloheksyl-2-jod-akrylsyre-metylester
 (fremstilt i Eksempel 4, 1,47 g, 5 mmol) i tørt tetrahydrofuran (1,5 ml) over 3 min. Under
 tilsetningen steg temperaturen til 45°C. Reaksjonsblandingen ble deretter rørt ved 40-45°C
 i 1 time og så rørt natten over ved 25°C. Reaksjonsblandingen ble deretter fortynnet med
 tørt tetrahydrofuran (5 ml), og røringen ble stanset for å la overskudd av sinkstøv sette seg
 15 (~2 timer). I en separat reaksjonskolbe ble bis(dibenzylidenacetone)palladium(0) (54 mg,
 0,1 mmol) og trifenylfosfin (104 mg, 0,4 mmol) i tørt tetrahydrofuran (10 ml) rørt ved
 25°C under argon i 10 min og deretter behandlet med 3,4-difluor-jodbenzen (960 mg, 4
 mmol) og den nyfremstilte sinkforbindelse i tetrahydrofuran. Den resulterende mursteins-
 røde løsning ble oppvarmet ved 25°C i 15 timer, på hvilket tidspunkt tynnsjiktskromato-
 20 grafisk analyse av reaksjonsblandingen viste fravær av utgangsmateriale. Reaksjons-
 blandingen ble deretter hellet i en mettet vandig ammoniumklorid-løsning (50 ml), og den
 organiske forbindelse ble ekstrahert over i dietyleter (2 x 50 ml). De samlede organiske
 ekstrakter ble vasket med en mettet vandig natriumklorid-løsning (1 x 50 ml), tørket over
 vannfritt magnesiumsulfat, filtrert og inndampet i *vakuum*. Biotage-kromatografi (FLASH
 25 40M, Silika, 5/1 heksaner/dietyleter) ga (E)-3-cykloheksyl-2-(3,4-difluor-fenyl)-akrylsyre-
 metylester (1,06 g, 95%) som en olje: EI-HRMS m/e beregnet for C₁₆H₁₈F₂O₂ (M⁺)
 280,1275, funnet 280,1275.

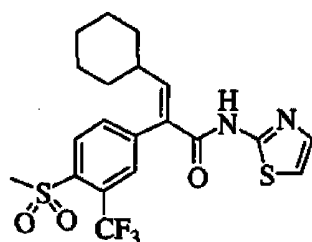
En løsning av (E)-3-cykloheksyl 2-(3,4-difluor-fenyl)-akrylsyre-metylester (0,55 g,
 1,97 mmol) i etanol (10 ml) ble behandlet med en 1N vandig natriumhydroksyd-løsning (4

ml). Løsningen ble oppvarmet ved 40°C i 15 timer, på hvilket tidspunkt tynnsjikt-kromatografi viste fravær av utgangsmateriale. Reaksjonsblandingen ble deretter inndampet i *vakuum* for å fjerne etanol, og residuet ble fortynnet med vann (30 ml) og deretter surgjort med en 1N vandig saltsyreløsning. Den resulterende syre ble ekstrahert med etylacetat (2 x 30 ml). De samlede organiske sjikt ble vasket med en mettet vandig natriumklorid-løsning (1 x 50 ml), tørket over vannfritt magnesiumsulfat, filtrert og inndampet i *vakuum*, hvilket ga (E)-3-cykloheksyl-2-(3,4-difluor-fenyl)-akrylsyre (0,51 g, 97%) som et hvitt, fast stoff: Sm.p. 119-121°C; EI-HRMS m/e beregnet for C₁₅H₁₆F₂O₂ (M+H)⁺ 267,1196, funnet 267,1200.

En løsning av trifenylfosfin (847 mg, 3,2 mmol) i metylenklorid (10 ml) ble avkjølt til 0°C og deretter behandlet med *N*-bromsuccinimid (575 mg, 3,2 mmol). Reaksjonsblandingen ble rørt ved 0°C i 30 min og så behandlet med en løsning av (E)-3-cykloheksyl-2-(3,4-difluor-fenyl)-akrylsyre (507 mg, 1,9 mmol) i metylenklorid (4 ml). Den klare løsningen ble rørt i 10 min ved 0°C og fikk deretter oppvarmes til 25°C, der den ble rørt i 1 time. Reaksjonsblandingen ble deretter behandlet med 2-aminotiazol (476 mg, 4,75 mmol), og den resulterende suspensjonen ble rørt i 15 timer ved 25°C. Reaksjonsblandingen ble inndampet i *vakuum* for å fjerne metylenklorid, og residuet ble fortynnet med etylacetat (75 ml). Det organiske sjiktet ble vasket suksessivt med en 1N vandig saltsyreløsning (2 x 30 ml), en mettet vandig natriumbikarbonat-løsning (2 x 30 ml) og en mettet vandig natriumklorid-løsning (1 x 50 ml). Det organiske sjiktet ble deretter tørket over vannfritt magnesiumsulfat, filtrert og inndampet i *vakuum*. Biotage-kromatografi (FLASH 40M, Silika, 8/1 til 4/1 heksaner/etylacetat) ga (E)-3-cykloheksyl-2-(3,4-difluor-fenyl)-*N*-tiazol-2-yl-akrylamid (520 mg, 78%) som et amorft fast stoff: EI-HRMS m/e beregnet for C₁₈H₁₈F₂N₂OS (M⁺) 348,1108, funnet 348,1104.

Eksempel 12

(E)-3-Cykloheksyl-2-(4-metansulfonyl-3-trifluormetyl-fenyl)-*N*-tiazol-2-yl-akrylamid



En løsning av isoamylnitritt (4,02 ml, 30 mmol) i dimetyldisulfid (19,8 ml, 220 mmol) ved 25°C ble langsomt behandlet med 4-brom-2-(trifluormetyl)anilin (4,8 g, 20 mmol). Reaksjonen var eksoterm med gassutvikling. Den resulterende brune reaksjonsblanding ble oppvarmet til 80-90°C i 2 timer, på hvilket tidspunkt tynnsjikt-kromatografisk analyse av reaksjonsblandingen viste fravær av utgangsmateriale. Reaksjonsblandingen ble
 5 avkjølt til 25°C og deretter inndampet *i vakuum*. Det resulterende residuet ble oppløst i etylacetat (200 ml). Det organiske sjiktet ble vasket suksessivt med en 1N vandig saltsyreløsning (1 x 200 ml) og en mettet vandig natriumklorid-løsning (1 x 200 ml), tørket over vannfritt magnesiumsulfat, filtrert og inndampet *i vakuum*. Biotage-kromatografi
 10 (FLASH 40M, Silika, 8/1 heksaner/etylacetat) ga 4-brom-1-metylsulfanyl-2-trifluormetyl-benzen (4,73 g, 87%) som en brun olje: EI-HRMS *m/e* beregnet for $C_8H_6BrF_3S$ (M^+) 269,9326, funnet 269,9327.

En løsning av 4-brom-1-metylsulfanyl-2-trifluormetyl-benzen (4,71 g, 17,4 mmol) i metylenklorid (100 ml) ble avkjølt til -10°C og deretter behandlet med 3-klorperoksybenzosyre (86% grade, 9,0 g, 52,2 mmol). Reaksjonsblandingen ble rørt ved -10°C i 10
 15 min og fikk deretter oppvarmes til 25°C, der den ble rørt natten over. På dette tidspunkt viste tynnsjikt-kromatografisk analyse av reaksjonsblandingen fravær av utgangsmateriale. Reaksjonsblandingen ble deretter filtrert, og de faste stoffene ble vasket med metylenklorid (1 x 50 ml). Filtratet ble inndampet *i vakuum*. Det resulterende residuet ble oppløst i
 20 etylacetat (100 ml). Det organiske sjiktet ble vasket suksessivt med en mettet vandig natriumbikarbonat-løsning (2 x 100 ml) og en mettet vandig natriumklorid-løsning (1 x 100 ml), tørket over vannfritt magnesiumsulfat, filtrert og inndampet *i vakuum*, hvilket ga et gult, fast stoff. Omkrystallisering fra metylenklorid (20 ml), dietyleter (10 ml) og heksaner ga 4-brom-1-metansulfonyl-2-trifluormetyl-benzen (3,46 g, 57%) som et hvitt,
 25 fast stoff: Sm.p. 110-112°C; EI-HRMS *m/e* beregnet for $C_8H_6BrF_3O_2S$ (M^+) 301,9224, funnet 301,9223.

En blanding av sinkstøv (1,3 g, 20 mmol, Aldrich, -325 mesh) og tørt tetrahydrofuran (2 ml) under argon ble behandlet med 1,2-dibrometan (187 mg, 1 mmol). Sink-suspensjonen ble deretter oppvarmet med en varmepistol til koking, fikk avkjøles og ble
 30 oppvarmet igjen. Denne prosessen ble gjentatt tre ganger for å sikre at sinkstøvet var aktivert. Den aktiverte sinkstøv-suspensjonen ble deretter behandlet med trimetylsilyl-klorid (110 mg, 1 mmol), og suspensjonen ble rørt i 15 min ved 25°C. Reaksjonsblanding ble deretter behandlet dråpevis med en løsning av (E)-3-cykloheksyl-2-jod-

akrylsyre-metylester (fremstilt i Eksempel 4, 2,5 g, 8,5 mmol) i tørt tetrahydrofuran (3 ml) over 5 min. Etter tilsetningen ble reaksjonsblandingen rørt i 1 time ved 40-45°C og deretter rørt natten over ved 25°C. Reaksjonsblandingen ble så fortynnet med tørt tetrahydrofuran (4 ml), og røringen ble stanset for å la overskudd av sinkstøv sette seg (~2 timer). I en separat reaksjons- kolbe ble bis(dibenzylidenacetone)palladium(0) (108 mg, 0,2 mmol) og trifenylfosfin (209 mg, 0,8 mmol) i tørt tetrahydrofuran (10 ml) rørt ved 25°C under argon i 10 min og deretter behandlet med 4-brom-1-metansulfonyl-2-trifluormetylbenzen (2,12 g, 7 mmol) og den nyfremstilte sinkforbindelsen i tetrahydrofuran. Den resulterende mursteinsrøde løsning ble oppvarmet ved 40-45°C i 2 d. Reaksjons-

10 blandingen ble avkjølt til 25°C og deretter hellet i en mettet vandig ammoniumklorid-løsning (100 ml), og den organiske forbindelsen ble ekstrahert med etylacetat (3 x 75 ml). De samlede organiske ekstrakter ble vasket med en mettet vandig natriumklorid-løsning (1 x 100 ml), tørket over vannfritt magnesiumsulfat, filtrert og inndampet *i vakuum*. Biotage-kromatografi (FLASH 40M, Silika, 9/1 til 3/1 heksaner/etylacetat) ga (E)-3-cykloheksyl-2-

15 (4-metansulfonyl-3-trifluormetyl-fenyl)-akrylsyre-metylester (2,7 g, 99%) som en viskøs olje: EI-HRMS m/e beregnet for $C_{18}H_{21}F_3O_4S$ (M^+) 391,1191, funnet 391,1200.

En løsning av (E)-3-cykloheksyl-2-(4-metansulfonyl-3-trifluormetyl-fenyl)-akrylsyre-metylester (1,8 g, 4,6 mmol) i etanol (20 ml) ble behandlet med en 1N vandig natriumhydroksyd-løsning (15 ml). Løsningen ble oppvarmet ved 45-50°C i 15 timer, på

20 hvilket tidspunkt tynnsjikt-kromatografisk analyse av blandingen viste fravær av utgangsmateriale. Reaksjonsblandingen ble deretter inndampet *i vakuum* for å fjerne etanol, og residuet ble fortynnet med vann (40 ml) og ekstrahert med dietyler (1 x 50 ml) for å fjerne eventuelle nøytrale urenheter. Det vandige sjiktet ble surgjort med en 1N vandig saltsyreløsning. Den resulterende syren ble ekstrahert med etylacetat (2 x 75 ml).

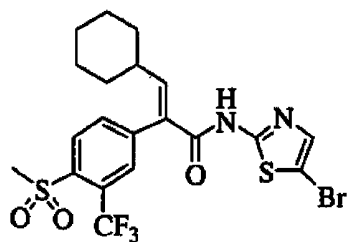
25 De samlede organiske sjikt ble vasket med en mettet vandig natriumklorid-løsning (1 x 100 ml), tørket over vannfritt magnesiumsulfat, filtrert og inndampet *i vakuum*, hvilket ga (E)-3-cykloheksyl-2-(4-(metansulfonyl)-3-(trifluormetyl)-fenyl)-akrylsyre (1,74 g, 99%) som et hvitt, fast stoff: Sm.p. 62-64°C; EI-HRMS m/e beregnet for $C_{17}H_{19}F_3O_4S$ ($M+H$)⁺ 377,1034, funnet 377,1041.

30 En løsning av trifenylfosfin (1,39 g, 5,3 mmol) i metylenklorid (50 ml) ble avkjølt til 0°C og deretter behandlet med *N*-bromsuccinimid (0,94 g, 5,3 mmol). Reaksjonsblandingen ble rørt ved 0°C i 30 min og så behandlet med en løsning av (E)-3-cykloheksyl-2-(4-(metansulfonyl)-3-(trifluormetyl)-fenyl)-akrylsyre (1,00 g, 2,66 mmol) i metylen-

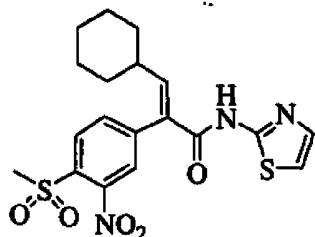
klorid (10 ml). Den klare løsningen ble rørt i 15 min ved 0°C og fikk deretter oppvarmes til 25°C, der den ble rørt i 1,5 timer. Reaksjonsblandingen ble så behandlet med 2-aminotiazol (800 mg, 7,98 mmol), og den resulterende suspensjonen ble rørt i 2 d ved 25°C. Reaksjonsblandingen ble inndampet i *vakuum* for å fjerne metylenklorid, og
 5 residuet ble fortynnet med etylacetat (100 ml) og en 1N vandig saltsyreløsning (100 ml). De to sjiktene ble separert, og det vandige sjiktet ble ekstrahert med etylacetat (1 x 50 ml). De samlede organiske ekstrakter ble suksessivt vasket med en 1N vandig saltsyreløsning (1 x 100 ml), en mettet vandig natriumbikarbonat-løsning (1 x 100 ml) og en mettet vandig natriumklorid-løsning (1 x 100 ml). Det organiske sjiktet ble deretter tørket over vannfritt
 10 magnesiumsulfat, filtrert og inndampet i *vakuum*. Biotage-kromatografi (FLASH 40M, Silika, 5/1 til 3/2 heksaner/etylacetat) ga (E)-3-cykloheksyl-2-(4-metansulfonyl-3-trifluormetyl-fenyl)-N-tiazol-2-yl-akrylamid (367 mg, 30%) som et amorft fast stoff: EI-HRMS m/e beregnet for C₂₀H₂₁F₃N₂O₃S₂ (M⁺) 458,0946, funnet 458,0947.

