



(12) **PATENT**

(19) NO

(11) 324792

(13) B1

NORGE

(51) Int Cl.

C07D 409/12 (2006.01)

C07D 333/34 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

A61K 31/381 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

A61K 31/34 (2006.01)

C07D 409/14 (2006.01)

Patentstyret

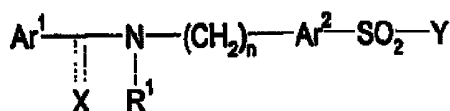
(21)	Søknadsnr	20021530	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2000.09.28 PCT/IB00/01380
(22)	Inng.dag	2002.03.26	(85)	Videreføringsdag	2002.03.26
(24)	Løpedag	2000.09.28	(30)	Prioritet	1999.09.28, EP, 99810869
(41)	Alm.tilgj	2002.03.26			
(45)	Meddelt	2007.12.10			

(73)	Innehaver	Applied Research Systems ARS Holding NV, Pietermaai 15 CURACAO, AN
(72)	Oppfinner	Stephen Arkinstall, Cruseilles, FR Serge Halazy, Chemin du Grand Cras 20, 74100 VETRAZ-MONTHOUX, FR Dennis Church, Chemin des Vignes 4, 1291 COMMUNGNY, CH Montserrat Camps, Chemin de la Vigne Noire 21, CH-1290 Versoix, CH Thomas Rückle, Chemin du Puit 9, CH-1228 Plan-les-Ouates, CH Jean-Pierre Gotteland, 285, route de la Croisette, 74160 BEAUMONT, FR Marco Biamonte, Carouge, CH
(74)	Fullmektig	Onsagers AS, Postboks 6963 St Olavs Plass, 0130 OSLO

(54)	Benevnelse	Farmasøytisk aktive sulfonamidderivater
(56)	Anførte publikasjoner	D1: WO 97/30992, D2: WO 97/45403, D3: J. Kelly et al.: Bioorg. Med. Chem. 1998, vol. 6, side 673-686, D4: WO 98/53814, D5: WO 99/16751, D6: WO 99/21859, D7: EP 814 807 B1 (=WO 96/30017)

(57) Sammen drag

Foreliggende oppfinnelse angår sulfonamidderivater med formel (1) spesielt for anvendelse som farmasøytisk aktive forbindelser, så vel som farmasøytiske preparater og sammensetninger som inneholder slike sulfonamidderivater. Nevnte sulfonamidderivater er effektive modulatorer av JNK-reaksjonsveien, og de er spesielt effektive og selektive inhibitorer av JNK2 og 3. Foreliggende oppfinnelse angår videre nye sulfonamidderivater så vel som fremgangsmåter for deres fremstilling. Forbindelsene med formel (I) ifølge foreliggende oppfinnelse som er egnede farmasøytiske midler, er de hvor Ar¹ og Ar² uavhengig av hverandre er substituerte eller substituerte aryl- eller heteroarylgrupper, X er O eller S, fortrinnsvis O; R' er hydrogen eller en C₁-C₆-alkylgruppe, eller R' danner en substituert eller usubstituert 5-6-leddet mettet eller umettet ring med Ar³, n er et tall fra 0 til 5, fortrinnsvis mellom 1 og 3 og mest foretrukket 1; Y i formel (I) er en usubstituert eller substituert 4-12-leddet mettet, syklisk eller bisyklisk alkylgruppe som inneholder minst ett nitrogenatom, og hvor ett nitrogenatom i nevnte ring danner en binding med sulfonylgruppen i forbindelse med formel (I), så således tilveiebringer et sulfonamid.



I

Foreliggende oppfinnelse angår sulfonamidderivater som kan brukes som farmasøytisk aktive forbindelser, så vel som farmasøytiske preparater som inneholder slike sulfonamidderivater. Mer spesielt angår oppfinnelsen sulfonamidderivater som viser en vesentlig modulerende, da spesielt en hemmende aktivitet av JNK (Jun-kinase) funksjonen eller reaksjonsveien henholdsvis, og som derfor er spesielt brukbare til fremstilling av farmasøytiske preparater for behandling og/eller for å hindre lidelser i det autoimmune systemet i nervesystemet. Foreliggende oppfinnelse angår videre nye sulfonamidderivater så vel som fremgangsmåter for deres fremstilling.

Apoptose betegner de komplekse vridninger av membraner og celleorganeller ettersom cellen går gjennom en prosess med hensyn til programmert celledød. Under denne prosessen vil cellen aktivere et intrinisk selvmordprogram og systematisk ødelegge seg selv. De følgende forandringer kan observeres:

- Celleoverflaten begynner å blære seg og uttrykker pro-fagocytiske signaler.
- Hele den apoptotiske cellen vil deretter fragmentere seg til membranbundede vesikler som raskt og elegant blir ødelagt ved fagocytose, mens det samtidig er minimal forandring i det omkringliggende vev.
- Cellen skiller seg deretter fra sine naboceller.

Cellen går også gjennom et karakteristisk mønster med hensyn til morfologiske forandringer, ettersom den begår såkalt genetisk selvmord, kromatinet kondenseres og spesifikt spaltes til fragmenter av DNA.

Nervecelledød spiller en viktig rolle for å sikre en normal utvikling av nervesystemet. Det synes som at døden for utviklende neuroner er avhengig av størrelsen på det mål de innnerverer, idet celler med færre synaptiske partnere har større sannsynlighet for å dø enn de som har dannet multiple synapser. Dette kan eventuelt reflektere en prosess som balanserer mellom det relative antallet av pre-til postsynaptiske neuroner i det utviklende nervesystemet. Skjønt det er antatt at nervecelledød er apoptotisk, så er bare rent nylig at neuroner i utviklende gnagerhjerne utvilsomt er vist å undergå en apoptose slik denne kan klassifiseres ved morfologi og DNA-fragmentering. Ettersom celledød under utvikling klart ikke er en patologisk prosess, så er det ganske naturlig at cellene virkelig opphører å eksistere. Nervedød skjer enten via apoptotiske eller nekrotiske prosesser etter en traumatisk nerveskade eller under nervenedbrytende sykdommer. Det viser seg at det er mange komponenter som spiller en rolle i det programmet som driver nervecelledød. Blant disse komponentene som fører til nerveapoptose er komplekse forbindelser av SAPK/JNK, som er en underfamilie av MAP-kinaser (MAPK).

MAPK (mitogenaktivererte proteinkinaser) er serin/treoninkinaser som blir aktivert ved en dobbelt fosforylering på treonin- og tyrosingruppene. I pattedyrceller er det minst tre separate, men parallelle reaksjonsveier som fører informasjon utviklet ved hjelp av ekstracellulære stimuli til nevnte MAPK. Disse reaksjonsveiene består av kinasekaskader som fører til aktivering av ERK (ekstracellulært regulerte kinaser), JNK (c-Jun N-terminale kinaser) og p38/CSBP-kinaser. Mens både JNK- og p38-reaksjonsveien inngår i en overføring av stresstype ekstramolekylære signaler, så er ERK-reaksjonsveien primært ansvarlig for å overføre mitogeniske/differensieringssignaler til cellekjernen. SAPK-kaskader representerer en underfamilie av den mitogenaktiverende proteinkinasefamilien, og disse blir aktivert ved forskjellige ytre stimuli, blant annet DNA-skade etter UV-bestråling, TNF- α , IL-1 β , ceramid, cellulært stress og reaktive oksygenforbindelser, og de har distinkte substratspesifitet. Signaloverføring via MKK4/JNK av MKK3/p38 resulterer i fosforyleringen av induserbare transkripsjonsfaktorer, c-Jun og ATF2, som deretter enten virker som homodimerer eller heterodimerer for å starte transkripsjonen av nedstrøms effektorer.

c-Jun er et protein som danner homodimerer og heterodimerer (for eksempel med c-Fos) for å produsere det transaktiverende komplekset AP, som er nødvendig for å aktivere mange gener (for eksempel matrise metallproteinaser) som inngår i den inflammatoriske reaksjonen. JNK-forbindelsene ble oppdaget da det ble funnet at flere forskjellige stimuli så som UV-lys og TNF- α stimulerte fosforylering av c-Jun på spesifikke serinresidua i proteinets N-terminus.

I en nylig publisering av Xie X et al, (*Structure* 1998, 6 (8); 983-991) er det blitt antydnet at en aktivering av stressaktivererte signaloverføringsreaksjonsveier er nødvendig for nerveapoptose induert ved NGF-eliminering i rotte PC-12 og overlegne cervicale ganglia (SCG) sympatetiske nerveceller. Inhibering av spesifikke kinaser, nemlig MAP-kinase kinase 3 (MKK3) og MAP-kinase kinase 4 (MKK4), eller c-Jun (del av MKK-4-kaskaden) kan være tilstrekkelig til å blokkere apoptose (se også Kumagai Y et al, i *Brain Res Mol Brain Res*, 1999, 67(1), 10-17 og Yang DD et al i *Nature*, 1977, 389 (6653); 865-870). I løpet av et par timer etter NGF-tap i SCG-neuroner, blir c-Jun sterkt fosforylert og proteinnivåene øker. På lignende måte i rotte PC-12-celler hvor NGF er fjernet, vil JNK og p38 undergå en vedvarende aktivering mens ERK blir hemmet. I overensstemmelse med dette, vil JNK3 KO-mus være resistente overfor eksitotoksitetindusert apoptose i hippocampus, og mer viktig, de viser sterkt reduserte epilepsilignende kramper som en reaksjon overfor eksitotoksitet sammenlignet med normale dyr (*Nature* 1997, 389, 865-870). Mer nylig er det blitt rapportert at JNK-signalreaksjonsveien inngår i celleformeringen og kan spille en viktig rolle ved autoimmunologiske

sykdommer (*Immunity*, 1998, 9, 575-585; *Current Biology*, 1999, 3, 116-125) som er kontrollert eller styrt av T-celleaktivering og formering.

Naturlige (forløper) CD4⁺ hjelpe T (Th) celler gjenkjenner spesifikke MHC-peptidkomplekser på antigenpresenterende celler (APC) via T-celle reseptor (TCR) 5 komplekset. I tillegg til det TCR-kontrollerte signalet, så blir det også tilveiebrakt et samstimulerende signal, i det minste delvis ved en ligering av CD28 uttrykt på T-celler, med B7-proteiner på de antigenpresenterende cellene. Kombinasjonen av disse to signalene induserer en T-celleklonal ekspresjon.

Etter 4-5 dagers formering, vil forløper CD4⁺ T-celler differensiere seg til 10 bevæpnede effektor Th-celler som styrer funksjonene i immunsystemet. Under denne differensieringsprosessen vil det skje en vesentlig reprogrammering av genekspresjonen.