15 Eksempel 13

(E)-N-(5-Brom-tiazol-2-yl)-3-cykloheksyl-2-(4-metansulfonyl-3-trifluormetyl-fenyl)-akrylamid



En suspensjon av (E)-3-cykloheksyl-2-(4-metansulfonyl-3-trifluormetyl-fenyl)-N-tiazol-2-yl-akrylamid (fremstilt i Eksempel 12, 150 mg, 3,27 mmol) og N-bromsuccinimid (69 mg, 0,384 mmol) i karbontetraklorid (2 ml) ved 25°C ble behandlet med benzoylperoksyd (4,65 mg, 0,02 mmol). Den resulterende reaksjonsblanding ble oppvarmet til 90°C, der den ble rørt natten over ved denne temperatur. Reaksjonsblandingen fikk deretter avkjøles til 25°C og deretter inndampet i *vakuum*. Residuet ble oppløst i etylacetat
 25 (25 ml). Den organiske fasen ble deretter vasket med vann (1 x 30 ml) og en mettet vandig natriumklorid-løsning (1 x 30 ml), tørket over vannfritt magnesiumsulfat, filtrert og inndampet i *vakuum*. Biotage-kromatografi (FLASH 40S, Silika, 4/1 heksaner/etylacetat) ga (E)-N-(5-brom-tiazol-2-yl)-3-cykloheksyl-2-(4-metansulfonyl-3-trifluormetyl-fenyl)-akrylamid (59 mg, 33%) som et amorft, hvitt, fast stoff.

Eksempel 14**(E)-3-Cykloheksyl-2-(4-metansulfonyl-3-nitro-fenyl)-N-tiazol-2-yl-akrylamid**

5 En løsning av isoamylnitritt (2,01 ml, 15 mmol) i dimetyldisulfid (9,9 ml, 110 mmol) ved 25°C ble langsomt behandlet med 4-brom-2-nitroanilin (2,17 g, 10 mmol). Reaksjonen var eksoterm med gassutvikling. Den resulterende brune reaksjonsblanding ble oppvarmet til 80-90°C i 2 timer, på hvilket tidspunkt tynnsjikt-kromatografisk analyse av reaksjonsblandingen viste fravær av utgangsmateriale. Reaksjonsblandingen ble avkjølt
10 til 25°C og deretter inndampet i *vakuum*. Det resulterende residuet ble oppløst i etylacetat (100 ml). Det organiske sjiktet ble vasket suksessivt med en 1N vandig saltsyreløsning (1 x 100 ml) og en mettet vandig natriumklorid-løsning (1 x 100 ml), tørket over vannfritt magnesiumsulfat, filtrert og inndampet i *vakuum*. Biotage-kromatografi (FLASH 40M, Silika, 6/1 til 5/1 heksaner/etylacetat) ga 5-brom-2-tiometoksy-nitrobenzen (1,9 g, 76%)
15 som et brunt, fast stoff: EI-HRMS *m/e* beregnet for C₇H₆BrNO₂S (M⁺) 246,9372, funnet 246,9368.

En løsning av 5-brom-2-tiometoksy-nitrobenzen (1,37 g, 5,5 mmol) i metylenklorid (40 ml) ble avkjølt til -10°C og deretter behandlet med 3-klorperoksybenzoesyre (86% kvalitet, 2,80 g, 16,56 mmol). Reaksjonsblandingen ble rørt ved -10°C i 10 min og fikk
20 deretter oppvarmes til 25°C, der den ble rørt i 2 timer. På dette tidspunkt viste tynnsjikt-kromatografisk analyse av reaksjonsblandingen fravær av utgangsmateriale. Reaksjonsblandingen ble deretter inndampet i *vakuum*. Det resulterende residuet ble oppløst i etylacetat (100 ml). Det organiske sjiktet ble vasket suksessivt med en mettet vandig natriumbikarbonat-løsning (2 x 100 ml) og en mettet vandig natriumklorid-løsning
25 (1 x 100 ml), tørket over vannfritt magnesiumsulfat, filtrert og inndampet i *vakuum*. Biotage-kromatografi (FLASH 40M, Silika, 3/1 heksaner/etylacetat) ga urent 4-brom-2-nitrofenylmetylsulfon (1,5 g) som et fast stoff. Dette faste stoffet ble oppløst i metylenklorid, behandlet med heksaner og deretter filtrert, hvilket ga rent 4-brom-2-

nitrofenylmetylsulfon (0,98 g, 63%) som et hvitt, fast stoff: Sm.p. 175-177°C; EI-HRMS m/e beregnet for $C_7H_6BrNO_4S$ (M^+) 278,9201, funnet 278,9210.

En blanding av sinkstøv (650 mg, 10 mmol, Aldrich, -325 mesh) og tørt tetrahydrofuran (1 ml) under argon ble behandlet med 1,2-dibrometan (187 mg, 1,5 mmol). Sinksuspensjonen ble deretter oppvarmet med en varmepistol til koking, fikk avkjøles og ble oppvarmet igjen. Denne prosessen ble gjentatt tre ganger for å sikre at sinkstøvet var aktivert. Den aktiverte sinkstøv-suspensjon ble deretter behandlet med trimetylsilylchlorid (110 mg, 1 mmol), og suspensjonen ble rørt i 15 min ved 25°C. Reaksjonsblandingen ble så behandlet dråpevis med en løsning av (E)-3-cykloheksyl-2-jod-akrylsyre-metylester (fremstilt i Eksempel 4, 1,2 g, 4,2 mmol) i tørt tetrahydrofuran (2 ml) over 5 min. Reaksjonsblandingen ble deretter rørt ved 40-45°C i 1 time og så rørt natten over ved 25°C. Reaksjonsblandingen ble deretter fortynnet med tørt tetrahydrofuran (4 ml), og røringen ble stanset for å la overskudd av sinkstøv sette seg (~2 timer). I en separat reaksjons- kolbe ble bis(dibenzylidenaceton)palladium(0) (54 mg, 0,1 mmol) og trifenyfosfin (104 mg, 0,4 mmol) i tørt tetrahydrofuran (4 ml) rørt ved 25°C under argon i 10 min og deretter behandlet med 4-brom-2-nitrofenylmetylsulfon (0,94 g, 3,35 mmol) og den nyfremstilte sinkforbindelsen i tetrahydrofuran. Den resulterende mursteinsrøde løsning ble oppvarmet ved 50°C i 15 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter avkjølt til 25°C og så hellet i en mettet vandig ammoniumklorid-løsning (70 ml), og den organiske forbindelsen ble ekstrahert med etylacetat (3 x 50 ml). De samlede organiske ekstrakter ble vasket med en mettet vandig natriumklorid-løsning (1 x 100 ml), tørket over vannfritt magnesiumsulfat, filtrert og inndampet *i vakuum*. Biotage-kromatografi (FLASH 40M, Silika, 9/1 til 3/1 heksaner/etylacetat) ga (E)-3-cykloheksyl-2-(4-(metansulfonyl)-3-nitrofenyl)-akrylsyre-metylester (1 g, 82%) som et amorft, hvitt, fast stoff: EI-HRMS m/e beregnet for $C_{17}H_{21}NO_6S$ (M^+) 367,1090, funnet 367,1091.

En løsning av (E)-3-cykloheksyl-2-(4-(metansulfonyl)-3-nitrofenyl)-akrylsyre-metylester (597 mg, 1,62 mmol) i etanol (10 ml) ble behandlet med en 1N vandig natriumhydroksyd-løsning (8 ml). Løsningen ble oppvarmet ved 45-50°C i 15 timer, på hvilket tidspunkt, tynnsjiktskromatografisk analyse av reaksjonsblandingen viste fravær av utgangsmateriale. Reaksjonsblandingen ble inndampet *i vakuum* for å fjerne etanol. Residuet ble fortynnet med vann (20 ml) og ekstrahert med dietyleter (1 x 50 ml) for å fjerne eventuelle nøytrale urenheter. Det vandige sjiktet ble deretter surgjort med en 1N vandig saltsyreløsning, og den resulterende syre ble ekstrahert med etylacetat (2 x 50 ml).

De samlede organiske sjikt ble vasket med en mettet vandig natriumklorid-løsning (1 x 100 ml), tørket over vannfritt magnesiumsulfat, filtrert og inndampet *i vakuum*, hvilket ga (E)-3-cykloheksyl-2-(4-(metansulfonyl)-3-nitro-fenyl)-akrylsyre (0,514 g, 90%) som et hvitt, fast stoff: Sm.p. 244-247°C; EI-HRMS m/e beregnet for C₁₆H₁₉NO₆S (M⁺) 353,0933,

5 funnet 353,0929.

En løsning av trifenyfosfin (720 mg, 2,75 mmol) i metylenklorid (25 ml) ble avkjølt til 0°C og deretter behandlet med *N*-bromsuccinimid (490 mg, 2,75 mmol).

Reaksjonsblandingen ble rørt ved 0°C i 30 min og så behandlet med en løsning av (E)-3-cykloheksyl-2-(4-(metansulfonyl)-3-nitro-fenyl)-akrylsyre (485 mg, 1,37 mmol) i

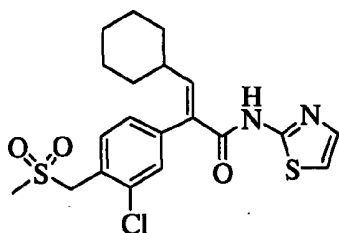
10 metylenklorid (5 ml). Reaksjonsblandingen ble rørt i 15 min ved 0°C og fikk deretter oppvarmes til 25°C, der den ble rørt i 1,5 timer. Reaksjonsblandingen ble så behandlet med 2-aminotiazol (412 mg, 4,12 mmol), og den resulterende suspensjonen ble rørt i 2 d ved 25°C. Reaksjonsblandingen ble deretter inndampet *i vakuum* for å fjerne metylenklorid og residuet ble fortynnet med etylacetat (70 ml) og en 1N vandig saltsyreløsning (50 ml).

15 De to sjiktene ble separert, og det vandige sjiktet ble ekstrahert med etylacetat (1 x 50 ml).

De samlede organiske ekstrakter ble suksessivt vasket med en 1N vandig saltsyreløsning (1 x 100 ml), en mettet vandig natriumbikarbonat-løsning (1 x 100 ml) og en mettet vandig natriumklorid-løsning (1 x 100 ml). Det organiske sjiktet ble tørket over vannfritt magnesiumsulfat, filtrert og inndampet *i vakuum*. Biotage-kromatografi (FLASH 40S, 20 Silika, 5/1 til 3/2 heksaner/etylacetat) ga (E)-3-cykloheksyl-2-(4-(metansulfonyl)-3-nitro-fenyl)-*N*-tiazol-2-yl-akrylamid (122 mg, 20%) som et amorft fast stoff: EI-HRMS m/e beregnet for C₁₉H₂₁N₃O₅S₂ (M⁺) 435,0923, funnet 435,0923.

Eksempel 15

25 (E)-2-(3-Klor-4-metansulfonylmetyl-fenyl)-3-cykloheksyl-*N*-tiazol-2-yl-akrylamid



En suspensjon av 2-klor-4-jodtoluen (7,57 g, 30 mmol) og *N*-bromsuccinimid (5,34 g, 30 mmol) i karbontetraklorid (40 ml) ble behandlet med benzoylperoksyd (0,3 g, 1,2 mmol). Reaksjonsblandingen ble deretter oppvarmet ved 90°C i 15 timer, på hvilket

tidspunkt, tynnsjikt-kromatografisk analyse av reaksjonsblandingen viste fravær av utgangsmateriale. Reaksjonsblandingen ble deretter avkjølt til 25°C og inndampet i *vakuum*. Den resulterende lyserøde rest ble oppløst i etylacetat (200 ml). Det organiske sjiktet ble vasket suksessivt med vann (2 x 100 ml) og en mettet vandig natriumklorid-løsning (1 x 100 ml), tørket over vannfritt magnesiumsulfat, filtrert og inndampet i *vakuum*. Biotage-kromatografi (FLASH 40M, Silika, heksaner) ga 2-klor-4-jodbenzylbromid (4,83 g, 48%) som et hvitt, fast stoff: Sm.p. 44-45,5°C; EI-HRMS m/e beregnet for C_7H_5BrClI (M^+) 329,8308, funnet 329,8319.

En løsning av 2-klor-4-jodbenzylbromid (4,82 g, 14,54 mmol) i *N,N*-dimetylformamid (30 ml) ble behandlet med natriumtiometoksyd (2,04 g, 29,08 mmol). Etter tilsetningen ble løsningen uklar og gikk over til en gul farge. Den resulterende reaksjonsblanding ble rørt i 3 timer ved 25°C. Reaksjonsblandingen ble deretter fortynnet med etylacetat (100 ml). Det organiske sjiktet ble vasket suksessivt med vann (2 x 100 ml) og en mettet vandig natriumklorid-løsning (1 x 100 ml), tørket over vannfritt magnesiumsulfat, filtrert og inndampet i *vakuum*, hvilket ga 2-klor-4-jodbenzylmetylsulfid (4,24 g, 97%) som en fargeløs olje som ble anvendt uten ytterligere rensning: EI-HRMS m/e beregnet for C_8H_8ClIS (M^+) 297,9080, funnet 297,9078.

En løsning av 2-klor-4-jodbenzylmetylsulfid (4,24 g, 14,2 mmol) i metylenklorid (100 ml) ble avkjølt til -5°C og deretter behandlet med 3-klorperoksybenzosyre (86% kvalitet, 7,35 g, 42,6 mmol). Reaksjonsblandingen ble rørt ved -5°C i 15 min og fikk deretter oppvarmes til 25°C, der den ble rørt i 3 timer. På dette tidspunkt viste tynnsjikt-kromatografisk analyse av reaksjonsblandingen fravær av utgangsmateriale. De faste stoffene ble filtrert fra og deretter vasket med metylenklorid (1 x 50 ml). Filtratet ble så inndampet i *vakuum*, og det resulterende residuet ble oppløst i en blanding av etylacetat (20 ml) og dietyleter (100 ml). Det organiske sjiktet ble vasket suksessivt med en mettet vandig natriumbikarbonat-løsning (2 x 100 ml), en mettet vandig natriumbisulfittløsning (1 x 100 ml) og en mettet vandig natriumklorid-løsning (1 x 100 ml). Det organiske sjiktet ble deretter tørket over vannfritt magnesiumsulfat, filtrert og inndampet i *vakuum*. Biotage-kromatografi (FLASH 40M, Silika, 10/1/10 heksaner/etylacetat/metylenklorid) ga 2-klor-4-jodbenzylmetylsulfon (3,67 g, 78%) som et hvitt, fast stoff: Sm.p. 125-127°C; EI-HRMS m/e beregnet for $C_8H_8ClIO_2S$ (M^+) 329,8979, funnet 329,8969.

En blanding av sinkstøv (650 mg, 10 mmol, Aldrich, -325 mesh) og tørt tetrahydrofuran (2 ml) under argon ble behandlet med 1,2-dibrometan (187 mg, 1 mmol).

Sinksuspensjonen ble deretter oppvarmet med en varmepistol til koking, fikk avkjøles og ble oppvarmet igjen. Denne prosessen ble gjentatt tre ganger for å sikre at sinkstøvet var aktivert. Den aktiverte sinkstøv-suspensjonen ble deretter behandlet med trimetylsilyl-klorid (110 mg, 1 mmol), og suspensjonen ble rørt i 15 min ved 25°C. Reaksjons-

5 blandingen ble deretter behandlet dråpevis med en løsning av (E)-3-cykloheksyl-2-jod-akrylsyre-metylester (fremstilt i Eksempel 4, 1,17 g, 4 mmol) i tørt tetrahydrofuran (2 ml) over 5 min. Reaksjonsblandingen ble så rørt ved 40-45°C i 1 time og deretter rørt natten over ved 25°C. Reaksjonsblandingen ble så fortynnet med tørt tetrahydrofuran (4 ml), og røringen ble stanset for å la overskudd av sinkstøv sette seg (~2 timer). I en separat

10 reaksjon kolbe ble bis(dibenzylidenaceton)palladium(0) (54 mg, 0,1 mmol) og trifenyfosfin (104 mg, 0,4 mmol) i tørt tetrahydrofuran (4 ml) rørt ved 25°C under argon i 10 min og deretter behandlet med 2-klor-4-jodbenzylmetylsulfon (0,85 g, 2,57 mmol) og den nyfremstilte sinkforbindelsen i tetrahydrofuran. Den resulterende mursteinsrøde løsning ble oppvarmet ved 50°C i 2 d. Reaksjonsblandingen ble deretter avkjølt til 25°C

15 og så hellet i en mettet vandig ammoniumklorid-løsning (50 ml), og den organiske forbindelsen ble ekstrahert med etylacetat (3 x 30 ml). De samlede organiske ekstrakter ble vasket med en mettet vandig natriumklorid-løsning (1 x 100 ml), tørket over vannfritt magnesiumsulfat, filtrert og inndampet *i vakuum*. Biotage-kromatografi (FLASH 40M, Silika, 9/1 til 3/1 heksaner/etylacetat) ga (E)-3-cykloheksyl-2-(3-klor-4-((metylen)-

20 metylsulfonyl)-fenyl)-akrylsyre-metylester (0,94 g, 98%) som et amorft, hvitt, fast stoff: EI-HRMS m/e beregnet for $C_{18}H_{23}ClO_4S$ (M^+) 370,1005, funnet 370,1001.

En løsning av (E)-3-cykloheksyl-2-(3-klor-4-((metylen)-metylsulfonyl)-fenyl)-akrylsyre-metylester (887 mg, 2,4 mmol) i etanol (10 ml) ble behandlet med en 1N vandig natriumhydroksyd-løsning (8 ml). Løsningen ble oppvarmet ved 45-50°C i 15 timer, på

25 hvilket tidspunkt tynnsjikt-kromatografisk analyse av reaksjonsblandingen viste fravær av utgangsmateriale. Reaksjonsblandingen ble inndampet *i vakuum* for å fjerne etanol. Residuet ble fortynnet med vann (20 ml) og ekstrahert med dietyleter (1 x 50 ml) for å fjerne eventuelle nøytrale urenheter. Det vandige sjiktet ble deretter surgjort med en 1N vandig saltsyreløsning, og den resulterende syre ble ekstrahert med etylacetat (2 x 50 ml).

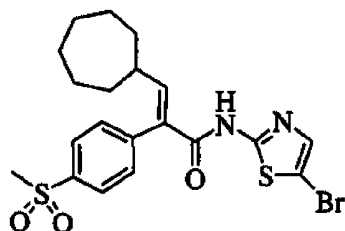
30 De samlede organiske sjikt ble vasket med en mettet vandig natriumklorid-løsning (1 x 100 ml), tørket over vannfritt magnesiumsulfat, filtrert og inndampet *i vakuum*, hvilket ga (E)-3-cykloheksyl-2-(3-klor-4-((metylen)-metylsulfonyl)-fenyl)-akrylsyre (0,847 g, 99%) som

et hvitt, fast stoff: Sm.p. 105-108°C; EI-HRMS m/e beregnet for $C_{17}H_{21}ClO_4S$ (M^+) 356,0849, funnet 356,0844.

En løsning av trifenylfosfin (1,23 g, 4,69 mmol) i metylenklorid (15 ml) ble avkjølt til 0°C og deretter behandlet med *N*-bromsuccinimid (830 mg, 4,69 mmol). Reaksjons-
 5 blandingen ble rørt ved 0°C i 30 min og så behandlet med en løsning av (E)-3-cykloheksyl-2-(3-klor-4-((metylen)-metylsulfonyl)-fenyl)-akrylsyre (837 mg, 2,34 mmol) i metylenklorid (6 ml). Reaksjonsblanding ble rørt i 15 min ved 0°C og fikk deretter oppvarmes til 25°C, der den ble rørt i 1,5 timer. Reaksjonsblanding ble deretter behandlet med 2-aminotiazol (702 mg, 7,02 mmol), og den resulterende suspensjonen ble
 10 rørt i 2 d ved 25°C. Reaksjonsblanding ble deretter inndampet i *vakuum* for å fjerne metylenklorid, og residuet ble fortynnet med etylacetat (70 ml) og en 1N vandig saltsyreløsning (50 ml). De to sjiktene ble separert, og det vandige sjiktet ble ekstrahert med etylacetat (1 x 50 ml). De samlede organiske ekstrakter ble suksessivt vasket med en 1N vandig saltsyreløsning (1 x 100 ml), en mettet vandig natriumbikarbonat-løsning (1 x
 15 100 ml) og en mettet vandig natriumklorid-løsning (1 x 100 ml). Det organiske sjiktet ble tørket over vannfritt magnesiumsulfat, filtrert og inndampet i *vakuum*. Biotage-kromatografi (FLASH 40M, Silika, 5/1 til 3/2 heksaner/etylacetat) ga det rene (E)-2-(3-klor-4-metansulfonylmetyl-fenyl)-3-cykloheksyl-N-tiazol-2-yl-akrylamid (596 mg, 58%) som et hvitt, fast stoff: Sm.p. 218-221°C; EI-HRMS m/e beregnet for $C_{20}H_{23}ClN_2O_3S_2$
 20 (M^+) 438,0839, funnet 438,0834.

Eksempel 16

(E)-N-(5-Brom-tiazol-2-yl)-3-cykloheptyl-2-(4-metansulfonyl-fenyl)-akrylamid



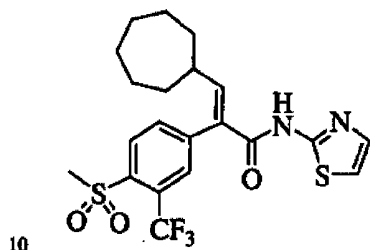
25 En suspensjon av (E)-3-cykloheptyl-2-(4-metansulfonyl-fenyl)-N-tiazol-2-yl-akrylamid (fremstilt i Eksempel 5, 202 mg, 0,5 mmol) og *N*-bromsuccinimid (89 mg, 0,5 mmol) i karbontetraklorid (2 ml) ved 25°C ble behandlet med benzoylperoksyd (6 mg, 0,025 mmol). Den resulterende reaksjonsblanding ble oppvarmet til 90°C, der ble rørt natten over ved denne temperatur. Reaksjonsblanding fikk avkjøles til 25°C og ble

deretter inndampet *i vakuum*. Residuet ble oppløst i etylacetat (25 ml). Den organiske fasen ble deretter vasket med vann (1 x 30 ml) og en mettet vandig natriumklorid-løsning (1 x 30 ml), tørket over vannfritt magnesiumsulfat, filtrert og inndampet *i vakuum*.

Biotage-kromatografi (FLASH 40M, Silika, 4/1 heksaner/etylacetat) ga (E)-N-(5-brom-tiazol-2-yl)-3-cykloheptyl-2-(4-metansulfonyl-fenyl)-akrylamid (86 mg, 36%) som et hvitt, fast stoff: Sm.p. 159-163°C.

Eksempel 17

(E)-3-Cykloheptyl-2-(4-metansulfonyl-3-trifluormetyl-fenyl)-N-tiazol-2-yl-akrylamid

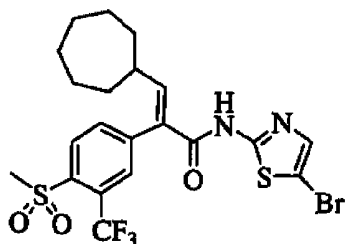


En blanding av sinkstøv (390 mg, 6 mmol, Aldrich, -325 mesh) og tørt tetrahydrofuran (1 ml) under argon ble behandlet med 1,2-dibrometan (94 mg, 0,5 mmol). Sinksuspensjonen ble deretter oppvarmet med en varmepistol til koking, fikk avkjøles og ble oppvarmet igjen. Denne prosessen ble gjentatt tre ganger for å sikre at sinkstøvet var aktivert. Den aktiverte sinkstøvsuspensjon ble deretter behandlet med trimetylsilylchlorid (55 mg, 0,5 mmol), og suspensjonen ble rørt i 15 min ved 25°C. Reaksjonsblandingen ble deretter behandlet dråpevis med en løsning av (E)-3-cykloheptyl-2-jod-akrylsyre-metylester (fremstilt i Eksempel 5, 616 mg, 2 mmol) i tørt tetrahydrofuran (2 ml). Etter tilsetningen ble reaksjonsblandingen rørt i 1 time ved 40-45°C og deretter rørt natten over ved 25°C. Reaksjonsblandingen ble så fortynnet med tørt tetrahydrofuran (2 ml), og røringen ble stanset for å la overskudd av sinkstøv sette seg (~2 timer). I en separat reaksjonskolbe ble bis(dibenzylidenacetone)palladium(0) (27 mg, 0,05 mmol) og trifenylfosfin (52 mg, 0,2 mmol) i tørt tetrahydrofuran (4 ml) rørt ved 25°C under argon i 10 min og deretter behandlet med 4-brom-1-metansulfonyl-2-trifluormetyl-benzen (fremstilt i Eksempel 12, 303 mg, 1 mmol) og den nyfremstilte sinkforbindelse i tetrahydrofuran. Den resulterende mursteinsrøde løsning ble oppvarmet ved 40-45°C i 24 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 25°C og deretter hellet i en mettet vandig ammoniumklorid-løsning (30 ml), og den organiske forbindelsen ble ekstrahert med etylacetat (3 x 25 ml). De samlede organiske ekstrakter ble vasket med en mettet vandig

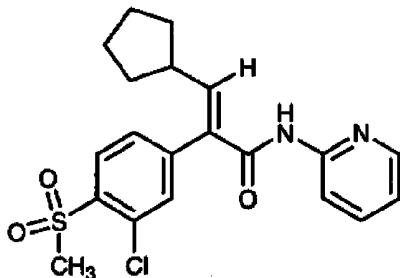
natriumklorid-løsning (1 x 100 ml), tørket over vannfritt magnesiumsulfat, filtrert og inndampet *i vakuum*. Biotage-kromatografi (FLASH 40M, Silika, 4/1 heksaner/etylacetat) ga (E)-3-cykloheptyl-2-(4-metansulfonyl-3-trifluormetyl-fenyl)-akrylsyre-metylester (387 mg, 95%) som en viskøs olje.

5 En løsning av (E)-3-cykloheptyl-2-(4-metansulfonyl-3-trifluormetyl-fenyl)-akrylsyre-metylester (387 mg, 0,96 mmol) i etanol (6 ml) ble behandlet med en 1N vandig natriumhydroksyd-løsning (2 ml). Løsningen ble oppvarmet ved 45-50°C i 15 timer, på hvilket tidspunkt tynnsjiktskromatografisk analyse av blandingen viste fravær av utgangsmateriale. Reaksjonsblandingen ble deretter inndampet *i vakuum* for å fjerne
10 etanol, og residuet ble fortynnet med vann (20 ml) og ekstrahert med dietyleter (1 x 30 ml) for å fjerne eventuelle nøytrale urenheter. Det vandige sjiktet ble surgjort med en 1N vandig saltsyreløsning. Den resulterende syre ble ekstrahert med etylacetat (2 x 35 ml). De samlede organiske sjikt ble vasket med en mettet vandig natriumklorid-løsning (1 x 100 ml), tørket over vannfritt magnesiumsulfat, filtrert og inndampet *i vakuum*, hvilket ga (E)-
15 3-cykloheptyl-2-(4-(metansulfonyl)-3-(trifluormetyl)-fenyl)-akrylsyre (268 mg, 72%) som et brunt, fast stoff: Sm.p. 151-156°C.