To undersett av effektor TH-celler er blitt definert på basis av deres distinkte cytokinsekresjonsmønster og deres immunomodulerende effekter: Th1-celler 15 produserer IFN γ og LT (TNF- β), som er nødvendige for cellekontrollerte inflammatoriske reaksjoner; Th2-celler skiller ut IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 og IL-13 som kontrollerer og styrer B-celleaktivering og differensiering. Disse cellene spiller en sentral rolle i immunreaksjonen. JNK MAP-kinasereaksjonsveien blir induisert i Th1, men ikke i Th2-effektorceller ved antigenstimulering. Videre er 20 differensieringen av forløper CD4⁺ T-celler til effektor Th1, men ikke Th2-celler, svekket i mus som mangler JNK1 og JNK2. Det er derfor i de senere år blitt forstått at JNK-kinasereaksjonsveien spiller en viktig rolle i balansen mellom Th1 og Th2-immunreaksjonen via JNK1 og JNK2.

Med den hensikt å hemme JNK-kinasereaksjonsveien, foreslår WO/9849188 25 bruken av et humant polypeptid, det vil si det JNK-interagerende proteinet 1 (JIP-1), som er et biologisk produkt, og som også er blitt undersøkt i forbindelse med apoptoserelaterte sykdommer. Skjønt det er bekreftet at slike humane polypeptider har en hemmende effekt på JNK-kinasereaksjonsveien, så er det en rekke forskjellige ulemper som er assosiert med deres bruk:

- 30 - Aktive biopeptider eller bioproteiner kan bare fremstilles ved hjelp av relativt omfattende og kostbare biosynteser, og dette gjør svært ofte de resulterende produktene relativt prisintensive.
- Peptidene er kjent for å ha dårlig membraninntrengning og kan ofte ikke krysse blod-hjernemembranen.
- 35 - Den prinsipielle ulempen ved bruken av peptidinhibitorer eller antagonist er problemet med lav oral biotilgjengelighet, som er et resultat av en

nedbrytning i tarmkanalen. Forbindelsene må følgelig administreres parenteralt, og endelig

- peptidinhibitorer eller antagonister blir ofte betraktet av verten som inntrengende materiale som må elimineres, og dette utløser ofte en autoimmunologisk reaksjon.

Det er derfor hensikten å tilveiebringe nye forbindelser uten overnevnte ulemper. Denne hensikt er oppnådd med foreliggende oppfinnelse kjennetegnet ved det som fremgår av de vedlagte krav.

- Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer relativt små molekyler som i alt vesentlig unngår alle de ovennevnte ulemper som oppstår ved bruken av peptider eller proteiner, men som imidlertid er egnet til fremstilling av medikamenter for behandling av en rekke forskjellige lidelser, da spesielt lidelser som er relatert til nervesystemet eller det autoimmunologiske systemet. Det er spesielt en hensikt ved foreliggende oppfinnelse å tilveiebringe relativt småmolekylære kjemiske forbindelser som er i stand til å modulere, fortrinnsvis nedregulere eller hemme JNK (Jun-kinase) reaksjonsveien, og derfor være tilgjengelig som en hensiktsmessig metode for å behandle sykdommer som fortrinnsvis blir kontrollert eller styrt av JNK-funksjonen. Videre er det en hensikt med foreliggende oppfinnelse å tilveiebringe fremgangsmåter for fremstilling av småmolekylære kjemiske forbindelser. Det er videre en hensikt ved foreliggende oppfinnelse å tilveiebringe en ny kategori farmasøytiske preparater eller sammensetninger for behandling av sykdommer, da fortrinnsvis slike som er kontrollert eller styrt av JNK-funksjonen. Endelig er det en hensikt ved foreliggende oppfinnelse å tilveiebringe en fremstilling av medikamenter for å behandle og/eller hindre sykdommer som er forårsaket av lidelser i det autoimmunologiske systemet og/eller i nervesystemet.

De forannevnte hensikter er blitt oppnådd ifølge de etterfølgende uavhengige krav. Foretrukne utførelser som er angitt innenfor de avhengige krav er herved inkorporert.

- De følgende avsnitt tilveiebringer definisjoner for de forskjellige kjemiske grupper og termer som er en del av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse, og det er en hensikt at disse begreper og grupper ensartet vil bli brukt gjennom hele den etterfølgende beskrivelse og krav hvis intet annet er angitt i en definisjon som tilveiebringer en bredere definisjon.
- "C₁-C₆-alkyl" refererer seg til monovalente alkylgrupper med fra 1 til 6 karbonatomer. Dette begrepet er eksemplifisert ved grupper som metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, tert-butyl, n-heksyl og lignende.

"Aryl" refererer seg til en umettet aromatisk karbosyklisk gruppe med fra 6 til 14 karbonatomer med en enkelt ring (for eksempel fenyl) eller flere kondenserte ringer (for eksempel naftyl). Foretrukne arylgrupper innbefatter fenyl, naftyl, fenantrenyl og lignende.

- 5 "C₁-C₆-alkylaryl" refererer seg til C₁-C₆-alkyl-grupper med en arylsubstituent, inklusive benzyl, fenetyl og lignende.

"Heteroaryl" refererer seg til en monosyklisk, heteroaromatisk eller en bisyklisk eller trisyklisk kondensert heteroaromatisk gruppe. Spesielle eksempler på heteroaromatiske grupper innbefatter eventuelt substituert pyridyl, pyrrolyl, furyl, tienyl, imidazolyl, oksazolyl, isoksazolyl, tiazolyl, isotiazolyl, pyrazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,2,3-oksadiazolyl, 1,2,4-oksadiazolyl, 1,2,5-oksadiazolyl, 1,3,4-oksadiazolyl, 1,3,4-triazinyl, 1,2,3-triazinyl, benzofuryl, [2,3-dihydro]benzofuryl, isobenzofuryl, benzotienyl, benzotriazolyl, isobenzotienyl, indolyl, isoindolyl, 3H-indolyl, benzimidazolyl, imidazo[1,2-a]pyridyl, benzotiazolyl, benzoksazolyl, kinoliziny, kinazoliny, ftalazinyl, kinoksaliny, cinnoliny, naftyridiny, pyrido[3,4-b]pyridyl, pyrido[3,2-b]pyridyl, pyrido[4,3-b]pyridyl, kinolyl, isokinolyl, tetrazolyl, 5,6,7,8-tetrahydrokinolyl, 5,6,7,8-tetrahydroisokinolyl, puriny, pteridiny, karbazolyl, xantenyl eller benzokinolyl.

10

15

- 20 "C₁-C₆-alkyl heteroaryl" refererer seg til C₁-C₆-alkylgrupper med en heteroarylsubstituent, inklusive 2-furylmetyl, 2-tienylmetyl, 2-(1H-indol-3-yl)etyl og lignende.

"Alkenyl" refererer seg til alkenylgrupper som fortrinnsvis har fra 2 til 6 karbonatomer og har minst 1 eller 2 posisjoner med alkenylumettethet. Foretrukne alkenylgrupper innbefatter etenyl (-CH=CH₂), n-2-propenyl (allyl, -CH₂CH=CH₂) og lignende.

25

"Alkynyl" refererer seg til alkynylgrupper som fortrinnsvis har fra 2 til 6 karbonatomer og minst 1-2 posisjoner med alkynylumettethet, og foretrukne alkynylgrupper innbefatter etynyl (-C≡CH), propargyl (-CH₂C≡CH) og lignende.

- 30 "Acyl" refererer seg til gruppen -C(O)R, hvor R innbefatter "C₁-C₆-alkyl", "aryl", "heteroaryl", "C₁-C₆-alkylaryl" eller "C₁-C₆-alkyl heteroaryl".

"Acyloksy" refererer seg til gruppen -OC(O)R hvor R innbefatter "C₁-C₆-alkyl", "aryl", "heteroaryl", "C₁-C₆-alkylaryl" eller "C₁-C₆-alkyl heteroaryl".

- 35 "Alkoksy" refererer seg til gruppen -O-R, hvor R innbefatter "C₁-C₆-alkyl" eller "aryl" eller "heteroaryl" eller "C₁-C₆-alkylaryl" eller "C₁-C₆-alkyl heteroaryl". Foretrukne alkoksygrupper innbefatter eksempelvis metoksy, etoksy, fenoksy og lignende.

"Alkoksykarbonyl" refererer seg til gruppen $-C(O)OR$, hvor R innbefatter "C₁-C₆-alkyl" eller "aryl" eller "heteroaryl" eller "C₁-C₆-alkylaryl" eller "C₁-C₆-alkyl heteroaryl".

5 "Aminokarbonyl" refererer seg til gruppen $-C(O)NRR'$, hvor hver R, R' uavhengig av hverandre innbefatter hydrogen eller C₁-C₆-alkyl eller aryl eller heteroaryl eller "C₁-C₆-alkylaryl" eller "C₁-C₆-alkyl heteroaryl".

"Acylamino" refererer seg til gruppen $-NR(CO)R'$, hvor R, R' uavhengig av hverandre er hydrogen eller "C₁-C₆-alkyl" eller "aryl" eller "heteroaryl" eller "C₁-C₆-alkylaryl" eller "C₁-C₆-alkyl heteroaryl".

10 "Halogen" refererer seg til fluor, klor, brom og jodatomer.

"Sulfonyl" refererer seg til gruppen $-SO_2-R$, hvor R er valgt fra H, "aryl", "heteroaryl", "C₁-C₆-alkyl", "C₁-C₆-alkyl" substituert med halogener, for eksempel en $-SO_2-CF_3$ -gruppe, "C₁-C₆-alkylaryl" eller "C₁-C₆-alkyl heteroaryl".

15 "Sulfoksy" refererer seg til gruppen $-S(O)-R$, hvor R er valgt fra H, "C₁-C₆-alkyl", "C₁-C₆-alkyl" substituert med halogener, for eksempel en $-SO_2-CF_3$ -gruppe, "C₁-C₆-alkylaryl" eller "C₁-C₆-alkyl heteroaryl".

"Tioalkoksy" refererer seg til grupper med formelen $-S-R$, hvor R innbefatter "C₁-C₆-alkyl" eller "aryl" eller "heteroaryl" eller "C₁-C₆-alkylaryl" eller "C₁-C₆-alkyl heteroaryl". Foretrukne tioalkoksygrupper innbefatter tiometoksy, tioetoksy og
20 lignende.