En løsning av trifenyfosfin (341 mg, 1,3 mmol) i metylenklorid (7 ml) ble avkjølt til 0°C og deretter behandlet med *N*-bromsuccinimid (231 mg, 1,3 mmol). Reaksjonsblandingen ble rørt ved 0°C i 30 min og så behandlet med (E)-3-cykloheptyl-2-(4-
20 (metansulfonyl)-3-(trifluormetyl)-fenyl)-akrylsyre (255 mg, 0,65 mmol). Etter 15 min ved 0°C var reaksjonsblandingen klar. Den klare løsningen fikk deretter oppvarmes til 25°C, der den ble rørt i 1,5 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter behandlet med 2-aminotiazol (193 mg, 1,95 mmol), og den resulterende suspensjonen ble rørt i 2 d ved 25°C. Reaksjonsblandingen ble inndampet *i vakuum* for å fjerne metylenklorid, og residuet ble
25 fortynnet med etylacetat (50 ml) og en 1N vandig saltsyreløsning (50 ml). De to sjiktene ble separert, og det vandige sjiktet ble ekstrahert med etylacetat (1 x 30 ml). De samlede organiske ekstrakter ble suksessivt vasket med en 1N vandig saltsyreløsning (1 x 50 ml), en mettet vandig natriumbikarbonat-løsning (1 x 50 ml) og en mettet vandig natriumklorid-løsning (1 x 50 ml). Det organiske sjiktet ble deretter tørket over vannfritt
30 magnesiumsulfat, filtrert og inndampet *i vakuum*. Biotage-kromatografi (FLASH 40S, Silika, 4/1 til 2/1 heksaner/etylacetat) ga det rene (E)-3-cykloheptyl-2-(4-metansulfonyl-3-trifluormetyl-fenyl)-*N*-tiazol-2-yl-akrylamid (133 mg, 43%) som et amorft fast stoff.

Eksempel 18**(E)-N-(5-Brom-tiazol-2-yl)-3-cykloheptyl-2-(4-metansulfonyl-3-trifluormetyl-fenyl)-akrylamid**

- En suspensjon av (E)-3-cykloheptyl-2-(4-metansulfonyl-3-trifluormetyl-fenyl)-N-tiazol-2-yl-akrylamid (fremstilt i Eksempel 17, 63 mg, 0,133 mmol) og *N*-bromsuccinimid (26 mg, 0,146 mmol) i karbontetraklorid (2 ml) ved 25°C ble behandlet med benzoylperoksyd (2 mg, 0,006 mmol). Den resulterende reaksjonsblanding ble oppvarmet til 90°C, og den ble rørt natten over ved denne temperatur. Reaksjonsblandingen fikk
- avkjøles til 25°C og ble deretter inndampet i *vakuum*. Residuet ble oppløst i etylacetat (25 ml). Den organiske fasen ble deretter vasket med vann (1 x 30 ml) og en mettet vandig natriumklorid-løsning (1 x 30 ml), tørket over vannfritt magnesiumsulfat, filtrert og inndampet i *vakuum*. Biotage-kromatografi (FLASH 40S, Silika, 5/1 heksaner/etylacetat) ga (E)-N-(5-brom-tiazol-2-yl)-3-cykloheptyl-2-(4-metansulfonyl-3-trifluormetyl-fenyl)-akrylamid (35,5 mg, 48%) som et amorft, hvitt, fast stoff.

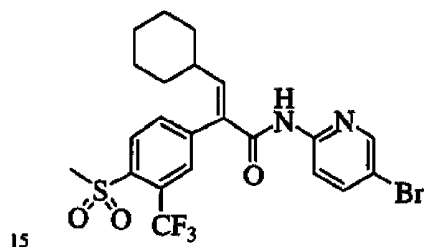
Eksempel 19**(E)-2-(3-Klor-4-metansulfonyl-fenyl)-3-cyklopentyl-N-pyridin-2-yl-akrylamid**

- En løsning av trifenyfosfin (266 mg, 0,101 mmol) i metylenklorid (11 ml) ble avkjølt til 0°C og deretter langsomt behandlet med *N*-bromsuccinimid (204 mg, 1,15 mmol). Reaksjonsblandingen ble rørt ved 0°C inntil reaksjonsblandingen var homogen. Den resulterende svakt blårøde reaksjonsblanding ble deretter behandlet med (E)-2-(3-klor-4-metansulfonyl-fenyl)-3-cyklopentyl-akrylsyre (fremstilt i Eksempel 9, 222 mg, 0,68

mmol), og reaksjonsblandingen ble rørt ved 0°C i 20 min. Reaksjonsblandingen fikk så oppvarmes til 25°C, der den ble rørt i 30 min. Etter denne tiden ble reaksjonsblandingen behandlet med 2-aminopyridin (95 mg, 1,01 mmol) og pyridin (0,098 ml, 1,22 mmol), og den resulterende reaksjonsblanding ble rørt ved 25°C i 16 timer. Reaksjonen ble deretter
 5 fortynnet med vann (10 ml) og ekstrahert med metylenklorid (3 x 15 ml). De samlede organiske sjikt ble tørket over natriumsulfat, filtrert og inndampet i *vakuum*. Biotage-kromatografi (FLASH 40S, Silika, 75/25 heksaner/etylacetat) ga (E)-2-(3-klor-4-metansulfonyl-fenyl)-3-cyklopentyl-N-pyridin-2-yl-akrylamid (70 mg, 25%) som et gult glassaktig fast stoff: EI-HRMS *m/e* beregnet for C₂₀H₂₁ClN₂O₃S (M⁺) 404,0961, funnet
 10 404,0962.

Eksempel 20

(E)-N-(5-Brom-pyridin-2-yl)-3-cykloheksyl-2-(4-metansulfonyl-3-trifluormetyl-fenyl)-akrylamid

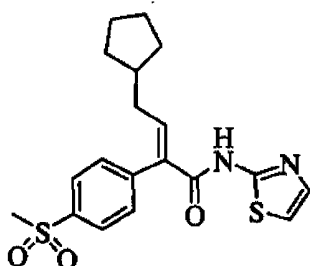


En løsning av trifenylfosfin (525 mg, 2 mmol) i metylenklorid (12 ml) ble avkjølt til 0°C og deretter behandlet med *N*-bromsuccinimid (356 mg, 2 mmol). Reaksjonsblandingen ble rørt ved 0°C i 30 min og så behandlet med (E)-3-cykloheksyl-2-(4-(metansulfonyl)-3-(trifluormetyl)-fenyl)-akrylsyre (fremstilt i Eksempel 12, 376 mg, 1
 20 mmol). Reaksjonsblandingen ble rørt ved 25°C i 15 min og fikk deretter oppvarmes til 25°C, der den ble rørt i 1,5 timer. Reaksjonsblandingen ble så behandlet med 2-amino-5-brompyridin (519 mg, 3 mmol), og den resulterende suspensjonen ble rørt i 3 d ved 25°C. Reaksjonsblandingen ble inndampet i *vakuum* for å fjerne metylenklorid, og residuet ble fortynnet med etylacetat (50 ml) og en 1N vandig saltsyreløsning (50 ml). De to sjiktene
 25 ble separert, og det vandige sjiktet ble ekstrahert med etylacetat (1 x 30 ml). De samlede organiske ekstrakter ble suksessivt vasket med en mettet vandig natriumbikarbonat-løsning (1 x 50 ml) og en mettet vandig natriumklorid-løsning (1 x 50 ml). Det organiske sjiktet ble deretter tørket over vannfritt magnesiumsulfat, filtrert og inndampet i *vakuum*. Biotage-kromatografi (FLASH 40S, Silika, 4/1 til 2/1 heksaner/etylacetat) ga (E)-N-(5-

brom-pyridin-2-yl)-3-cykloheksyl-2-(4-metansulfonyl-3-trifluormetyl-fenyl)-akrylamid (44 mg, 8,3%) som et amorft fast stoff: EI-HRMS m/e beregnet for $C_{22}H_{22}BrF_3N_2O_3S$ (M^+) 530,0487, funnet 530,0484.

Eksempel 21

(E)-4-Cyklopentyl-2-(4-metansulfonyl-fenyl)-but-2-ensyre-tiazol-2-ylamid



- En blanding av sinkstøv (3,92 g, 60 mmol, Aldrich, -325 mesh) og tørt tetrahydrofuran (4 ml) under argon ble behandlet med 1,2-dibrometan (0,56 g, 3 mmol).
- 10 Sinksuspensjonen ble deretter oppvarmet med en varnepistol til koking, fikk avkjøles og ble oppvarmet igjen. Denne prosessen ble gjentatt tre ganger for å sikre at sinkstøvet var aktivert. Den aktiverte sinkstøvsuspensjonen ble deretter behandlet med trimetylsilylchlorid (0,32 g, 3 mmol, og suspensjonen ble rørt i 15 min ved 25°C. Reaksjonsblandingen ble så behandlet dråpevis med en løsning av cyklopentylmetyljodid (4,2 g, 20 mmol) i tørt
- 15 tetrahydrofuran (7 ml) over 5 min. I løpet av tilsetningen steg temperaturen til 50°C, og reaksjonsblandingen ble rørt natten over ved 40-45°C. Reaksjonsblandingen ble deretter avkjølt til 25°C og fortynnet med tørt tetrahydrofuran (5 ml). Røringen ble stanset for å la overskudd av sinkstøv sette seg (~2 timer). I en separat reaksjonskolbe ble en blanding av litiumklorid (1,7 g, 40 mmol, fortørket ved 130°C under høyvakuum i 2 timer) og
- 20 kobbercyanid (1,79 g, 20 mmol) i tørt tetrahydrofuran (20 ml) rørt i 10 min ved 25°C for å oppnå en klar løsning. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til -70°C og ble deretter langsomt behandlet med den nyfremstilte sinkløsning ved anvendelse av en sprøyte. Etter tilsetningen fikk reaksjonsblandingen oppvarmes til -30°C, der den ble rørt i 5 min. Reaksjonsblandingen ble igjen avkjølt tilbake til -70°C og deretter langsomt behandlet med
- 25 metylpropiolat (1,52 g, 18 mmol). Reaksjonsblandingen ble rørt i 4 timer ved -40°C til -30°C og så langsomt behandlet med en løsning av jod (6,85 g, 27 mmol) i tørt tetrahydrofuran (10 ml), idet temperaturen ble holdt ved -70°C til -60°C. Etter tilsetning av jodløsningen ble kjølebadet fjernet, og reaksjonsblandingen fikk oppvarmes til 25°C,

der den ble rørt i 1 time. Reaksjonsblandingen ble deretter hellet i en løsning bestående av en mettet vandig ammoniumklorid-løsning (90 ml) og ammoniumhydroksyd (10 ml), og den organiske forbindelsen ble ekstrahert over i dietyleter (3 x 50 ml). De samlede eter-ekstrakter ble suksessivt vasket med en mettet vandig natriumtiosulfat-løsning (1 x 100 ml) og en mettet vandig natriumklorid-løsning (1 x 100 ml), tørket over vannfritt magnesiumsulfat, filtrert og inndampet *i vakuum*. Biotage-kromatografi (FLASH 40M, Silika, 9/1 heksaner/dietyleter) ga (E)-4-cyklopentyl-2-jod-but-2-ensyre-metylester (4,56 g, 86%) som en fargeløs olje: EI-HRMS m/e beregnet for $C_{10}H_{15}IO_2$ (M^+) 294,0116, funnet 294,0114.

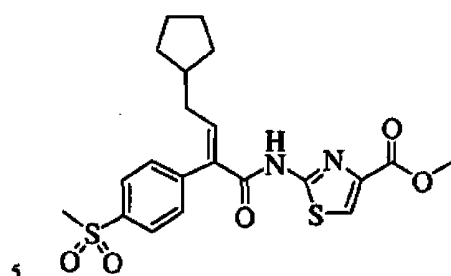
- En blanding av sinkstøv (0,98 g, 15 mmol, Aldrich, -325 mesh) og tørt tetrahydrofuran (3 ml) under argon ble behandlet med 1,2-dibrometan (0,14 g, 0,75 mmol). Sinksuspensjonen ble deretter oppvarmet med en varmepistol til koking, fikk avkjøles og ble oppvarmet igjen. Denne prosessen ble gjentatt tre ganger for å sikre at sinkstøvet var aktivert. Den aktiverte sinkstøvsuspensjonen ble deretter behandlet med trimetylsilylchlorid (82 mg, 0,75 mmol), og suspensjonen ble rørt i 15 min ved 25°C. Reaksjonsblandingen ble så behandlet dråpevis med en løsning av (E)-4-cyklopentyl-2-jod-but-2-ensyre-metylester (1,47 g, 5 mmol) i tørt tetrahydrofuran (1,5 ml) over 3 min. Etter tilsetningen ble reaksjonsblandingen rørt i 1 time ved 40-45°C og deretter rørt natten over ved 25°C. Reaksjonsblandingen ble så fortynnet med tørt tetrahydrofuran (5 ml), og røringen ble stanset for å la overskudd av sinkstøv sette seg (~2 timer). I en separat reaksjonskolbe ble bis(dibenzylidenacetone)palladium(0) (54 mg, 0,1 mmol) og trifenylfosfin (104 mg, 0,4 mmol) i tørt tetrahydrofuran (10 ml) rørt ved 25°C under argon i 10 min og deretter behandlet med 4-bromfenylmetylsulfon (0,94 g, 4 mmol) og den nyfremstilte sinkforbindelsen i tetrahydrofuran. Den resulterende mursteinsrøde løsning ble oppvarmet ved 50°C i 24 timer, på hvilket tidspunkt tynnsjikt-kromatografisk analyse av reaksjonsblandingen viste fravær av utgangsmateriale. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 25°C og deretter hellet i en mettet vandig ammoniumklorid-løsning (75 ml), og den organiske forbindelsen ble ekstrahert over i dietyleter (3 x 50 ml). De samlede eter-ekstrakter ble vasket med en mettet vandig natriumklorid-løsning (1 x 100 ml), tørket over vannfritt magnesiumsulfat, filtrert og inndampet *i vakuum*. Biotage-kromatografi (FLASH 40M, Silika, 3/7 heksaner/dietyleter) ga (E)-4-cyklopentyl-2-(4-metansulfonyl-fenyl)-but-2-ensyre-metylester (1,10 g, 86%) som en fargeløs olje: EI-HRMS m/e beregnet for $C_{17}H_{22}O_4S$ (M^+) 322,1235, funnet 322,1239.

En løsning av (E)-4-cyklopentyl-2-(4-metansulfonyl-fenyl)-but-2-ensyre-metylester (1,00 g, 3,1 mmol) i etanol (17 ml) ble behandlet med en 1N vandig natriumhydroksyd-løsning (7 ml). Løsningen ble oppvarmet ved 45-50°C i 15 timer, på hvilket tidspunkt, tynnsjiktskromatografisk analyse av blandingen viste fravær av utgangsmateriale.

- 5 Reaksjonsblandingen ble deretter inndampet *i vakuum* for å fjerne etanol, og residuet ble fortynnet med vann (30 ml) og ekstrahert med dietyleter (1 x 50 ml) for å fjerne eventuelle nøytrale urenheter. Det vandige sjiktet ble surgjort med en 1N vandig saltsyreløsning. Den resulterende syre ble ekstrahert med etylacetat (2 x 30 ml). De samlede organiske sjikt ble vasket med en mettet vandig natriumklorid-løsning (1 x 50 ml), tørket over vannfritt
10 magnesiumsulfat, filtrert og inndampet *i vakuum*, hvilket ga (E)-4-cyklopentyl-2-(4-metansulfonyl-fenyl)-but-2-ensyre (0,95 g, 99%) som et hvitt, fast stoff: Sm.p. 162-165°C; EI-HRMS m/e beregnet for $C_{16}H_{20}O_4S$ (M+H)⁺ 309,1160, funnet 308,1158.

En løsning av trifenyfosfin (672 mg, 2,56 mmol) i metylenklorid (7,5 ml) ble avkjølt til 0°C og deretter behandlet med *N*-bromsuccinimid (456 mg, 2,56 mmol).

- 15 Reaksjonsblandingen ble rørt ved 0°C i 30 min og så behandlet med en løsning av (E)-4-cyklopentyl-2-(4-metansulfonyl-fenyl)-but-2-ensyre (545,5 mg, 1,47 mmol) i metylenklorid (4 ml). Den klare løsningen ble rørt i 10 min ved 0°C og fikk deretter oppvarmes til 25°C, der den ble rørt i 1 time. Reaksjonsblandingen ble deretter behandlet med 2-aminotiazol (378 mg, 3,76 mmol), og den resulterende suspensjonen ble rørt ved
20 25°C over weekenden. Reaksjonsblandingen ble inndampet *i vakuum* for å fjerne metylenklorid, og residuet ble fortynnet med etylacetat (75 ml) og en 1N vandig saltsyreløsning (100 ml). De to sjiktene ble separert, og det vandige sjiktet ble ekstrahert med etylacetat (1 x 50 ml). De samlede organiske ekstrakter ble suksessivt vasket med en mettet vandig natriumbikarbonat-løsning (2 x 50 ml) og en mettet vandig natriumklorid-
25 løsning (1 x 100 ml), tørket over vannfritt magnesiumsulfat, filtrert og inndampet *i vakuum*. Biotage-kromatografi (FLASH 40M, Silika, 4/1 til 1/1 heksaner/etylacetat) ga (E)-4-cyklopentyl-2-(4-metansulfonyl-fenyl)-but-2-ensyre-tiazol-2-ylamid (200 mg, 35%) som et hvitt, fast stoff: Sm.p. 173-176°C; EI-HRMS m/e beregnet for $C_{19}H_{22}N_2O_3S_2$ (M⁺) 390,1071, funnet 390,1072.

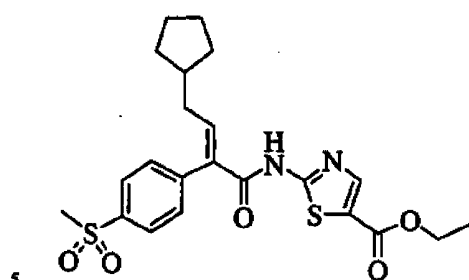
Eksempel 22**(E)-2-[4-Cyklopentyl-2-(4-metansulfonyl-fenyl)-but-2-enoylamino]-tiazol-4-karboksylsyre-metylester**

En løsning av trifenylfosfin (525 mg, 2 mmol) i metylenklorid (25 ml) ble avkjølt til 0°C og deretter behandlet med *N*-bromsuccinimid (355 mg, 2 mmol). Reaksjonsblandingen ble rørt ved 0°C i 30 min og så behandlet med (E)-4-cyklopentyl-2-(4-metansulfonyl-fenyl)-but-2-ensyre (fremstilt i Eksempel 21, 308 mg, 1 mmol). Den klare løsningen ble rørt i 10 min ved 0°C og fikk deretter oppvarmes til 25°C, der den ble rørt i 1 time. Reaksjonsblandingen ble så behandlet med 2-aminotiazol-4-karboksylsyremetylester (400 mg, 2,52 mmol), og den resulterende suspensjonen ble rørt ved 25°C over weekenden. Reaksjonsblandingen ble inndampet *i vakuum* for å fjerne metylenklorid, og residuet ble fortynnet med etylacetat (50 ml) og en 1N vandig saltsyreløsning (50 ml). De to sjiktene ble separert, og det vandige sjiktet ble ekstrahert med etylacetat (1 x 25 ml). De samlede organiske ekstrakter ble suksessivt vasket med en mettet vandig natriumbikarbonatløsning (2 x 50 ml) og en mettet vandig natriumklorid-løsning (1 x 100 ml), tørket over vannfritt magnesiumsulfat, filtrert og inndampet *i vakuum*. Biotage-kromatografi (FLASH 40M, Silika, 3/1 til 1/1 heksaner/etylacetat) ga (E)-2-[4-cyklopentyl-2-(4-metansulfonyl-fenyl)-but-2-enoylamino]-tiazol-4-karboksylsyre-metylester (250 mg, 56%) som et hvitt, fast stoff: Sm.p. 85-90°C; EI-HRMS *m/e* beregnet for C₂₁H₂₄N₂O₅S₂ (M⁺) 448,1127, funnet 448,1117.

15

20

Eksempel 23

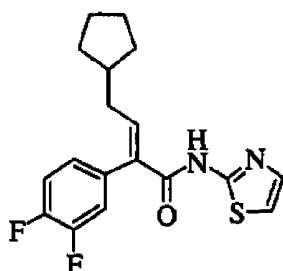
(E)-2-[4-Cyklopentyl-2-(4-metansulfonyl-fenyl)-but-2-enoylamino]-tiazol-5-karboksylsyre-etylever

En løsning av trifenylfosfin (787 mg, 3 mmol) i metylenklorid (40 ml) ble avkjølt til 0°C og deretter behandlet med *N*-bromsuccinimid (534 mg, 3 mmol). Reaksjonsblandingen ble rørt ved 0°C i 30 min og så behandlet med (E)-4-cyklopentyl-2-(4-metansulfonyl-fenyl)-but-2-ensyre (fremstilt i Eksempel 21, 462 mg, 1,5 mmol). Den klare løsningen ble rørt i 10 min ved 0°C og fikk deretter oppvarmes til 25°C, der den ble rørt i 1 time. Reaksjonsblandingen ble deretter behandlet med 2-aminotiazol-5-karboksylsyre-etylever (774 mg, 4,5 mmol), og den resulterende suspensjonen ble rørt ved 25°C over weekenden. Reaksjonsblandingen ble inndampet i *vakuum* for å fjerne metylenklorid, og residuet ble fortynnet med etylacetat (70 ml) og en 1N vandig saltsyreløsning (70 ml). De to sjiktene ble separert, og det vandige sjiktet ble ekstrahert med etylacetat (1 x 50 ml). De samlede organiske ekstrakter ble suksessivt vasket med en mettet vandig natriumbikarbonat-løsning (1 x 100 ml) og en mettet vandig natriumklorid-løsning (1 x 100 ml), tørket over vannfritt magnesiumsulfat, filtrert og inndampet i *vakuum*. Biotage-kromatografi (FLASH 40M, Silika, 3/1 til 1/1 heksaner/etylacetat) ga (E)-2-[4-cyklopentyl-2-(4-metansulfonyl-fenyl)-but-2-enoylamino]-tiazol-5-karboksylsyre-etylever (250 mg, 36%) som et amorft, hvitt, fast stoff: EI-HRMS *m/e* beregnet for C₂₂H₂₆N₂O₅S₂ (M⁺) 462,1283, funnet 462,1282.

10

15

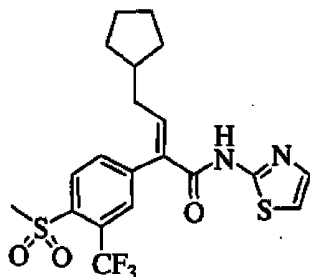
20

Eksempel 24**(E)-4-Cyklopentyl-2-(3,4-difluor-fenyl)-but-2-ensyre-tiazol-2-ylamid**

- En blanding av sinkstøv (0,98 g, 15 mmol, Aldrich, -325 mesh) og tørt tetrahydrofuran (3 ml) under argon ble behandlet med 1,2-dibrometan (0,14 g, 0,75 mmol). Sinksuspensjonen ble deretter oppvarmet med en varmepistol til koking, fikk avkjøles og ble oppvarmet igjen. Denne prosessen ble gjentatt tre ganger for å sikre at sinkstøvet var aktivert. Den aktiverte sinkstøv-suspensjonen ble deretter behandlet med trimetylsilyl-
- 10 klorid (82 mg, 0,75 mmol), og suspensjonen ble rørt i 15 min ved 25°C. Reaksjonsblanding ble så behandlet dråpevis med en løsning av (E)-4-cyklopentyl-2-jod-but-2-ensyre-metylester (fremstilt i Eksempel 21, 1,47 g, 5 mmol) i tørt tetrahydrofuran (1,5 ml) over 3 min. Etter tilsetningen ble reaksjonsblanding rørt i 1 time ved 40-45°C og deretter rørt natten over ved 25°C. Reaksjonsblanding ble så fortynnet med tørt
- 15 tetrahydrofuran (5 ml), og røringen ble stanset for å la overskudd av sinkstøv sette seg (~2 timer). I en separat reaksjonskolbe ble bis(dibenzylidenacetone)palladium(0) (54 mg, 0,1 mmol) og trifenylfosfin (104 mg, 0,4 mmol) i tørt tetrahydrofuran (10 ml) rørt ved 25°C under argon i 10 min og deretter behandlet med 3,4-difluor-jodbenzen (0,96 g, 4 mmol) og den nyfremstilte sink- forbindelsen i tetrahydrofuran. Den resulterende mursteinsrøde
- 20 løsning ble oppvarmet ved 25°C i 15 timer, på hvilket tidspunkt tynnsjiktskromatografisk analyse av reaksjonsblanding viste fravær av utgangsmateriale. Reaksjonsblanding ble avkjølt til 25°C og deretter hellet i en mettet vandig ammoniumklorid-løsning (50 ml), og den organiske forbindelsen ble ekstrahert over i dietyleter (2 x 50 ml). De samlede eter- ekstrakter ble vasket med en mettet vandig natriumklorid-løsning (1 x 50 ml), tørket over
- 25 vannfritt magnesiumsulfat, filtrert og inndampet i *vakuum*. Biotage-kromatografi (FLASH 40M, Silika, 4/1 heksaner/dietyleter) ga (E)-4-cyklopentyl-2-(3,4-difluor-fenyl)-but-2-ensyre-metylester (0,82 g, 73%) som en viskøs olje: EI-HRMS m/e beregnet for C₁₆H₁₈F₂O₂ (M⁺) 280,1275, funnet 280,1275.

En løsning av (E)-4-cyklopentyl-2-(3,4-difluor-fenyl)-but-2-ensyre-metylester (0,80 g, 2,85 mmol) i etanol (14 ml) ble behandlet med en 1N vandig natriumhydroksyd-løsning (6 ml). Løsningen ble oppvarmet ved 40°C i 15 timer, på hvilket tidspunkt tynnsjikt-kromatografisk analyse av blandingen viste fravær av utgangsmateriale. Reaksjons-
 5 blandingen ble deretter inndampet *i vakuum* for å fjerne etanol, og residuet ble fortynnet med vann (30 ml) og ekstrahert med dietylter (1 x 50 ml) for å fjerne eventuelle nøytrale urenheter. Det vandige sjiktet ble surgjort med en 1N vandig saltsyreløsning. Den resulterende syren ble ekstrahert med etylacetat (2 x 50 ml). De samlede organiske sjikt ble vasket med en mettet vandig natriumklorid-løsning (1 x 80 ml), tørket over vannfritt
 10 magnesiumsulfat, filtrert og inndampet *i vakuum*, hvilket ga (E)-4-cyklopentyl-2-(3,4-difluor-fenyl)-but-2-ensyre (0,65 g, 86%) som en fargeløs olje: EI-HRMS m/e beregnet for $C_{15}H_{16}F_2O_2$ (M+H)⁺ 267,1196, funnet 267,1195.