"Substituert eller usubstituert": Hvis intet annet er begrenset av definisjonen på den individuelle substituenten, så kan de ovenfor angitte grupper som "alkyl", "alkenyl", "alkynyl", "aryl" og "heteroaryl" eventuelt være substituert med fra 1 til 5 substituenten valgt fra gruppen bestående av "C₁-C₆-alkyl", "C₁-C₆-alkylaryl",
25 "C₁-C₆-alkyl heteroaryl", "C₂-C₆-alkenyl", "C₂-C₆-alkynyl", primære-, sekundære- eller tertiære aminogrupeer eller kvarternære ammoniumgrupper, "acyl", "acyloksy", "acylamino", "aminokarbonyl", "alkoksykarbonyl", "aryl", "heteroaryl", karboksyl, cyano, halogen, hydroksy, merkapt, nitro, sulfoksy, sulfonyl, alkoksy, tioalkoksy, trihalogenmetyl og lignende. Alternativt kan nevnte substitusjon også
30 innbefatte situasjoner hvor nærstående substituenten er gått sammen til en ring, særlig når nærstående funksjonelle substituenten inngår, og således kan for eksempel danne laktamer, laktoner, sykliske anhydrid, men også acetal, tioacetal, aminer dannet ved ringlukking, for eksempel i et forsøk på å oppnå en beskyttende gruppe.

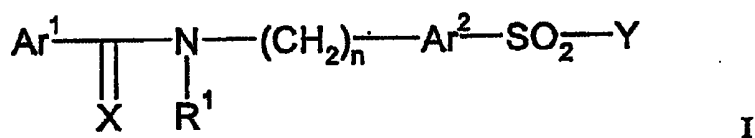
35 "Farmasøytisk akseptable salter" eller "komplekser" refererer seg til salter eller komplekser av de nedenfor angitte forbindelser med formel I som har beholdt sin

forønskede biologiske aktivitet. Eksempler på slike salter innbefatter, men er ikke begrenset til, syreaddisjonssalter dannet med uorganiske syrer (for eksempel saltsyre, hydrobromsyre, svovelsyre, fosforsyre, salpetersyre og lignende), og salter dannet med organiske syrer så som eddiksyre, oksalsyre, tartarsyre, ravsyre, maleinsyre, fumarsyre, eplesyre, askorbinsyre, benzosyre, garvesyre, palmoinsyre, algininsyre, polyglutaminsyre, naftalensulfonsyre, naftalendisulfonsyre og polygalakturonsyre. Nevnte forbindelser kan også administreres som farmasøytisk akseptable kvarternærssalter av velkjent type innenfor den organiske kjemi, og dette innbefatter spesifikt kvarternære ammoniumsalter med formelen $-NR,R',R''^+Z^-$, hvor R, R', R'' uavhengig av hverandre er hydrogen, alkyl eller benzyl, og Z er et anion, heri inngår klorid, bromid, jodid, -O-alkyl, toluensulfonat, metylsulfonat, sulfonat, fosfat eller karboksylat (for eksempel benzoat, succinat, acetat, glykolat, maleat, malat, fumarat, citrat, tartrat, askorbat, cinnamoat, mandeloat og difenylacetat).

"Farmasøytisk aktivt derivat" refererer seg til enhver forbindelse som ved administrering til mottakeren er i stand til direkte eller indirekte å tilveiebringe den aktivitet som her er beskrevet.

"Enantiomerisk overskudd" (ee) refererer seg til produkter som er fremstilt ved en i alt vesentlig enantiomerisk syntese, eller en syntese som innbefatter et enantioselektivt trinn, for derved å få tilveiebrakt et overskudd av en enantiomer av størrelsesorden på minst 52%. I fravær av en enantiomerisk syntese, vil det vanligvis bli fremstilt racemiske produkter som imidlertid også har den aktivitet som er angitt som JNK2 og/eller 3 inhibitorer.

Det er litt overraskende nå funnet at sulfonamidderivater med formel I er egnede farmasøytisk aktive midler, ved at de effektivt modulerer, da spesielt nedregulerer den hemmende virkningen av JNK-forbindelser, da spesielt JNK2 og/eller 3.



Forbindelsene med formel I ifølge foreliggende oppfinnelse som er egnede farmasøytiske midler, er de hvor

Ar¹ er fenyl, eventuelt substituert med halogen, nitro, cyano, hydroksyl og C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkoksy,

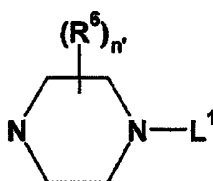
Ar² er en tienyl- eller en furylgruppe,

X er O eller S,

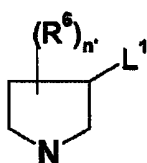
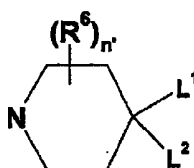
R^1 er hydrogen eller en C_1 - C_6 -alkylgruppe,

n er 1,

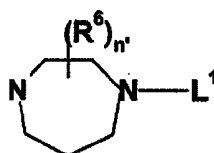
Y er piperidino- eller piperazino- eller diazepam- eller pyrrolidinogruppe substitueret i 4-stillingen med en gruppe L^1 ,



eller



eller



5

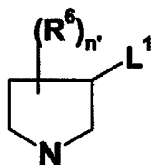
L^1 er valgt fra gruppen $-\text{COR}^3$, NHR^3 , benzotriazol-1-yl, benzimidazol-1-yl, pyrazol substitueret med en diklorfenyl eller tienyl, eller purinyl substitueret med amino;

L^2 er hydrogen;

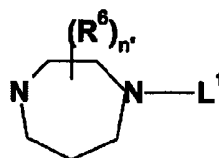
10 n' er 0

R^3 er valgt fra fenyl, benzyl, naftyl, eventuelt substitueret med halogen, nitro, $-\text{C}(\text{O})-\text{OC}_1$ - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoksy, C_1 - C_6 alkyl, aminosulfonyl eller C_1 - C_6 alkylsulfonyl, eventuelt substitueret med en hydroksylgruppe, eller R^3 er valgt fra kinolyl, tiazolyl og pyrimidinyl.

15 Y er et pyrrolidin eller en 1,4-diazepam rest med formlene nedenfor,



eller



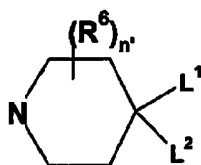
hvor L^1 er valgt fra gruppen $-\text{COR}^3$, NHR^3 , benzotriazol-1-yl og benzimidazol-1-yl;

R^3 er valgt fra fenyl, benzyl, naftyl, eventuelt substitueret med halogen nitro, $-C(O)-OC_1-C_6$ alkyl, C_1-C_6 alkoksy, C_1-C_6 alkyl, aminosulfonyl eller C_1-C_6 alkylsulfonyl, eventuelt substitueret med en hydroksylgruppe;

R^6 hydrogen.

- 5 Ar^1 er valgt fra 4-klorfenyl, nitrofenyl, hydroksyfenyl, alkoksyfenyl, 3,4-dihydroksyfenyl, og X er O, R^1 er hydrogen, n er 1.

Y er



hvor $(R^6)_n$, L^1 og L^2 er som definert ovenfor.

- 10 at R^6 er H, L^2 er H, L^1 er valgt fra gruppen $-COR^3$, NHR^3 , benzotriazol-1-yl og benzimidazol-1-yl, pyrazol substitueret med en diklorfenyl eller tienyl eller purinyl substitueret med amino, med R^3 valgt fra fenyl, benzyl, naftyl, eventuelt substitueret med halogen, nitro, $-C(O)-OC_{1-6}$ alkyl, C_{1-6} alkoksy, C_{1-6} alkyl, aminosulfonyl eller C_{1-6} alkylsulfonyl, eventuelt substitueret med en hydroksylgruppe, eller R^3 er valgt
15 fra kinolyl, tiazolyl og pyrimidinyl.

Spesifikke eksempler på forbindelser med formel I omfatter de følgende:

4-klor-N-[5-(piperazin-1-sulfonyl)-tiofen-2-yl-metyl]-benzamid

4-klor-N-[(5-{[4-(4-fluorbenzoyl)piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]benzamid

N-({5-[4-(4-benzoyl)piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl)-4-klorbenzamid

- 20 4-klor-N-[(5-{[4-(2,4-difluorbenzoyl)piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]benzamid

4-klor-N-[(5-{[4-(4-klorbenzoyl)piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]benzamid

4-klor-N-[(5-{[4-(2,3,4,5,6-pentametylbenzoyl)piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]benzamid

- 25 4-klor-N-[(5-{[4-(fenylacetyl)-1,4-diazepan-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]benzamid

- 2-{1-[(5-{[(4-klorbenzoyl)amino]metyl}tien-2-yl)sulfonyl]piperidin-4-yl}-2H-1,2,3-benzotriazol-5-karboksylsyre
- 4-klor-N-[(5-{[4-(6-klor-1H-1,2,3-benzotriazol-1-yl)piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]benzamid
- 5 N-[(5-{[4-(2-amino-9H-purin-9-yl)piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]-4-klorbenzamid
- 4-klor-N-[(5-{[4-(9H-purin-9-yl)piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]benzamid
- N-[(5-{[4-(6-amino-9H-purin-9-yl)piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]-4-klorbenzamid
- 10 N-[(5-{[4-(1H-benzimidazol-1-yl)piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]-4-klorbenzamid
- 4-klor-N-{[5-({4-[3-propylanilino]piperidin-1-yl}sulfonyl)tien-2-yl)metyl}benzamid
- 4-klor-N-({5-[(4-{3-nitroanilino}piperidin-1-yl)sulfonyl]tien-2-yl)metyl}benzamid
- 15 4-klor-N-[(5-{[4-(2-metoksyanilino)piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]benzamid
- 3-({1-[(5-{[(4-klorbenzoyl)amino]metyl}tien-2-yl)sulfonyl]piperidin-4-yl}amino)benzamid
- 4-klor-N-[(5-{[4-(4-kloranilino)piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]benzamid
- 20 4-klor-N-({5-[(4-{2-nitroanilino}piperidin-1-yl)sulfonyl]tien-2-yl)metyl}benzamid
- N-{[5-({4-[4-(aminokarbonyl)anilino]piperidin-1-yl}sulfonyl)tien-2-yl)metyl]-4-klorbenzamid
- N-[(5-{[4-(3-kloranilino)piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]-3-nitrobenzamid
- 4-klor-N-[(5-{[4-(3-kloranilino)piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]benzamid
- 25 4-klor-N-[(5-{[4-(3-metoksyanilino)piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]benzamid
- 4-klor-N-{[5-({4-[3-(metylsulfonyl)anilino]piperidin-1-yl}sulfonyl)tien-2-yl)metyl}benzamid
- 4-klor-N-[(5-{[4-(3-toluidino)piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]benzamid