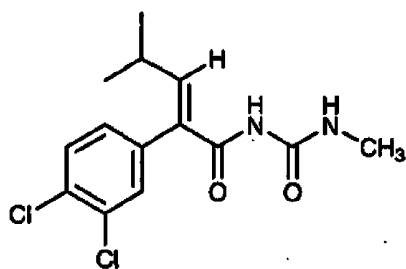
En løsning av trifenyfosfin (1,05 g, 4 mmol) i metylenklorid (15 ml) ble avkjølt til 0°C og deretter behandlet med *N*-bromsuccinimid (712 mg, 4 mmol). Reaksjons-
 15 blandingen ble rørt ved 0°C i 30 min og så behandlet med en løsning av (E)-4-cyklopentyl-2-(3,4-difluor-fenyl)-but-2-ensyre (0,63 g, 2,36 mmol) i metylenklorid (4 ml). Den klare løsningen ble rørt i 15 min ved 0°C og fikk deretter oppvarmes til 25°C, der den ble rørt i 1,5 timer. Reaksjonsblanding ble så behandlet med 2-aminotiazol (0,59 g, 5,9 mmol), og den resulterende suspensjonen ble rørt ved 25°C over weekenden. Reaksjons-
 20 blandingen ble inndampet *i vakuum* for å fjerne metylenkloridet, og residuet ble fortynnet med etylacetat (100 ml) og en 1N vandig saltsyreløsning (100 ml). De to sjiktene ble separert, og det vandige sjiktet ble ekstrahert med etylacetat (1 x 50 ml). De samlede organiske ekstrakter ble suksessivt vasket med en mettet vandig natriumbikarbonat-løsning (2 x 50 ml) og en mettet vandig natriumklorid-løsning (1 x 100 ml), tørket over vannfritt
 25 magnesiumsulfat, filtrert og inndampet *i vakuum*. Biotage-kromatografi (FLASH 40M, Silika, 8/1 heksaner/etylacetat) ga (E)-4-cyklopentyl-2-(3,4-difluor-fenyl)-but-2-ensyre-tiazol-2-ylamid (435 mg, 53%) som et amorf fast stoff: EI-HRMS m/e beregnet for $C_{18}H_{18}F_2N_2OS$ (M⁺) 348,1108, funnet 348,1103.

Eksempel 25**(E)-4-Cyklopentyl-2-(4-metansulfonyl-3-trifluormetyl-fenyl)-but-2-ensyre-tiazol-2-ylamid**

- En blanding av sinkstøv (0,65 g, 10 mmol, Aldrich, -325 mesh) og tørt tetrahydrofuran (2 ml) under argon ble behandlet med 1,2-dibrometan (140 mg, 0,75 mmol). Sinksuspensjonen ble deretter oppvarmet med en varmepistol til koking, fikk avkjøles og ble oppvarmet igjen. Denne prosessen ble gjentatt tre ganger for å sikre at sinkstøvet var aktivert. Den aktiverte sinkstøv-suspensjonen ble deretter behandlet med trimetylsilylklorid (82 mg, 0,75 mmol), og suspensjonen ble rørt i 15 min ved 25°C. Reaksjonsblandingen ble deretter behandlet dråpevis med en løsning av (E)-4-cyklopentyl-2-jod-but-2-ensyre-metylester (fremstilt i Eksempel 21, 1,03 g, 3,5 mmol) i tørt tetrahydrofuran (1,5 ml) i løpet av 3 min. Etter tilsetningen ble reaksjonsblandingen rørt i 1 time ved 40-45°C og deretter rørt natten over ved 25°C. Reaksjonsblandingen ble så fortynnet med tørt tetrahydrofuran (3 ml), og røringen ble stanset for å la overskudd av sinkstøv sette seg (~2 timer). I en separat reaksjonskolbe ble bis(dibenzylidenaceton)-palladium(0) (54 mg, 0,1 mmol) og trifenyfosfin (104 mg, 0,4 mmol) i tørt tetrahydrofuran (10 ml) rørt ved 25°C under argon i 10 min og deretter behandlet med 4-brom-1-metansulfonyl-2-trifluormetyl-benzen (fremstilt i Eksempel 12, 0,76 g, 2,5 mmol) og den nyfremstilte sinkforbindelsen i tetrahydrofuran. Den resulterende mursteinsrøde løsning ble oppvarmet ved 25°C i 15 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter hellet i en mettet vandig ammoniumklorid-løsning (50 ml), og den organiske forbindelsen ble ekstrahert med etylacetat (2 x 50 ml). De samlede organiske ekstrakter ble vasket med en mettet vandig natriumklorid-løsning (1 x 50 ml), tørket over vannfritt magnesiumsulfat, filtrert og inndampet i *vakuum*. Biotage-kromatografi (FLASH 40M, Silika, 2/1 heksaner/etylacetat) ga (E)-4-cyklopentyl-2-[4-(metansulfonyl)-3-(trifluormetyl)-fenyl]-but-2-ensyre-metylester (0,85 g, 87%) som en viskøs olje: EI-HRMS m/e beregnet for C₁₈H₂₁F₃O₄S (M⁺) 390,1113, funnet 390,1113.

En løsning av (E)-4-cyklopentyl-2-[4-(metansulfonyl)-3-(trifluormetyl)-fenyl]-but-2-ensyre-metylester (0,82 g, 2,1 mmol) i etanol (10 ml) ble behandlet med en 1N vandig natriumhydroksyd-løsning (5 ml). Løsningen ble oppvarmet ved 40°C i 15 timer, på hvilket tidspunkt tynnsjiktskromatografisk analyse av blandingen viste fravær av utgangsmateriale. Reaksjonsblandingen ble deretter inndampet i *vakuum* for å fjerne etanol, og residuet ble fortynnet med vann (30 ml) og ekstrahert med dietyleter (1 x 50 ml) for å fjerne eventuelle nøytrale urenheter. Det vandige sjiktet ble surgjort med en 1N vandig saltsyreløsning. Den resulterende syren ble ekstrahert med etylacetat (2 x 50 ml). De samlede organiske sjikt ble vasket med en mettet vandig natriumklorid-løsning (1 x 80 ml), tørket over vannfritt magnesiumsulfat, filtrert og inndampet i *vakuum*, hvilket ga (E)-4-cyklopentyl-2-[4-(metansulfonyl)-3-(trifluormetyl)-fenyl]-but-2-ensyre (0,73 g, 92%) som et gummiaktig fast stoff: EI-HRMS m/e beregnet for $C_{17}H_{19}F_3O_4S$ (M^+) 376,0243, funnet 376,0261.

En løsning av trifenyfosfin (550 mg, 2,1 mmol) i metylenklorid (25 ml) ble avkjølt til 0°C og deretter behandlet med *N*-bromsuccinimid (374 mg, 2,1 mmol). Reaksjonsblandingen ble rørt ved 0°C i 30 min og så behandlet med en løsning av (E)-4-cyklopentyl-2-[4-(metansulfonyl)-3-(trifluormetyl)-fenyl]-but-2-ensyre (395 mg, 1,05 mmol) i metylenklorid (5 ml). Den klare løsningen ble rørt i 15 min ved 0°C og fikk deretter oppvarmes til 25°C, der den ble rørt i 1,5 timer. Reaksjonsblandingen ble så behandlet med 2-aminotiazol (320 mg, 3,2 mmol), og den resulterende suspensjonen ble rørt ved 25°C over weekenden. Reaksjonsblandingen ble inndampet i *vakuum* for å fjerne metylenklorid, og residuet ble fortynnet med etylacetat (50 ml) og en 1N vandig saltsyreløsning (50 ml). De to sjiktene ble separert, og det vandige sjiktet ble ekstrahert med etylacetat (1 x 30 ml). De samlede organiske ekstrakter ble suksessivt vasket med en mettet vandig natriumbikarbonat-løsning (2 x 50 ml) og en mettet vandig natriumklorid-løsning (1 x 100 ml). Det organiske sjiktet ble deretter tørket over vannfritt magnesiumsulfat, filtrert og inndampet i *vakuum*. Biotage-kromatografi (FLASH 40M, Silika, 1/1 heksaner/etylacetat) ga (E)-4-cyklopentyl-2-(4-metansulfonyl-3-trifluormetyl-fenyl)-but-2-ensyre-tiazol-2-ylamid (77 mg, 16%) som et amorft fast stoff: EI-HRMS m/e beregnet for $C_{20}H_{21}F_3N_2O_3S_2$ (M^+) 458,0946, funnet 458,0946.

Eksempel 26.**(E)-1-[2-(3,4-Diklor-fenyl)-4-metyl-pent-2-enoyl]-3-metyl-urea**

En blanding av aluminiumklorid (16,81 g, 126,05 mmol) i metylenklorid (105 ml) ble avkjølt til 5°C og rørt inntil det faste stoffet var oppløst. Reaksjonsblandingen ble deretter langsomt behandlet med metyloksalyklorid (8,1 ml, 88,24 mmol), og den resulterende reaksjonsblanding ble rørt ved 5°C i 30 min. Reaksjonsblandingen ble så langsomt behandlet med 1,2-diklorbenzen (12,35 g, 84,04 mmol). Den resulterende reaksjonsblanding fikk oppvarmes til 25°C, der den ble rørt i 6 timer. Reaksjons-

10 blandingen ble deretter lagret ved 0°C i 15 timer. Reaksjonsblandingen ble langsomt hellet i is/vann (400 ml). Sjøktene ble ristet og separert. Det vandige sjiktet ble videre ekstrahert med metylenklorid (1 x 200 ml). De samlede organiske sjikt ble vasket med en mettet vandig natriumbikarbonat-løsning (1 x 200 ml) og vann (1 x 100 ml), tørket over magnesiumsulfat, filtrert og inndampet i *vakuum*. Flashkromatografi (Merck Silikagel 60, 230-400 mesh, 9/1 heksaner/etylacetat) ga (3,4-diklor-fenyl)-okso-eddiksyre-metylester (0,78 g, 4%) som et gult, fast stoff: Sm.p. 58,2-63°C; EI-HRMS m/e beregnet for C₉H₆Cl₂O₃ (M⁺) 231,9694, funnet 231,9699.

En suspensjon av isobutyltrifenylfosfoniumbromid (2,02 g, 4,96 mmol) i tørt tetrahydrofuran (5,4 ml) ble avkjølt til 0°C og deretter behandlet dråpevis med en 1,0M

20 løsning av natriumbis(trimetylsilyl)amid (5 ml, 4,96 mmol). Den lyse oransje reaksjonsblanding ble rørt ved 0°C i 1 time. Reaksjonsblandingen ble deretter behandlet med en løsning av (3,4-diklor-fenyl)-okso-eddiksyre-metylester (0,77 g, 3,30 mmol) i tetrahydrofuran (3 ml). Den resulterende reaksjonsblanding fikk oppvarmes til 25°C, der den ble rørt i 15 timer. Reaksjonsblandingen ble behandlet med vann (10 ml) og deretter

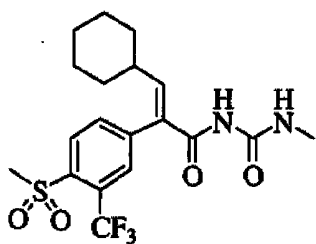
25 inndampet i *vakuum* for å fjerne tetrahydrofuran. Residuet ble videre fortynnet med vann (50 ml) og så ekstrahert med etylacetat (2 x 75 ml). De samlede organiske sjiktene ble tørket over natriumsulfat, filtrert og inndampet i *vakuum*. Flashkromatografi (Merck Silikagel 60, 230-400 mesh, 97/3 heksaner/etylacetat) ga 2-(3,4-diklor-fenyl)-4-metyl-

pent-2-ensyre-metylester (749 mg, 83%) som en gul viskøs olje inneholdende en 3,5:1 blanding av (E):(Z) isomerer. Isomer-blandingen ble anvendt uten ytterligere separering og karakterisering.

Isomer-blandingen av 2-(3,4-diklor-fenyl)-4-metyl-pent-2-ensyre-metylester [749,0 mg, 2,74 mmol, (E):(Z) = 3,5:1] og metylurea (812,6 mg, 10,97 mmol) ble behandlet med en løsning av magnesiummetoksyd i metanol (7,4 vekt%, 16 ml, 10,97 mmol). Den resulterende reaksjonsblanding ble oppvarmet under tilbakeløp i 15 timer. Reaksjonsblandingen fikk avkjøles til 25°C og ble deretter filtrert gjennom celite. Celiten ble grundig vasket med etylacetat. Filtratet ble inndampet i *vakuum*. Flashkromatografi (Merck Silikagel 60, 230-400 mesh, 9/1 heksaner/etylacetat) ga urent 1-[2-(3,4-diklor-fenyl)-4-metyl-pent-2-enoyl]-3-metyl-urea (280,2 mg) som et hvitt, fast stoff. En ytterligere flashkromatografi (Merck Silikagel 60, 230-400 mesh, 3/2 heksaner/dietyleter) ga urent 1-[2-(3,4-diklor-fenyl)-4-metyl-pent-2-enoyl]-3-metyl-urea (114,6 mg) som et hvitt, fast stoff. Omkrystallisering fra heksaner/etylacetat ga rent (E)-1-[2-(3,4-diklor-fenyl)-4-metyl-pent-2-enoyl]-3-metyl-urea (24,7 mg, 3%) som et hvitt, fast stoff: Sm.p. 177-178°C; FAB-HRMS m/e beregnet for $C_{14}H_{16}Cl_2N_2O_2$ (M+H)⁺ 315,0667, funnet 315,0652.

Eksempel 27

(E)-1-[3-Cykloheksyl-2-(4-metansulfonyl-3-trifluormetyl-fenyl)-akryloyl]-3-metyl-urea



En løsning av isoamylnitritt (4,02 ml, 30 mmol) i dimetyldisulfid (19,8 ml, 220 mmol) ved 25°C ble langsomt behandlet med 4-brom-2-(trifluormetyl)anilin (4,8 g, 20 mmol). Reaksjonen var eksoterm med gassutvikling. Den resulterende brune reaksjonsblanding ble oppvarmet til 80-90°C i 2 timer, på hvilket tidspunkt, tynnsjikt-kromatografisk analyse av reaksjonsblanding viste fravær av utgangsmateriale. Reaksjonsblanding ble avkjølt til 25°C og deretter inndampet i *vakuum*. Det resulterende residuet ble oppløst i etylacetat (200 ml). Det organiske sjiktet ble vasket suksessivt med

en 1N vandig saltsyreløsning (1 x 200 ml) og en mettet vandig natriumklorid-løsning (1 x 200 ml), tørket over vannfritt magnesiumsulfat, filtrert og inndampet *i vakuum*. Biotage-kromatografi (FLASH 40M, Silika, 8/1 heksaner/etylacetat) ga 4-brom-1-metylsulfanyl-2-trifluormetyl-benzen (4,73 g, 87%) som en brun olje: EI-HRMS m/e beregnet for

5 $C_8H_6BrF_3S$ (M^+) 269,9326, funnet 269,9327.

En løsning av 4-brom-1-metylsulfanyl-2-trifluormetyl-benzen (4,71 g, 17,4 mmol) i metylenklorid (100 ml) ble avkjølt til -10°C og deretter behandlet med 3-klorperoksybenzosyre (86% kvalitet, 9,0 g, 52,2 mmol). Reaksjonsblandingen ble rørt ved -10°C i 10 min og fikk deretter oppvarmes til 25°C , der den ble rørt natten over. På dette tidspunkt
10 viste tynnsjiktskromatografisk analyse av reaksjonsblandingen fravær av utgangsmateriale. Reaksjonsblandingen ble deretter filtrert, og de faste stoffene ble vasket med metylenklorid (1 x 50 ml). Filtratet ble inndampet *i vakuum*. Det resulterende residuet ble oppløst i etylacetat (100 ml). Det organiske sjiktet ble vasket suksessivt med en mettet vandig natriumbikarbonat-løsning (2 x 100 ml) og en mettet vandig natriumklorid-løsning (1 x
15 100 ml), tørket over vannfritt magnesiumsulfat, filtrert og inndampet *i vakuum*, hvilket ga et gult, fast stoff. Omkrystallisering fra metylenklorid (20 ml), dietyleter (10 ml) og heksaner ga 4-brom-1-metansulfonyl-2-trifluormetyl-benzen (3,46 g, 57%) som et hvitt, fast stoff: Sm.p. $110-112^\circ\text{C}$; EI-HRMS m/e beregnet for $C_8H_6BrF_3O_2S$ (M^+) 301,9224, funnet 301,9223.

20 En blanding av sinkstøv (16,34 g, 250 mmol, Aldrich, -325 mesh) og tørt tetrahydrofuran (6 ml) under argon ble behandlet med 1,2-dibrometan (0,94 g, 5 mmol). Sinksuspensjonen ble deretter oppvarmet med en varmepistol til koking, fikk avkjøles og ble oppvarmet igjen. Denne prosessen ble gjentatt tre ganger for å sikre at sinkstøvet var aktivert. Den aktiverte sinkstøv-suspensjonen ble deretter behandlet med trimetylsilyl-
25 klorid (0,54 g, 5 mmol), og suspensjonen ble rørt i 15 min ved 25°C . Reaksjonsblandingen ble så behandlet dråpevis med en løsning av cykloheksyljodid (21 g, 100 mmol) i tørt tetrahydrofuran (30 ml) over 15 min. Under tilsetningen steg temperaturen til 60°C . Reaksjonsblandingen ble deretter rørt i 3 timer ved $40-45^\circ\text{C}$. Reaksjonsblandingen ble så avkjølt til 25°C og fortynnet med tørt tetrahydrofuran (60 ml). Røringen ble stanset for å
30 la overskudd av sinkstøv sette seg (~3 timer). I en separat reaksjonskolbe ble en blanding av litiumklorid (8,48 g, 200 mmol, fortørket ved 130°C under høyvakuum i 3 timer) og kobbercyanid (8,95 g, 100 mmol) i tørt tetrahydrofuran (110 ml) rørt i 10 min ved 25°C for å oppnå en klar løsning. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til -70°C og deretter langsomt

behandlet med den nyfremstilte sinkløsning ved anvendelse av en sprøyte. Etter tilsetningen fikk reaksjonsblandingen oppvarmes til 0°C, der den ble rørt i 5 min. Reaksjonsblandingen ble igjen avkjølt tilbake til -70°C og deretter langsomt behandlet med metylpropiolat (7,56 g, 90 mmol). Den resulterende reaksjonsblanding ble rørt i 15 timer ved -70°C til -50°C og så langsomt behandlet med en løsning av jod (34,26 g, 135 mmol) i 5 tørt tetrahydrofuran (30 ml) idet temperaturen ble holdt ved -70°C til -60°C. Etter tilsetning av jodløsningen ble kjølebadet fjernet, og reaksjonsblandingen fikk oppvarmes til 25°C, der den ble rørt i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter hellet i en løsning bestående av en mettet vandig ammoniumklorid-løsning (400 ml) og ammoniumhydroksyd 10 (100 ml), og den organiske forbindelsen ble ekstrahert med etylacetat (3 x 250 ml). De samlede organiske ekstrakter ble suksessivt vasket med en mettet vandig natriumtiosulfat-løsning (1 x 500 ml) og en mettet vandig natriumklorid-løsning (1 x 500 ml), tørket over vannfritt magnesiumsulfat, filtrert og inndampet i *vakuum*. Flashkromatografi (Merck Silikagel 60, 230-400 mesh, 9/1 heksaner/dietyleter) ga (E)-3-cykloheksyl-2-jod-akrylsyre-metylester (26,3 g, 99%) som en lyserød olje: EI-HRMS m/e beregnet for C₁₀H₁₅IO₂ (M⁺) 15 294,0117, funnet 294,0114.

En blanding av sinkstøv (1,3 g, 20 mmol, Aldrich, -325 mesh) og tørt tetrahydrofuran (2 ml) under argon ble behandlet med 1,2-dibrometan (187 mg, 1 mmol). Sink-suspensjonen ble deretter oppvarmet med en varmepistol til koking, fikk avkjøles og ble 20 oppvarmet igjen. Denne prosessen ble gjentatt tre ganger for å sikre at sinkstøvet var aktivert. Den aktive sinkstøv-suspensjonen ble deretter behandlet med trimetylsilyl-klorid (110 mg, 1 mmol), og suspensjonen ble rørt i 15 min ved 25°C. Reaksjonsblandingen ble deretter behandlet dråpevis med en løsning av (E)-3-cykloheksyl-2-jod-akrylsyre-metylester (2,5 g, 8,5 mmol) i tørt tetrahydrofuran (3 ml) over 5 min. Etter 25 tilsetningen ble reaksjonsblandingen rørt i 1 time ved 40-45°C og deretter rørt natten over ved 25°C. Reaksjonsblandingen ble så fortynnet med tørt tetrahydrofuran (4 ml), og røringen ble stanset for å la overskudd av sinkstøv sette seg (~2 timer). I en separat reaksjonskolbe ble bis(dibenzylidenacetone)palladium(0) (108 mg, 0,2 mmol) og trifenyfosfin (209 mg, 0,8 mmol) i tørt tetrahydrofuran (10 ml) rørt ved 25°C under argon 30 i 10 min og deretter behandlet med 4-brom-1-metansulfonyl-2-trifluormetyl-benzen (2,12 g, 7 mmol) og den nyfremstilte sinkforbindelsen i tetrahydrofuran. Den resulterende mursteinsrøde løsning ble oppvarmet ved 40-45°C i 2 d. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 25°C og deretter hellet i en mettet vandig ammoniumklorid-løsning (100 ml), og den

organiske forbindelsen ble ekstrahert med etylacetat (3 x 75 ml). De samlede organiske ekstrakter ble vasket med en mettet vandig natriumklorid-løsning (1 x 100 ml), tørket over vannfritt magnesiumsulfat, filtrert og inndampet *i vakuum*. Biotage-kromatografi (FLASH 40M, Silika, 9/1 til 3/1 heksaner/etylacetat) ga (E)-3-cykloheksyl-2-(4-metansulfonyl-3-trifluormetyl-fenyl)-akrylsyre-metylester (2,7 g, 99%) som en viskøs olje: EI-HRMS m/e beregnet for $C_{18}H_{21}F_3O_4S$ (M^+) 391,1191, funnet 391,1200.

En løsning av (E)-3-cykloheksyl-2-(4-metansulfonyl-3-trifluormetyl-fenyl)-akrylsyre-metylester (1,8 g, 4,6 mmol) i etanol (20 ml) ble behandlet med en 1N vandig natriumhydroksyd-løsning (15 ml). Løsningen ble oppvarmet ved 45-50°C i 15 timer, på hvilket tidspunkt tynnsjiktskromatografisk analyse av blandingen viste fravær av utgangsmateriale. Reaksjonsblandingen ble deretter inndampet *i vakuum* for å fjerne etanol, og residuet ble fortynnet med vann (40 ml) og ekstrahert med dietyler (1 x 50 ml) for å fjerne eventuelle nøytrale urenheter. Det vandige sjiktet ble surgjort med en 1N vandig saltsyreløsning. Den resulterende syren ble ekstrahert med etylacetat (2 x 75 ml). De samlede organiske sjikt ble vasket med en mettet vandig natriumklorid-løsning (1 x 100 ml), tørket over vannfritt magnesiumsulfat, filtrert og inndampet *i vakuum*, hvilket ga (E)-3-cykloheksyl-2-(4-(metansulfonyl)-3-(trifluormetyl)-fenyl)-akrylsyre (1,74 g, 99%) som et hvitt, fast stoff: Sm.p. 62-64°C; EI-HRMS m/e beregnet for $C_{17}H_{19}F_3O_4S$ ($M+H$)⁺ 377,1034, funnet 377,1041.

En løsning av (E)-3-cykloheksyl-2-(4-(metansulfonyl)-3-(trifluormetyl)-fenyl)-akrylsyre (282 mg, 0,75 mmol) i fluorbenzen (1 ml) og *N,N*-dimetylformamid (3 µl) ved 25°C ble behandlet dråpevis med oksalyklorid (81 µl, 0,9 mmol) over 2-3 min. Den klare løsningen ble rørt ved 25°C i 1 time og deretter behandlet med metylurea (167 mg, 2,25 mmol). Den resulterende suspensjonen ble oppvarmet ved 70°C (badtemperatur) i 10 min og deretter behandlet med pyridin (121 µl, 1,5 mmol). Reaksjonsblandingen ble så rørt ved 70°C i 20 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter avkjølt til 25°C og fortynnet med etylacetat (50 ml) og en 3N vandig saltsyreløsning (40 ml). De to sjiktene ble separert, og det vandige sjiktet ble ekstrahert med etylacetat (1 x 20 ml). De samlede organiske ekstrakter ble suksessivt vasket med en mettet vandig natriumbikarbonat-løsning (1 x 50 ml) og en mettet vandig natriumklorid-løsning (1 x 50 ml), tørket over vannfritt magnesiumsulfat, filtrert og inndampet *i vakuum*. Biotage-kromatografi (FLASH 40M, Silika, 4/1 heksaner/etylacetat) ga (E)-1-[3-cykloheksyl-2-(4-metansulfonyl)-3-

trifluormetyl-fenyl)-akryloyl]-3-metyl-urea (104 mg, 32%) som et hvitt, fast stoff: Sm.p. 199-202°C. EI-HRMS m/e beregnet for $C_{19}H_{23}F_3N_2O_4S$ (M^+) 432,1331, funnet 432,1332.

Eksempel A

- 5 Tabletter inneholdende de følgende bestanddeler kan fremstilles på konvensjonell måte:

	<u>Bestanddeler</u>	<u>mg pr. tablett</u>
	Forbindelse med formel (I)	10,0 - 100,0
	Laktose	125,0
10	Maisstivelse	75,0
	Talkum	4,0
	Magnesiumstearat	1,0

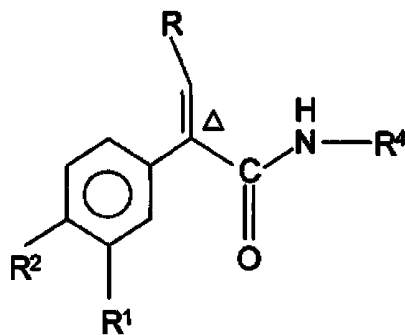
Eksempel B

- 15 Kapsler inneholdende de følgende bestanddeler kan fremstilles på konvensjonell måte:

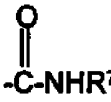
	<u>Bestanddeler</u>	<u>mg pr. kapsel</u>
	Forbindelse med formel (I)	25,0
	Laktose	150,0
20	Maisstivelse	20,0
	Talkum	5,0

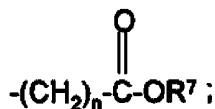
Patentkrav

1. Forbindelse valgt fra gruppen bestående av et olefinisk amid med formelen:



- 5 hvor R^1 og R^2 uavhengig er hydrogen, halogen, amino, nitro, perfluor-lavere-alkyl, lavere-alkyltio, perfluor-lavere-alkyltio, lavere-alkylsulfonyl, lavere-alkylsulfonylmetyl, perfluor-lavere-alkylsulfonyl eller lavere-alkylsulfinyl;
 R er $-(CH_2)_m-R^3$ eller alkyl inneholdende fra 2 til 4 karbonatomer;
 R^3 er cykloalkyl som har fra 3 til 8 karbonatomer;

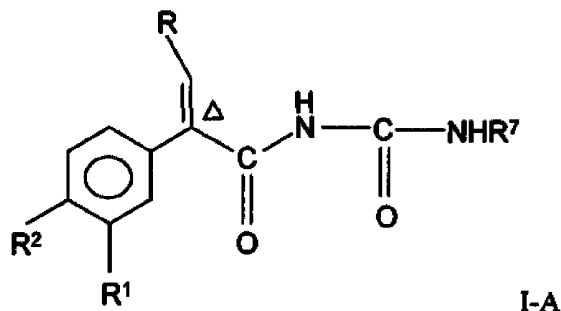
- 10 R^4 er 
 eller en usubstituert eller en mono-substituert fem- eller seks-leddet heteroaromatisk ring forbundet ved et ringkarbonatom til amingruppen som vist, hvilken fem- eller seks-leddete heteroaromatiske ring inneholder fra 1 til 2 heteroatomer valgt fra gruppen bestående av svovel eller nitrogen, idet ett
 15 heteroatom er nitrogen som sitter i nabostilling til det forbindende ringkarbonatom; idet nevnte mono-substituerte heteroaromatiske ring er mono-substituert i en annen stilling på et ringkarbonatom enn i nabostilling til nevnte forbindende karbonatom med en substituent valgt fra gruppen bestående av halogen eller



- 20 m er 0 eller 1;
 n er 0, 1, 2, 3 eller 4;
 R^7 er hydrogen eller lavere-alkyl; og
 Δ betyr trans-konfigurasjon over dobbeltbindingen; og
 "lavere alkyl" betyr både rettkjedede og forgrenede alkylgrupper med fra 1 til 7
 25 karbonatomer;

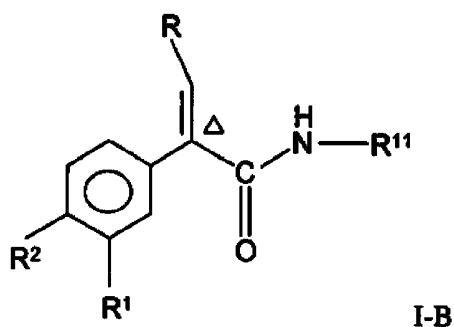
eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

2. Forbindelse ifølge krav 1, hvor nevnte amid har formelen:



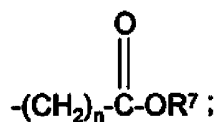
hvor Δ , R, R^1 og R^2 og R^7 er som definert i krav 1.