- N-[(5-{[4-(3-tert-butylanilino)piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]-4-klorbenzamid
- 4-klor-N-[(5-{[4-(2-propylanilino)piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]benzamid
- 5 4-klor-N-[(5-{[4-(4-propylanilino)piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]benzamid
- N-[(5-{[4-(3-benzylanilino)piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]-4-klorbenzamid
- 10 4-klor-N-{[5-({[4-(4-(morfolin-4-ylsulfonyl)anilino]piperidin-1-yl]sulfonyl)tien-2-yl)metyl]-4-klorbenzamid
- N-({[5-({[4-(3-[(butylamino)sulfonyl]anilino]piperidin-1-yl]sulfonyl)tien-2-yl)metyl]-4-klorbenzamid
- 4-klor-N-[(5-{[4-(3-etylanylino)piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]benzamid
- 15 N-{[5-({[4-(3-(aminosulfonyl)anilino]piperidin-1-yl]sulfonyl)tien-2-yl)metyl]-4-klorbenzamid
- 4-klor-N-[(5-{[4-(kinolin-5-ylamino)piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]benzamid
- 4-klor-N-[(5-{[4-(kinolin-8-ylamino)piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]benzamid
- 20 4-klor-N-({[5-([4-(4-nitrobenzoyl)piperazin-1-yl]sulfonyl)tien-2-yl)metyl]benzamid
- N-({[5-([4-(4-benzoyl)piperazin-1-yl]sulfonyl)tien-2-yl)metyl]-4-klorbenzamid
- 4-klor-N-{[5-({[4-(4-(dimetylamlino)benzoyl]piperazin-1-yl]sulfonyl)tien-2-yl)metyl]benzamid
- 25 4-klor-N-[(5-{[4-(2-fluorbenzoyl)piperazin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]benzamid
- 4-klor-N-[(5-{[4-(2,6-difluorbenzoyl)piperazin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]benzamid
- 4-klor-N-[(5-{[4-(3-fluorbenzoyl)piperazin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]benzamid
- 4-klor-N-[(5-{[4-(2-naftoyl)piperazin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]benzamid
- 30 4-klor-N-[(5-{[4-(1-naftoyl)piperazin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]benzamid

- 4-klor-N-({5-[(4-{2-nitrobenzoyl}piperazin-1-yl)sulfonyl]tien-2-yl)metyl)benzamid
- 4-klor-N-[(5-{[4-(2,4-difluorbenzoyl)piperazin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]benzamid
- 5 4-klor-N-[(5-{[4-(2,4,6-trifluorbenzoyl)piperazin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]benzamid
- 4-klor-N-[(5-{[4-(2,6-diklorbenzoyl)piperazin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]benzamid
- 10 4-klor-N-[(5-{[4-(kinolin-8-ylsulfonyl)piperazin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]benzamid
- N-[(5-{[4-(2,4-difluorbenzoyl)piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]-4-nitrobenzamid
- N-[(5-{[4-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-yl)piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]-4-nitrobenzamid
- 15 N-[(5-{[4-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-yl)piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]-3-nitrobenzamid
- N-[(5-{[4-(2,4-difluorbenzoyl)piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]-4-nitrobenzamid
- 20 N-[(5-{[4-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-yl)piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]-4-nitrobenzamid
- 3-nitro-N-[(5-{[4-(3-metoksyanilino)piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]benzamid
- 3-nitro-N-{[5-({4-[3-(metylsulfonyl)anilino]piperidin-1-yl}sulfonyl)tien-2-yl)metyl}benzamid
- 25 N-{[5-({4-[3-(aminosulfonyl)anilino]piperidin-1-yl}sulfonyl)tien-2-yl)metyl}-3-nitrobenzamid
- 3-nitro-N-({5-[(4-{3-nitroanilino}piperidin-1-yl)sulfonyl]tien-2-yl)metyl)benzamid
- 30 3-nitro-N-[(5-{[4-(2-metoksyanilino)piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]benzamid
- yl)metyl}benzamid

- 3-nitro-N-({5-[(4-{2-nitroanilino}piperidin-1-yl)sulfonyl]tien-2-yl}metyl)benzamid
 N-[(5-{[4-(4-kloranilino)piperidin-1-yl)sulfonyl]tien-2-yl}metyl]-3-nitrobenzamid
 N-[(5-{[4-(3-propylanilino)piperidin-1-yl)sulfonyl]tien-2-yl}metyl]-3-nitrobenzamid
 N-[(5-{[4-(3-kloranilino)piperidin-1-yl)sulfonyl]tien-2-yl}metyl]-4-nitrobenzamid
- 5 4-nitro-N-[(5-{[4-(3-metoksyanilino)piperidin-1-yl)sulfonyl]tien-2-yl}metyl]benzamid
 4-nitro-N-[(5-{[4-(3-propylanilino)piperidin-1-yl)sulfonyl]tien-2-yl}metyl]benzamid
 4-nitro-N-({5-({4-[3-(metylsulfonyl)anilino]piperidin-1-yl}sulfonyl)tien-2-yl}metyl)benzamid
- 10 N-({5-({4-[3-(aminosulfonyl)anilino]piperidin-1-yl}sulfonyl)tien-2-yl}metyl)-4-nitrobenzamid
 metyl3-({1-({5-({4-nitrobenzoyl}amino)metyl)-tien-2-yl}sulfonyl)piperidin-4-yl}amino}benzoat
 3-({1-({5-({4-nitrobenzoyl}amino)metyl)tien-2-yl}sulfonyl)piperidin-4-yl}amino}benzamid
- 15 4-nitro-N-({5-[(4-{3-nitroanilino}piperidin-1-yl)sulfonyl]tien-2-yl}metyl)benzamid
 4-nitro-N-[(5-{[4-(2-metoksyanilino)piperidin-1-yl)sulfonyl]tien-2-yl}metyl]benzamid
- 20 4-nitro-N-({5-[(4-{2-nitroanilino}piperidin-1-yl)sulfonyl]tien-2-yl}metyl)benzamid
 N-[(5-{[4-(4-kloranilino)piperidin-1-yl)sulfonyl]tien-2-yl}metyl]-4-nitrobenzamid
 N-({5-[(4-{3-[(2-hidroksyetyl)sulfonyl]anilino}piperidin-1-yl)sulfonyl]tien-2-yl}metyl)-3-nitrobenzamid
- 25 N-({5-[(4-anilinopiperidin-1-yl)sulfonyl]tien-2-yl}metyl)-3-nitrobenzamid
 N-({5-[(4-{3-[(2-hidroksyetyl)sulfonyl]anilino}piperidin-1-yl)sulfonyl]tien-2-yl}metyl)-4-nitrobenzamid
 N-({5-[(4-anilinopiperidin-1-yl)sulfonyl]tien-2-yl}metyl)-4-nitrobenzamid
- 30 3-nitro-N-[(5-{[4-(2-propylanilino)piperidin-1-yl)sulfonyl]tien-2-yl}metyl]benzamid

3-nitro-N-[(5-{[4-(4-propylanilino)piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]benzamid

N-[(5-{[4-(3-tert-butylanilino)piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]-3-nitrobenzamid

5 N-[(5-{[4-(3-benzylanilino)piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]-3-nitrobenzamid

3-nitro-N-{[5-({4-[3-(morfolin-4-ylsulfonyl)anilino]piperidin-1-yl}sulfonyl)tien-2-yl)metyl}benzamid

10 4-nitro-N-[(5-{[4-(pyrimidin-2-ylamino)piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]benzamid

yl)metyl]benzamid

4-nitro-N-[(5-{[4-(2-propylanilino)piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]benzamid

15 4-nitro-N-[(5-{[4-(4-propylanilino)piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]benzamid

N-[(5-{[4-(3-tert-butylanilino)piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]-4-nitrobenzamid

N-[(5-{[4-(3-benzylanilino)piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]-4-nitrobenzamid

20 N-({5-([4-{3-[(butylamino)sulfonyl]anilino}piperidin-1-yl)sulfonyl}tien-2-yl)metyl)-3-nitrobenzamid

N-[(5-{[4-(3-etylanilino)piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]-3-nitrobenzamid

N-[(5-{[4-(2,4-difluorbenzoyl)piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]-3-nitrobenzamid

25 N-[(5-{[4-(2,4-difluorbenzoyl)piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]-3-metoksybenzamid

N-[(5-{[4-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-yl)piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]-3-metoksybenzamid

30 N-[(5-{[4-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-yl)piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]-2-hidroksybenzamid

- 3-metoksy-N-[(5-{[4-(3-metoksyanilino)piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]benzamid
- 3-metoksy-N-[(5-{[4-(3-propylanilino)piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]benzamid
- 5 3-metoksy-N-{[5-({[4-(3-(metylsulfonyl)anilino]piperidin-1-yl}sulfonyl)tien-2-yl)metyl]benzamid
- 3-metoksy-N-{[5-({[4-(3-(metylsulfanyl)anilino]piperidin-1-yl}sulfonyl)tien-2-yl)metyl]benzamid
- 10 N-{[5-({[4-(3-(aminosulfonyl)anilino]piperidin-1-yl}sulfonyl)tien-2-yl)metyl]-3-metoksybenzamid
- metyl3-({1-[(5-{[(3-metoksybenzoyl)amino]-metyl}tien-2-yl)sulfonyl]piperidin-4-yl}amino)-benzoat
- 3-metoksy-N-[(5-{[4-(2-metoksyanilino)piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]benzamid
- 15 N-({5-[(4-{3-nitroanilino}piperidin-1-yl)sulfonyl]tien-2-yl)metyl)-3-metoksybenzamid
- N-({5-[(4-{2-nitroanilino}piperidin-1-yl)sulfonyl]tien-2-yl)metyl)-3-metoksybenzamid
- 20 N-[(5-{[4-(3-kloranilino)piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]-3-metoksybenzamid
- N-[(5-{[4-(4-kloranilino)piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]-3-metoksybenzamid
- N-({5-[(4-{3-[(2-hidroksyetyl)sulfonyl]anilino}piperidin-1-yl)sulfonyl]tien-2-yl)metyl)-3-metoksybenzamid
- 25 N-({5-[(4-anilinopiperidin-1-yl)sulfonyl]tien-2-yl)metyl)-3-metoksybenzamid
- N-[(5-{[4-(2-hidroksyanilino)piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]-3-metoksybenzamid
- 3-metoksy-N-[(5-{[4-(pyrimidin-2-ylamino)piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]benzamid
- 30 3-metoksy-N-[(5-{[4-(2-propylanilino)piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]benzamid

3-metoksy-N-[(5-{[4-(4-propylanilino)piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]benzamid

N-[(5-{[4-(3-tert-butylamino)piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]-3-metoksybenzamid

- 5 3-metoksy-N-{[5-{[4-[3-(morfolin-4-ylsulfonyl)anilino]piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]benzamid

N-[(5-{[4-(3-benzylanilino)piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]-3-metoksybenzamid