3. Forbindelse ifølge krav 1, hvor nevnte amid har formelen:



hvor R, R^2 , R^1 og Δ er som definert i krav 1; og

R^{11} er en usubstituert eller en mono-substituert fem- eller seks-leddet heteroaromatisk ring forbundet ved et ringkarbonatom til amingruppen som vist, hvilken fem- eller seks-leddete heteroaromatiske ring inneholder fra 1 til 2 heteroatomer valgt fra gruppen bestående av svovel eller nitrogen, idet ett heteroatom er nitrogen som sitter i nabostilling til det forbindende ringkarbonatom; idet nevnte mono-substituerte heteroaromatiske ring er mono-substituert i en annen stilling på et ringkarbonatom enn i nabostilling til nevnte forbindende karbonatom med en substituent valgt fra gruppen bestående av halogen eller



n er 0, 1, 2, 3 eller 4; og

R^7 er hydrogen eller lavere-alkyl.

4. Forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1-3, hvor R^7 er lavere-alkyl.
5. Forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1-4, hvor R er lavere-alkyl
5 inneholdende fra 2 til 4 karbonatomer.
6. Forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1-4, hvor R er $-(CH_2)_m-R^3$ og R^3 og m er som definert i krav 1.
7. Forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1-4, og 6 hvor R^3 er cyklopentyl, cykloheksyl, cykloheptyl eller cyklooktyl.
- 10 8. Forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1-4 og 6-7, hvor m er 0.
9. Forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 og 3-8, hvor den heteroaromatiske ring R^4 eller R^{11} er valgt fra usubstituert eller mono-substituert pyridinyl og tiazolyl.
10. Forbindelse ifølge krav 9, hvor den heteroaromatiske ringen R^4 eller R^{11} er
15 usubstituert eller mono-substituert tiazolyl.
11. Forbindelse ifølge krav 9, hvor den heteroaromatiske ringen R^4 eller R^{11} er usubstituert eller mono-substituert pyridinyl.
12. Forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 9-11, hvor den heteroaromatiske ringen R^4 eller R^{11} er usubstituert.
- 20 13. Forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 9-11, hvor den heteroaromatiske ringen R^4 eller R^{11} er mono-substituert med halogen.

14. Forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 9-11, hvor den heteroaromatiske ringen R^4 eller R^{11} er mono-substituert med $-(CH_2)_n-C(O)-OR^7$ og n og R^7 er som definert i krav 1.
15. Forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1-14, hvor R^1 og R^2 hver er uavhengig valgt fra hydrogen, halogen, nitro, perfluor-lavere-alkyl, lavere-alkylsulfonyl og lavere-alkylsulfonylmetyl.
16. Forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1-14, hvor én av R^1 og R^2 er halogen, lavere-alkylsulfonyl eller lavere-alkylsulfonylmetyl, og den andre er hydrogen, halogen, nitro eller perfluor-lavere-alkyl.
17. Forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1-14, hvor én av R^1 og R^2 er lavere-alkylsulfonyl, og den andre er hydrogen, halogen, nitro eller perfluor-lavere-alkyl.
18. Forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1-17, valgt fra gruppen bestående av
- (E)-1-[3-cykloheksyl-2-(4-metansulfonyl-3-trifluormetyl-fenyl)-akryloyl]-3-metyl-urea;
- (E)-1-[2-(3,4-diklor-fenyl)-4-metyl-pent-2-enoyl]-3-metyl-urea;
- (E)-2-(4-metansulfonyl-fenyl)-pent-2-ensyre-tiazol-2-ylamid;
- (E)-2-(4-metansulfonyl-fenyl)-4-metyl-pent-2-ensyre-tiazol-2-ylamid;
- (E)-3-cyklopentyl-2-(4-metansulfonyl-fenyl)-N-tiazol-2-yl-akrylamid;
- (E)-2-(3-klor-4-metansulfonyl-fenyl)-3-cyklopentyl-N-tiazol-2-yl-akrylamid;
- (E)-2-(3-brom-4-metansulfonyl-fenyl)-3-cyklopentyl-N-tiazol-2-yl-akrylamid;
- (E)-3-cyklopentyl-2-(3,4-diklor-fenyl)-N-tiazol-2-yl-akrylamid;
- (E)-N-(5-brom-tiazol-2-yl)-3-cyklopentyl-2-(4-metansulfonyl-fenyl)-akrylamid;
- (E)-3-cykloheksyl-2-(4-metansulfonyl-fenyl)-N-tiazol-2-yl-akrylamid;
- (E)-3-cykloheksyl-2-(4-metansulfonyl-3-nitro-fenyl)-N-tiazol-2-yl-akrylamid;

(E)-3-cykloheksyl-2-(4-metansulfonyl-3-trifluormetyl-fenyl)-N-tiazol-2-yl-akrylamid;

(E)-3-cykloheksyl-2-(3,4-difluor-fenyl)-N-tiazol-2-yl-akrylamid;

(E)-2-(3-klor-4-metansulfonylmetyl-fenyl)-3-cykloheksyl-N-tiazol-2-yl-akrylamid;

5 (E)-N-(5-brom-tiazol-2-yl)-3-cykloheksyl-2-(4-metansulfonyl-3-trifluormetyl-fenyl)-akrylamid;

(E)-3-cykloheptyl-2-(4-metansulfonyl-fenyl)-N-tiazol-2-yl-akrylamid;

(E)-3-cyklooktyl-2-(4-metansulfonyl-fenyl)-N-tiazol-2-yl-akrylamid;

(E)-N-(5-brom-tiazol-2-yl)-3-cykloheptyl-2-(4-metansulfonyl-fenyl)-akrylamid;

10 (E)-3-cykloheptyl-2-(4-metansulfonyl-3-trifluormetyl-fenyl)-N-tiazol-2-yl-akrylamid;

(E)-N-(5-brom-tiazol-2-yl)-3-cykloheptyl-2-(4-metansulfonyl-3-trifluormetyl-fenyl)-akrylamid;

(E)-4-cyklopentyl-2-(4-metansulfonyl-fenyl)-but-2-ensyre-tiazol-2-ylamid;

15 (E)-2-[4-cyklopentyl-2-(4-metansulfonyl-fenyl)-but-2-enoylamino]-tiazol-4-karboksylsyre-metylester;

(E)-2-[4-cyklopentyl-2-(4-metansulfonyl-fenyl)-but-2-enoylamino]-tiazol-4-karboksylsyre-metylester;

20 (E)-2-[4-cyklopentyl-2-(4-metansulfonyl-fenyl)-but-2-enoylamino]-tiazol-5-karboksylsyre-etylester;

(E)-2-(3-klor-4-metansulfonyl-fenyl)-3-cyklopentyl-N-tiazol-2-yl-akrylamid;

(E)-2-(3-klor-4-metansulfonyl-fenyl)-3-cyklopentyl-N-pyridin-2-yl-akrylamid;

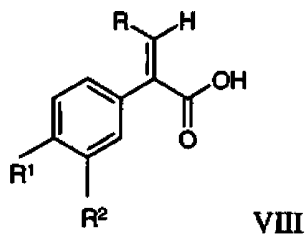
(E)-N-(5-brom-pyridin-2-yl)-3-cykloheksyl-2-(4-metansulfonyl-3-trifluormetyl-fenyl)-akrylamid;

25 (E)-4-cyklopentyl-2-(3,4-difluor-fenyl)-but-2-ensyre-tiazol-2-ylamid; og

(E)-4-cyklopentyl-2-(4-metansulfonyl-3-trifluormetyl-fenyl)-but-2-ensyre-tiazol-2-ylamid.

19. Forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1-17, valgt fra gruppen bestående av
- (E)-3-cyklopentyl-2-(4-metansulfonyl-fenyl)-N-tiazol-2-yl-akrylamid;
 - (E)-3-cykloheksyl-2-(4-metansulfonyl-fenyl)-N-tiazol-2-yl-akrylamid;
 - 5 (E)-3-cykloheptyl-2-(4-metansulfonyl-fenyl)-N-tiazol-2-yl-akrylamid;
 - (E)-2-(3-klor-4-metansulfonyl-fenyl)-3-cyklopentyl-N-tiazol-2-yl-akrylamid;
 - (E)-3-cykloheksyl-2-(4-metansulfonyl-3-trifluormetyl-fenyl)-N-tiazol-2-yl-akrylamid;
 - (E)-3-cykloheksyl-2-(4-metansulfonyl-3-nitro-fenyl)-N-tiazol-2-yl-akrylamid;
 - 10 (E)-N-(5-brom-tiazol-2-yl)-3-cykloheptyl-2-(4-metansulfonyl-fenyl)-akrylamid;
 - (E)-2-(3-klor-4-metansulfonyl-fenyl)-3-cyklopentyl-N-pyridin-2-yl-akrylamid;
 - (E)-N-(5-brom-pyridin-2-yl)-3-cykloheksyl-2-(4-metansulfonyl-3-trifluormetyl-fenyl)-akrylamid;
 - (E)-4-cyklopentyl-2-(4-metansulfonyl-fenyl)-but-2-ensyre-tiazol-2-ylamid;
 - 15 (E)-2-[4-cyklopentyl-2-(4-metansulfonyl-fenyl)-but-2-enoylamino]-tiazol-4-karboksylysyre-metylester; og
 - (E)-4-cyklopentyl-2-(4-metansulfonyl-3-trifluormetyl-fenyl)-but-2-ensyre-tiazol-2-ylamid.
20. Forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1-19, for anvendelse som et
- 20 medikament.
21. Farmasøytisk preparat omfattende en forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1-19, og en farmasøytisk akseptabel bærer og/eller tilsetningsmiddel.
22. Anvendelse av en forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1-19, for fremstilling av et medikament for behandling eller forebygging av type II diabetes.
- 25 23. Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel I ifølge krav 1, hvilken fremgangsmåte omfatter:

(a) kobling av en forbindelse med formel VIII



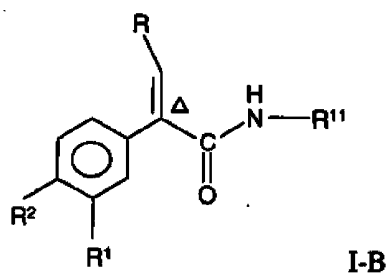
hvor R, R¹ og R² er som definert i krav 1;

til en forbindelse med formel XIV



hvor R¹¹ er som definert i krav 1;

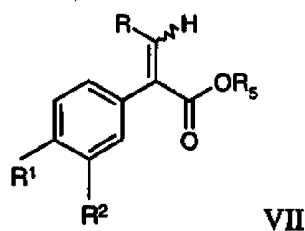
for å fremstille en forbindelse med formel I-B



hvor R, R¹, R², R¹¹ og Δ er som definert i krav 3;

10 fulgt, om ønsket, av omdannelse av en rest R¹ og/eller R² til en annen rest R¹ og/eller R² som definert i krav 1.

(b) kobling av en forbindelse med formel VII



hvor R, R¹ og R² er som definert i krav 1, og R₅ sammen med sitt tilknyttete oksygenatom danner en hydrolyserbar syrebeskyttelsesgruppe;

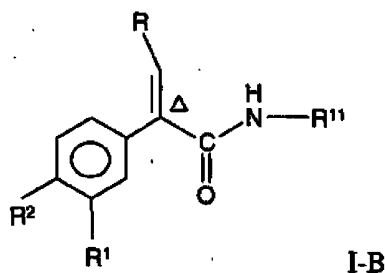
15

til en forbindelse med formel XIV



hvor R^{11} er som definert i krav 1;

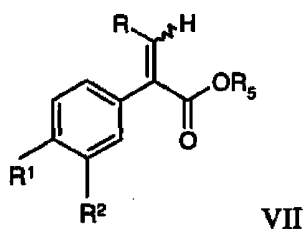
for å fremstille en forbindelse med formel I-B



5 hvor R , R^1 , R^2 , R^{11} og Δ er som definert i krav 3;

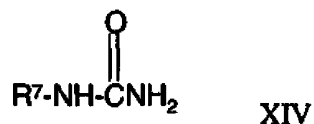
fulgt, om ønsket, av omdannelse av en rest R^1 og/eller R^2 til en annen rest R^1 og/eller R^2 som definert i krav 1.

(c) kobling av en forbindelse med formel VII



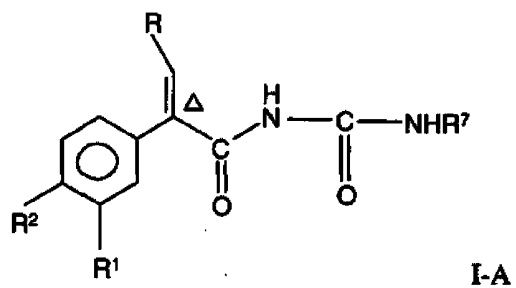
10 hvor R , R^1 og R^2 er som definert i krav 1 og R_5 sammen med sitt tilknyttete oksygenatom danner en hydrolyserbar syrebeskyttelsesgruppe;

til en forbindelse med formel XV



hvor R^7 er som definert i krav 1;

15 for å fremstille en forbindelse med formel I-A



hvor R, R¹, R², R⁷ og Δ er som definert i krav 3;

fulgt, om ønsket, av omdannelse av en rest R¹ og/eller R² til en annen rest R¹ og/eller R² som definert i krav 1.