- 10 N-({5-[(4-{[3-[(butylamino)sulfonyl]anilino}piperidin-1-yl)sulfonyl]tien-2-yl)metyl}-3-metoksybenzamid

N-[(5-{[4-(3-etylanilino)piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]-3-metoksybenzamid

N-[(5-{[4-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-yl)piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]-3,4-dihydroksybenzamid

- 15 4-klor-N-[(5-{[4-(3-propylanilino)piperidin-1-yl]sulfonyl}-2-furyl)metyl]benzamid

4-klor-N-[(5-{[4-(3-kloranilino)piperidin-1-yl]sulfonyl}-2-furyl)metyl]benzamid

4-klor-N-[(5-{[4-(3-metoksyanilino)piperidin-1-yl]sulfonyl}-2-furyl)metyl]benzamid

- 20 4-klor-N-{[5-({4-[3-(metylsulfonyl)anilino]piperidin-1-yl}sulfonyl)-2-furyl)metyl]benzamid

N-{[5-({4-[3-(metylsulfonyl)anilino]piperidin-1-yl}sulfonyl)-2-furyl)metyl]-4-klorbenzamid

4-klor-N-({5-[(4-{3-nitroanilino}piperidin-1-yl)sulfonyl]-2-furyl)metyl)benzamid

- 25 4-klor-N-[(5-{[4-(2-metoksyanilino)piperidin-1-yl]sulfonyl}-2-furyl)metyl]benzamid

4-klor-N-({5-[(4-{2-nitroanilino}piperidin-1-yl)sulfonyl]-2-furyl)metyl)benzamid

4-klor-N-[(5-{[4-(4-kloranilino)piperidin-1-yl]sulfonyl}-2-furyl)metyl]benzamid

- 30 Et ytterligere aspekt ved foreliggende oppfinnelse angår bruken av sulfonamidderivater med formel I for fremstilling av farmasøytiske sammensetninger og preparater for modulerende, da spesielt nedreguleringen, for eksempel hemmingen av JNK-funksjonen eller signalveisassosierte lidelser,

spesielt mot nervelidelser og/eller mot lidelser i immunsystemet, så vel som nevnte farmasøytiske sammensetninger og preparater som sådan. Foretrukne JNK-reaksjonsveier er JNK 1 og/eller 2 og/eller JNK3.

Som nevnt ovenfor, så er forbindelsene med formel I egnet for anvendelse som et medikament. Enkelte av forbindelsene med en ovenfor generelle formel I er blitt beskrevet før innsending av den foreliggende søknad, mens for 9 av disse er det ikke beskrevet noen medisinsk eller biologisk aktivitet. I foreliggende søknad er det således angitt både nye og et par kjente forbindelser som har den ovenfor generelle formel I og som er egnet for anvendelse ved behandling av lidelser i det autoimmunologiske systemet og i nervesystemet hos pattedyr, da spesielt mennesker. Mer spesifikt er forbindelsene med formel I, enten alene eller i form av en farmasøytisk blanding eller preparat, brukbare for modulering av JNK-reaksjonsveien, mer spesifikt for behandling eller å hindre lidelser som er assosiert med unormal ekspresjon eller aktivitet av JNK, da spesielt JNK2 og 3. Nevnte modulering innbefatter fortrinnsvis en inhibering av JNK-reaksjonsveier, da spesielt JNK2 og/eller 3. En slik unormal ekspresjon eller aktivitet for JNK kan utløses ved tallrike stimuli (for eksempel stress, blodforgiftning, oksidativt stress, cytokiner), og kan føre til en apoptose som er ute av kontroll eller til autoimmunologiske lidelser som ofte inngår i de ovennevnte lidelser og sykdomstilstander. Forbindelser med formel I kan følgelig brukes for behandlingen av lidelser ved å modulere JNK-funksjonen eller signalreaksjonsveiene. Nevnte modulering av JNK-funksjonen eller signalveiene kan innbefatte dets aktivering, men innbefatter fortrinnsvis en nedregulering og opp til inhibering av JNK-reaksjonsveiene, da spesielt JNK1 og/eller 2 og/eller JNK3. Forbindelsene med formel I kan brukes alene eller i kombinasjon med andre farmasøytiske midler, for eksempel en ytterligere JNK-modulator.

Spesifikt er forbindelsene med formel I brukbare til fremstilling av medikamenter for behandlingen eller for å hindre immuno- og/eller nerverelaterte sykdommer eller patologiske tilstander hvor inhiberingen av JNK2 eller JNK3 spiller en kritisk rolle, for eksempel som i epilepsi; nevrodegenererende lidelser så som Alzheimers sykdom, Huntingtons sykdom, Parkinsons sykdom; retinale sykdommer; skade på ryggmargen; hodetraume; autoimmunologiske sykdommer som innbefatter multippel sklerose, inflammatorisk tarmsykdom (IBD), reumatisk artritt; astma; septisk sjokk; avstøtning av transplanterte organer; cancere så som brystcancer, kolorektal eller pankreatiske cancere foruten kardiovaskulære sykdommer så som slag, cerebral ischemi, arteriosklerose, myokardialt infarkt og myokardial reperfusjonsskade.

Meget overraskende er det funnet at forbindelsene med formel I har en betydelig aktivitet som inhibitorer av JNK2 og 3. Ifølge en foretrukket utførelse er

forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse i alt vesentlig inaktive i forbindelse med to ytterligere apoptosemodulerende enzymer, det vil si p38 og/eller ERK2, som hører til samme gruppe som JNK2 og 3. Forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse gir derfor mulighet til selektivt å modulere JNK-reaksjonsveien, og da
 5 spesielt å behandle lidelser som står i forhold til JNK-reaksjonsveiene, mens de i alt vesentlig er ineffektive med hensyn til andre mål som nevnte p38 og ERK2, slik at de kan betraktes som selektive inhibitorer. Dette er av betydelig signifikans ettersom disse beslektede enzymer inngår i forskjellige lidelser, slik at for behandlingen av en distinkt lidelse er det ønskelig å kunne anvende et tilsvarende
 10 selektivt medikament.

Som nevnt tidligere, har foreliggende søkere overraskende funnet at i forbindelse med de farmasøytisk aktive sulfonamidderivater med formel I, så var ingenting kjent med hensyn til bruken av småmolekylære kjemiske forbindelser som inhibitorer av JNK-kinasereaksjonsveien.

15 Et ytterligere aspekt ved foreliggende oppfinnelse angår således nye sulfonamidderivater med formel I, det vil si de sulfonamidderivater med formel I som tidligere ikke er blitt beskrevet. Totalt er 9 forbindelser blitt beskrevet av CEREP-kompaniet (www.cerep.fr) ettersom disse er nevnt i kompaniets katalog, dog uten noen medisinsk indikasjon.

20 Forbindelsene med formel I som er beskrevet av CEREP-kompaniet er generelt bare de hvor Ar^1 er 4-klorfenyl og X er O og R^1 er H, Ar^2 er en tienylgruppe, mens Y er piperazino-, en 3-metylpiperazino-, en piperazino-3,5-dion- eller en piperidinogruppe som er substituert på følgende måte:

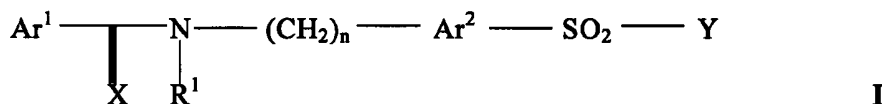
- hvor Y er en piperazinogruppe, så er L^1 difenylmetyl, benzo[1,3]dioksol-5-yl-
 25 metyl, 4-metoksyfenyl, 2-hydroksyetyl, metylgruppe, 4-klorfenylmetyl,
- hvor Y er en 3-metylpiperazino, så er L^1 4-klorfenylmetyl,
- hvor Y er en piperazino-3,5-diongruppe, så er L^1 2-fenyletyl, og
- hvor Y er en piperidinogruppe, så er L^1 H og L^2 er 2-hydroksyetyl.

30 Forbindelser med formel I som tidligere er blitt beskrevet sammen med en medisinsk indikasjon, er de hvor:

- Y er en piperidino- eller pyrrolidinogruppe substituert i β -stillingen på nevnte sulfonamidnitrogenatom med en R^6 = benzo[5,6]syklohepta[1,2b]pyridin, eller en benzo[5,6]syklohept(3,4)en[1,2b]pyridin, hvor Ar^1 er fenyl, Ar^2 er tienyl, X er oksygen, R^1 er hydrogen; L^1 og L^2 er H og n er 1 for behandling
 35 av oppformerende sykdommer (WO 96/30017).

- X er oksygen, R¹ er hydrogen mens n er 1, og hvor Y er en piperazinogruppe, hvor L¹ er en substituent som inkluderer en fenylgruppe som imperativt er substituert med gruppen -C(=NH)-NH₂ (benzamidin) eller en beskyttet form av denne, og som er angitt at kan brukes som faktor XA-inhibitorer (WO 99/16751).
- To ytterligere forbindelser er videre beskrevet i WO 97/45403 (det vil si 2-{[2-(benzoylaminometyl)-tiofen]-5-sulfonyl}-1,2,3,5,6,7-heksahydro-N,N-dipropylsyklopent[f]isoindol-6-amin som selektivt dopamin D3-ligand) og i WO 97/30992 (det vil si N-[[5-[[7-cyano-1,2,3,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-yl-metyl)-3-(fenylmetyl)-4H-1,4-benzodiazepin-4-yl]sulfonyl]-2-tienyl]metyl]benzamid og dets hydroklorid, som kan brukes for å hemme farnesyl-proteintransferase).
- Endelig er forbindelser med formel I hvor X er oksygen og Y er en 4-8-leddet mettet syklisk alkylgruppe med fra 1 til 2 nitrogenatomer, og hvor Y imperativt er substituert med en amidogruppe (C=O)N(R,R') i alfastillingen på sulfonamidnitrogenatomet, beskrevet i WO 98/53814. Det er nevnt at slike forbindelser kan brukes for å hemme celletilfesting.

De fullstendige nye sulfonamidderivatene er således de som er angitt nedenfor ved formel I, og hvorfra de ovenfor identifiserte kjente forbindelser er utelukket.



Det er videre en hensikt ved foreliggende oppfinnelse å tilveiebringe en fremgangsmåte for fremstilling av de nye sulfonamidderivatene med formel I som angitt ovenfor.

Sulfonamidderivatene ifølge foreliggende oppfinnelse kan lett fremstilles fra lett tilgjengelige utgangsforbindelser ved å bruke de følgende generelle fremgangsmåter og prosedyrer.

Det er underforstått at hvor det er angitt typiske eller foretrukne eksperimentelle betingelser (for eksempel reaksjonstemperaturer, tidsrom, mol med hensyn til reagenser, løsemidler etc), så kan også andre eksperimentelle betingelser enn de som er nevnt kunne brukes. Optimale reaksjonsbetingelser kan variere med

spesielle reaktanter og løsemidler, men slike betingelser kan lett bestemmes av en kjemiker ved rutinemessige optimaliseringsmetoder.

I en foretrukket syntesemetode blir sulfonamidderivater ifølge oppfinnelsen fremstilt ved først å koble et amin med formel II:

5



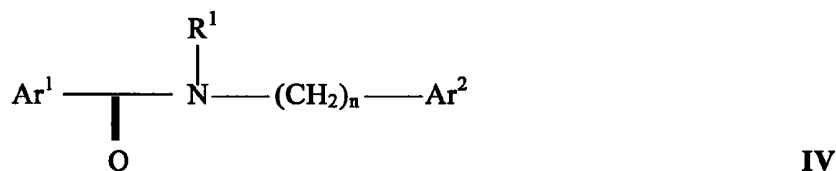
hvor Ar^2 og R^1 er som definert ovenfor, med et acylklorid med formel III:

10



hvor Ar^1 er som definert ovenfor, noe som gir et amid med formel IV:

15



Aminer med formel II er enten kjente forbindelser eller kan fremstilles fra kjente forbindelser ved vanlig kjente fremgangsmåter. Foretrukne aminer som utgangsførbindelser innbefatter tien-2-yl-metylamin, furan-2-yl-metylamin, pyridyl-2-ylmetylamin og lignende. Acylkloridene med formel III er også kommersielt tilgjengelige eller tidligere beskrevne forbindelser. Foretrukne acylklorider innbefatter 4-klorbenzoylklorid, 4-fluorbenzoylklorid, 4-trifluormetylbenzoylklorid og lignende. Hvis de ikke er kjente, kan syrehalogenidet fremstilles ved å reagere den tilsvarende karboksylsyren med et uorganisk syrehalogenid, for eksempel tionylklorid, fosfortriklorid eller oksalylklorid under vanlig kjente betingelser.

Generelt vil denne reaksjonen kunne utføres ved å bruke fra 1 til 5 molekvivalenter av det uorganiske syrehalogenidet eller oksalylkloridet, enten i ren form eller i et inert løsemiddel, så som karbontetraklorid, ved temperaturer fra 0°C til 80°C i

30

tidsrom fra 1 til 48 timer. Som katalysatorer kan også *N,N*-dimetylformamid brukes i denne reaksjonen.

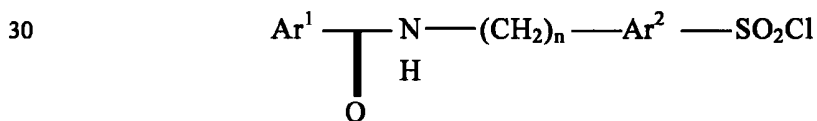
Når et acylhalogenid brukes i koblingsreaksjonen, blir det typisk reagert med amin II i nærvær av en egnet base for å absorbere den syren som utvikles under reaksjonen. Egnede baser innbefatter for eksempel trietylamin, diisopropyletylamin, *N*-metylmorfolin og lignende. Alternativt kan et overskudd av amin II brukes for å absorbere den syren som utvikles under reaksjonen.

Alternativt kan karboksylsyren av forbindelse III brukes i koblingsreaksjonen. Karboksylsyren av III er vanligvis en kommersielt tilgjengelig reagens eller kan fremstilles ved vanlige kjente fremgangsmåter.

Koblingsreaksjonen med karboksylsyren av III (det vil si acylkloridet) kan utføres ved å bruke vanlige kjente koblingsreagenser, for eksempel karbodiimider så som disykloheksylkarbodiimid, *N*-(3-dimetylaminopropyl)-*N'*-etylkarbodiimid eller andre fremmede midler så som *N,N*-karbonyl-diimidazol eller PyBOP. Denne reaksjonen kan utføres med eller uten bruk av velkjente additiver så som *N*-hydroksysuccinimid, 1-hydroksybenzotriazol etc, som er kjent for å lette koblingen av karboksylsyre og aminer.

Koblingsreaksjonen hvor det anvendes enten syrehalogenid III eller dets karboksylsyre, utføres fortrinnsvis ved temperaturer fra 0 til 6°C i tidsrom fra 1 til 24 timer. Typisk vil reaksjonen bli utført i et inert aprotisk polart løsemiddel så som *N,N*-dimetylformamid, diklormetan, kloroform, acetonitril, tetrahydrofuran og lignende, ved å bruke fra 1 til 5 molekvivalenter av aminet basert på karboksylsyren eller dets syrehalogenid. Etter at reaksjonen er ferdig, kan karboksamidet med IV innvinnes på vanlig kjent måte, for eksempel ved utfelling, kromatografi, filtrering, destillasjon og lignende.

Sulfonylkloridene med formel V som er nødvendige for fremstillingen av sulfonylpipderinene eller -piperazinene med formel I, kan fremstilles ved å bruke vanlige kjente sulfoneringsmetoder.



V

En foretrukket sulfoneringsreagens for bruk i denne reaksjonen er klorsulfonsyre. Typisk vil sulfoneringsreaksjonen bli utført ved å behandle karboksamidet med

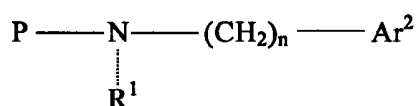
formel IV fra 5 til 10 molekvivalenter av sulfoneringsmiddelet i et inert løsemiddel, for eksempel diklormetan, ved temperaturer fra -70 til +50°C.

Fortrinnsvis blir tilsetningen av klorsulfonsyre utført ved -70°C, noe som fører til dannelsen av den intermediære sulfonsyren. Ved å øke temperaturen til 20°C, vil det skje en dannelse av sulfonylkloridet med formel V.

Ifølge en ytterligere foretrukket fremgangsmåte for fremstilling, da spesielt i de tilfeller hvor den ovennevnte fremgangsmåten som fører til en preliminær syntese av sulfonylkloridet med formel V ikke lar seg anvende, kan sulfonylpiperidinet og piperaziner ifølge oppfinnelsen fremstilles ved følgende trinn:

- Beskyttelse av aminfunksjonen i forbindelser med formel II;
- Klorsulfonylering av den aromatiske gruppen;
- Dannelse av sulfonamidfunksjonen;
- Avbeskyttelse av den beskyttende gruppen;
- Acylering av det ovennevnte utviklede frie aminet.

Aminer med formel II kan beskyttes ved hjelp av en egnet beskyttende gruppe for en amingruppe, noe som gir mellomproduktet med formel VI, hvor P betegner den beskyttende gruppen.



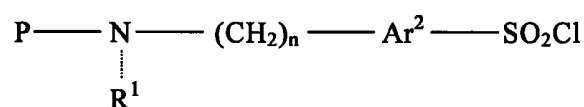
VI

Tallrike beskyttende grupper P for aminfunksjonen så vel som deres innføring og fjerning, er godt beskrevet i T.W. Greene og G.M. Wuts, *Protecting groups in Organic Synthesis*, 3. utgave, Wiley, New York, 1998, og de referanser som der er angitt. Det er foretrukket å bruke beskyttende grupper som er syre- og basestabile og som ytterligere kan fjernes ved å bruke metalloverganskompleser så som palladiumkomplekser, for eksempel allylkarbamatgruppen (Alloc) eller N,N'-bisallylgruppen. Andre foretrukne beskyttende grupper er maleimidgruppen som er stabil innenfor alle de her beskrevne eksperimentelle betingelser.

Innføringen av nevnte grupper kan utføres ved å reagere det tilsvarende bisallylkarbonatanhydridet eller allylbromidet eller maleinsyreanhydridet i nærvær av en base så som trietylamin, diisopropyletylamin, N-metylmorfolin og lignende, i

et aprotisk løsemiddel så som N,N-dimetylformamid, diklormetan, kloroform, acetonitril, tetrahydrofuran og lignende ved temperaturer fra ca 0 til ca 80°C.

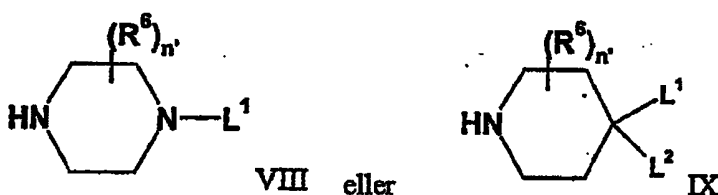
Forbindelser med formel VI kan så sulfoneres ved å bruke vanlige milde sulfoneringsmetoder som gjør det mulig å fremstille et sulfonylchlorid med formel VII.



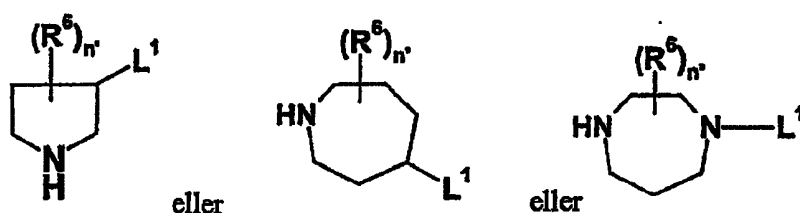
VII

- 10 Typisk vil det beskyttede amin VI behandles med en base så som n-butyllitium eller tert-butyllitium i en inert atmosfære, i et polart aprotisk løsemiddel så som tetrahydrofuran, eter eller dioksan, ved en temperatur fra -70 til 0°C i tidsrom fra 15 minutter til 4 timer. Det således dannede anionet kan så behandles med SO₂Cl₂ eller fortrinnsvis SO₂ ved å boble gassen inn i reaksjonsblandingen ved en
- 15 temperatur fra -70 til +20°C i et tidsrom fra 5 minutter til 1 time. Det fremstilte sulfonatet kan så transformeres "in situ" til sulfonylchloridet med formel VII ved at det kontaktes N-klorosuccinimid ved temperaturer fra 0 til 70°C.

- Sulfonamidderivatene med formel I kan så fremstilles av de tilsvarende ovennevnte sulfonylchloridene V eller VII ved en reaksjon med et tilsvarende syklisk amin, for eksempel enten via et piperazin- eller piperidinderivat med de generelle formler
- 20 VIII eller IX



eller et pyrrolidin, et azepan eller et 1,4-diazepan med de nedenforstående formler



hvor R^6 , n , L^1 og L^2 er som definert ovenfor.

De ovenfor angitte sykliske aminer, da spesielt de med formlene VIII eller IX, er enten kommersielt tilgjengelige forbindelser, eller de kan fremstilles ved kjente fremgangsmåter.

- 5 Typisk kan piperaziner av type VIII fremstilles ved å bruke vanlige kjente fremgangsmåter innenfor den organiske kjemi.

For L^1 og/eller $L^2 = \text{aryl}$, er egnede fremgangsmåter for fremstilling beskrevet i *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8487-8488 og de referanser som er angitt der.

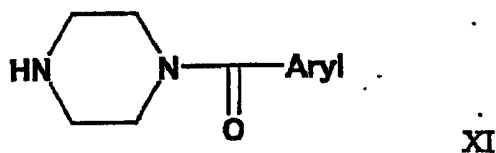
- 10 For L^1 og/eller $L^2 = \text{aryl } C_1-C_6 \text{ alkyl}$, er en ytterligere foretrukket fremgangsmåte å reagere de tilsvarende piperazin eller mono-*N*-beskyttede piperazin med forbindelser med formel X



- 15 hvor X er Cl, Br, I, OTs, OMs.

Reaksjonen blir vanligvis utført i nærvær av en base så som trietylamin, diisopropyletylamin, kaliumkarbonat og lignende, i et løsemiddel som N,N-dimetylformamid, dimetylsulfoksid, N-metylpyrrolidon, etanol, acetonitril, ved temperaturer fra mellom 0 og 100°C.

- 20 For L^1 og/eller $L^2 = -C(S)-$, så er en ytterligere foretrukket fremgangsmåte omdannelse av forbindelser av type XI med Lawessons reagens, noe som muliggjør transformeringen av et amid til en tioamidgruppe som beskrevet i *Bull. Soc. Chim. Belgium*, **1978**, *87*, 229.



- 25 Sulfonamidene med formel I fremstilles lett ved å kontakte sulfonylkloridene V med et amin med formel VIII i nærvær av en egnet base for å absorbere den syre som utvikles under reaksjonen. Egnede baser innbefatter for eksempel trietylamin, diisopropyletylamin, N-metylmorfolin og lignende. Reaksjonen blir fortrinnsvis

utført i et løsemiddel så som N,N-dimetylformamid, dimetylsulfoksid, N-metylpyrrolidon, etanol, acetonitril etc, ved temperaturer fra ca 0 til 100°C.

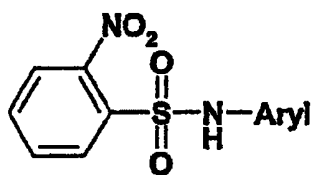
Alternativt kan sulfonamidderivatene med formel I lett fremstilles fra det tilsvarende sulfonylchlorid V eller VII ved en reaksjon med et piperidin med formel IX. Piperidiner med formel IX er enten kommersielt tilgjengelige forbindelser eller kan fremstilles ved hjelp av kjente fremgangsmåter. Typisk kan piperidiner av type IX fremstilles ved hjelp av kjente fremgangsmåter innenfor den organiske kjemi, for eksempel av den type som er beskrevet i *J. Pharm. Sci.* **1972**, *61*, 1316; *J. Heterocyclic. Chem.*, **1986**, *23*, 73; *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 1297, US 5106983, WO/9113872 og WO/9606609.

Foretrukne fremgangsmåter for fremstilling av piperidiner med formel IX er de følgende:

For $L^1 = H$ og $L^2 = (CH_2)_n$ -aryl, hvor $n = 0, 1$ eller 2 ; addering av en organometallisk forbindelse som $Ar^3(CH_2)_nLi$ eller $Ar^3(CH_2)_nMgBr$ på et monobeskyttet 4-piperidon fulgt av en reduksjon av den dannede dobbeltbinding, noe som muliggjør dannelsen av forbindelser av type IX.

For $L^2 = -NR-(CH_2)_n$ -aryl, hvor $n = 0, 1$ eller 2 , en foretrukket fremgangsmåte er den reduktive amineringen av 4-piperidon med aminer av type aryl-(CH) $_n$ -NR-H.

En ytterligere foretrukket fremgangsmåte i de tilfeller hvor $n = 0$, er en "Mitsunobu-type" kobling mellom et aktivert anilin av type XII med et mono-N-beskyttet 4-piperidol som beskrevet i *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6373-6374.

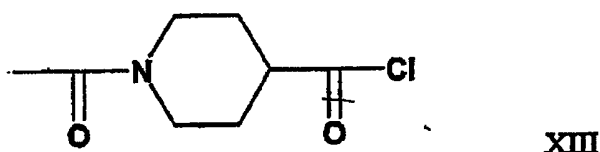


XII

Avbeskyttelsen av sulfaminogruppen utføres ved å bruke tiofenol i nærvær av kaliumkarbonat.

For $L^2 = -NR^3C(O)R^3$, $-NR^3C(O)NR^3R^3$, $NR^3SO_2-R^3$, en foretrukket fremgangsmåte for syntese av forbindelser med formel IX, er reaksjonen mellom det kommersielt tilgjengelige N-BOC-4-aminopiperidinet med de respektive acylklorider, isocyanater og sulfonylchlorid under klassiske betingelser som er velkjente innenfor den organiske kjemi.

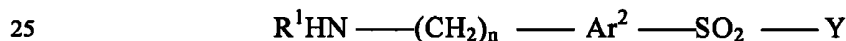
Når $L^2 = -\text{CO-aryl}$, så kan forbindelser med formel IX lett fremstilles ved å kontakte velkjente aromatiske eller heteroaromatiske ringer med mellomproduktet av type XIII



- 5 i nærvær av en Lewissyre, for eksempel aluminiumtriklorid eller titantetraklorid, i et polart aprotisk løsemiddel så som diklormetan. Mellomproduktet XIII kan lett fremstilles ved først å acetylere piperid-4-yl karboksylsyre, og den påfølgende dannelsen av acylkloridet ved behandling med tionylklorid.

- 10 Sulfonamidene med formel I kan lett fremstilles ved å kontakte sulfonylkloridet V med et amin med formel IX i nærvær av en egnet base for nøytralisering av den syren som utvikles under reaksjonen. Egnede baser innbefatter for eksempel trietylamin, diisopropyletylamin, N-metylmorfolin og lignende. Reaksjonen blir fortrinnsvis utført i et løsemiddel som N,N-dimetylformamid, dimetylsulfoksid, N-metylpyrrolidon, etanol, acetonitril etc, ved temperaturer mellom 0 og 100°C.

- 15 Sulfonamidene med formel XIV kan lett fremstilles ved å kontakte sulfonylkloridet VII med et amin med formel VIII eller IX i nærvær av en egnet base for å nøytralisere den syren som utvikles under reaksjonen. Egnede baser innbefatter for eksempel trietylamin, diisopropyletylamin, N-metylmorfolin og lignende. Reaksjonen blir fortrinnsvis utført i et løsemiddel som er N,N-dimetylformamid, dimetylsulfoksid, N-metylpyrrolidon, etanol, acetonitril ved temperaturer mellom 0
20 og 100°C. Bruken av et sulfonylklorid av type VII fører til aminer som må avbeskyttes ved hjelp av kjente fremgangsmåter, noe som gir aminet med formel XIV

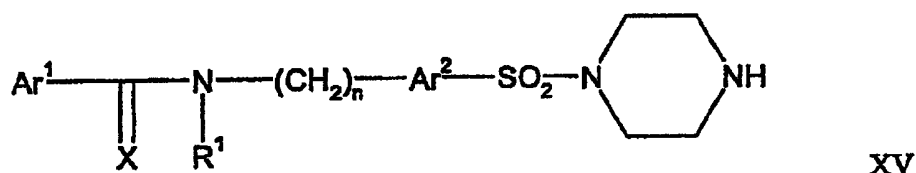


XIV

hvor R^1 , Ar^2 , Y og n er som definert ovenfor.

- 30 Derivater av type XIV kan så acyleres ved hjelp av fremgangsmåter som er beskrevet for fremstillingen av amider ved å kondensere aminer med syreklorider eller karboksylsyrer, som i foretrukne betingelser som er beskrevet ovenfor, og som

fører til forbindelser med formel I. I forbindelse med forbindelser med formel I hvor Y representerer et piperazinderivat, så vil en alternativ fremgangsmåte være en kondensering av et piperazinderivat med formel XV



- 5 med elektrofiler L^1 som kan velges avhengig av type av L^1 (se ovenfor med hensyn til definisjonen av L^1 og L^2). Fremgangsmåter for å gjennomføre disse typer av kondensering er velkjente, og er godt beskrevet med hensyn til syntese av N-substituerte piperazinderivater.

Hvis de ovenfor angitte generelle syntesemetoder ikke lar seg anvende for å fremstille forbindelser med formel I, så er det mulig å bruke egnede
10 syntesemetoder av den type som er kjent fra den organiske kjemi. For eksempel nå Ar^2 er fenyl, er det mulig å starte det kommersielt tilgjengelige 4-cyanofenylsulfonylchloridet og anvende vanlige kjente fremgangsmåter for å nå sulfonamidderivater med formel I.

- 15 Et endelig aspekt ved foreliggende oppfinnelse angår bruken av forbindelser med formel I for moduleringen av JNK-funksjonen, eller signalreaksjonsveiene, ved å bruke nevnte forbindelser for fremstilling av farmasøytiske sammensetninger eller preparater for å modulere JNK-reaksjonsveien, så vel som preparater som inneholder de aktive forbindelser med formel I. Nevnte modulering av JNK-reaksjonsveien anses som en egnet fremgangsmåte for behandling av forskjellige
20 lidelser og sykdommer. Når de anvendes som farmasøytika, vil de foreliggende sulfonamidderivater ifølge foreliggende oppfinnelse typisk administreres i form av en farmasøytisk sammensetning eller preparat. Slike farmasøytiske sammensetninger eller preparater som inneholder en forbindelse med formel I og en farmasøytisk akseptabel bærer eller fortynningsmiddel, inngår således i foreliggende oppfinnelse. En fagperson vil være oppmerksom på at en rekke forskjellige bærere og fortynningsmidler er egnede for å fremstille et farmasøytisk preparat eller en sammensetning. Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer således forbindelser for bruk som et medikament. Mer spesielt tilveiebringer oppfinnelsen
25 forbindelser med formel I for bruke som JNK-inhibitor, da spesielt JNK2 og JNK3, for behandling av lidelser i immunsystemet så vel som i nervesystemet hos pattedyr, da spesielt hos mennesker, enten alene eller i kombinasjon med andre medikamenter.

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse sammen med vanlige anvendte adjuvanter, bærere eller fortynningsmidler kan opparbeides i form av farmasøytiske preparater og enhetsdoseringer, og slike former kan for eksempel være faste i form av tabletter eller fylte kapsler, eller væsker så som løsninger, suspensjoner, emulsjoner, safter eller kapsler fylt med samme, alle for oral bruk, eller i form av sterile injiserbare løsninger for parenteral (heri inngår subkutan bruk). Slike farmasøytiske sammensetninger og enhetsdoseringsformer kan innbefatte bestanddeler i vanlige kjente mengdeforhold, med eller uten ytterligere aktive forbindelser eller prinsipper, og en slik enhetsdoseform kan inneholde enhver egnet effektiv mengde av den aktive bestanddel som er forenlig med den påtenkte daglige dose som skal anvendes.

Når de anvendes som farmasøytika, så vil sulfonamidderivatene ifølge oppfinnelsen vanligvis administreres i form av et farmasøytisk preparat eller en sammensetning. Slike preparater eller sammensetninger kan fremstilles på velkjent måte og vil innbefatte minst én aktiv forbindelse. Vanligvis vil forbindelsene ifølge oppfinnelsen bli administrert i en farmasøytisk effektiv mengde. Mengden av forbindelsen som skal administreres vil vanligvis bestemmes av en lege på bakgrunn av relevante betraktninger så som den tilstand som skal behandles, valgt administrasjonsvei, den forbindelse som administreres, alder, vekt og reaksjon hos den individuelle pasienten, foruten graden av pasientens symptomer og lignende.

De farmasøytiske sammensetningene og preparatene ifølge oppfinnelsen kan administreres på en rekke forskjellige måter, for eksempel oralt, rektalt, transdermalt, subkutant, intravenøst, intramuskulært og intranasalt. Avhengig av den påtenkte tilførselsveien, vil forbindelsene fortrinnsvis bli opparbeidet som enten injiserbare eller orale preparater. Sammensetningene eller preparatene for oral administrering kan være i form av større volumer, flytende løsninger, suspensjoner eller pulvere. Mer vanlig vil imidlertid preparatene eller sammensetningene være tilstede i enhetsdoseringsform for derved å lette en nøyaktig dosering. Begrepet "enhetsdoseform" refererer seg til fysisk diskrete enheter som er egnet som enhetsdoser for mennesker og andre pattedyr, og hvor hver enhet inneholder en forutbestemt mengde av den aktive bestanddelen beregnet slik at den frembringer den forønskede terapeutiske effekten, i assosiasjon med et egnet farmasøytisk fortynningsmiddel. Typiske enhetsdoseformer innbefatter på forhånd fylte og på forhånd oppmålte ampuller eller sprøyter med flytende sammensetninger, eller pipper, tabletter, kapsler eller lignende i forbindelse med faste preparater. I slike sammensetninger og preparater vil sulfonamidforbindelsen vanligvis utgjøre en mindre komponent (fra ca 0,1 til ca 50 vekt%, fortrinnsvis fra 1 til ca 40 vekt%), mens den gjenværende delen er forskjellige bærere og andre

prosesshjelpemidler som er gunstige for fremstilling av den forønskede doseringsform.

5 Flytende former som er egnet for oral administrering innbefatter egnede vandige eller ikke-vandige væsker med buffere, suspenderende og dispenserende midler, fargestoffer, smaksstoffer og lignende. Faste former kan for eksempel innbefatte
 10 enhver av de følgende bestanddeler eller forbindelser av tilsvarende type: Et bindemiddel så som mikrokrySTALLinsk cellulose, gummi tragakant eller gelatin; et fortynningsmiddel så som stivelse eller laktose, et nedbrytningsmiddel som for eksempel algininsyre, Primogel eller maisstivelse; et smøremiddel så som
 15 magnesiumstearat; et glidemiddel som kolloidal silisiumdioksid; et søtningsstoff så som sukrose eller sakkarin; eller et smaksstoff så som peppermynte, metylsalicylat eller appelsinsmak.

Injiserbare sammensetninger er typisk basert på injiserbare sterile saltløsninger eller fosfatbufrede saltløsninger eller andre injiserbare bærere av velkjent type.
 15 Som nevnt ovenfor, så vil sulfonamidforbindelsen med formel I i slike preparater vanligvis utgjøre en mindre komponent, vanligvis mellom 0,05 og 10 vekt%, hvor resten er den injiserbare bæreren og lignende tilsetningsstoffer.

De ovenfor angitte komponenter for oralt administrerbare eller injiserbare preparater er kun ment å være representative eksempler. Ytterligere komponenter
 20 og tilsetningsstoffer så vel som bearbeidingsteknikker og lignende er angitt i del 8 av *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17. utgave, 1985, Marck Publishing Company, Easton, Pennsylvania, som her inngår som referanse. Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan også administreres i former for forsinket og langvarig frigjøring, eller fra tilførselssystemer for langvarig frigjøring av medisinsk aktive
 25 forbindelser. En beskrivelse av representative stoffer eller midler i så henseende kan også finnes i *Remington's Pharmaceutical Sciences*.

I det følgende vil oppfinnelsens område illustreres ved hjelp av enkelte eksempler som dog ikke må anses å være en begrensning av oppfinnelsen.

Eksempler

30 **Protokoll nr. 1**

Eksempel 1: Fremstilling av 4-klor-N-[5-(piperazin-1-sulfonyl)-tiofen-2-ylmetyl]-benzamid 1

4-klor-N-tiofen-2-ylmetyl-benzamid 1a

35 En løsning av 4-klorbenzoylchlorid (0,114 mol) i 50 ml tørr metylenklorid ble i løpet av 30 minutter tilsatt en rørt løsning av 2-aminometyl-tiofen (0,137 mol) og

Pr₂NEt (0,25 mol) i 200 ml metylenklorid ved 0°C. Et hvitt stoff dannet seg, og reaksjonsblandingen ble hensatt for oppvarming til romtemperatur i løpet av 1 time. Blandingen ble fortynnet med 200 ml metylenklorid, vasket to ganger med vandig HCl (0,1 N) og tørket over magnesiumsulfat. Fordamping av løsemidlene ga
 5 28 g (98%) av tittelbenzamidet som et hvitt fast stoff: smeltepunkt 153-154°C, ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,9 (d, *J* = 8,67 Hz, 2H), 7,58 (d, *J* = 8,67 Hz, 2H), 7,44 (dd, *J* = 3,77, 1,13 Hz, 1H), 7,22 (d, *J* = 5,27 Hz, 1H), 7,16 (dd, *J* = 3,39, 5,27 Hz, 1H), 6,62 (br d, 1H), 4,98 (d, *J* = 5,65 Hz, 2H).

5-([1-(4-klorfenyl)-metanoyl]-amino)-metyl)-tiofen-2-sulfonylklorid 1b

10 Klorsulfonsyre (20,1 ml, 198 mmol) i 80 ml metylenklorid ble dråpevis tilsatt en løsning av 1a (10 g, 40 mmol) i 500 ml metylenklorid ved -80°C. Blandingen ble hensatt for oppvarming til romtemperatur i løpet av 5 timer. Reaksjonsblandingen ble så helt over is og raskt ekstrahert med metylenklorid. Det organiske laget ble tørket over magnesiumsulfat, hvorefter løsemiddelet ble fordampet til tørrhet, og
 15 dette 8,8g (63%) av det forønskede sulfonylkloridet 1b; smeltepunkt 133-135°C, ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 9,21 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 8,67 Hz, 2H), 7,53 (d, *J* = 8,67 Hz, 2H), 6,91 (d, *J* = 3,39 Hz, 1H), 6,77 (d, *J* = 3,39 Hz, 1H), 4,53 (d, *J* = 3,77 Hz, 2H).

4-klor-N-[5-(piperazin-1-sulfonyl)-tiofen-2-ylmetyl]-benzamid 1c

20 En løsning av 1b (1 g, 2,9 mmol) i 0,5 ml DMF og 2 ml metylenklorid ble langsomt ved 0°C tilsatt piperazin (985 mg, 11,4 mmol) i 11 ml metylenklorid. Reaksjonsblandingen ble rørt i 2 timer samtidig som det skjedde en oppvarming til romtemperatur. Blandingen ble så vasket med mettet NaCHO₃ og tørket over magnesiumsulfat. Etter fordamping av løsemiddelet ble det isolert 1,76 g (62%) av
 25 1c. ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 9,38 (t, *J* = 5,27 Hz, 1H), 7,90 (d, *J* = 8,67 Hz, 2H), 7,56 (d, *J* = 8,67 Hz, 2H), 7,46 (d, *J* = 3,77 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 4,14 Hz, 1H), 4,67 (d, *J* = 6,03 Hz, 2H), 2,66-2,84 (m, 8H).

Eksempel 2: Fremstilling av 4-klor-N-{5-[4-(3-trifluormetansulfonyl)fenylamino)-piperidin-1-sulfonyl]-tiofen-2-ylmetyl}-benzamid 2

30 En rørt løsning av 4-((3-trifluormetansulfonyl)-fenylamino)-piperidin (580 mg, 1,88 mmol) og iPr₂NEt (1,46 µl, 8,6 mmol) i 250 ml metylenklorid ble tilsatt 1b (600 mg, 1,71 mmol) i DMF/CH₂Cl₂ (1:3,15 ml). Etter 3 timer ble reaksjonsblandingen vasket med 0,1 N saltsyre og mettet NaCl-løsning og så tørket over magnesiumsulfat. Løsemiddelet ble fordampet, og resten ble filtrert gjennom
 35 silikagel ved å bruke sykloheksan/etylacetat 1:1 som elueringsmiddel. 2 ble isolert som et hvitt fast stoff (840 mg, 79%), smeltepunkt: 198-199°C. ¹H NMR (DMSO-

- 5 d_6) δ 9,38 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,45-7,33 (m, 4H), 7,28 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,90 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,69 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,68 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 4,00 (s, b, Hz, 1H), 3,71 (d, $J = 12,1$ Hz, 2H), 3,32 (s, b, 1H), 2,62 (dd, $J = 12,1$ Hz, 2,26 Hz, 2H), 2,11 (d, $J = 13,56$ Hz, 2H), 1,65-1,48 (m, 2H). M/Z APCI: 622,2 (M+1), 620,1 (m-1). $C_{24}H_{23}ClF_3N_3O_5S_3$. Beregnet: C: 46,34%, H: 3,73%, N: 6,75%. Funnet: C: 46,05%, H: 3,84%, N: 6,69%.

Alternativt kan 2 syntetiseres i en parallelløsningsfasemetode.

- 10 I et 4 ml Alltech®-rør ble 1 ekvivalent amin ristet med polymerbundet NMM (4 ekvivalenter) i 1,2 ml CH_2Cl_2 /DMF. Etter 15 minutter ble 1 ml av en lagerløsning av 1b i CH_2Cl_2 /DMF (1,2 ekvivalenter) tilsatt, og reaksjonssuspensjonen ble ristet. Etter 3 timer ble 0,4 ekvivalenter av aminometyl Merryfield-harpiks tilsatt, og reaksjonsblandingen ble ristet over natten. Løsningen ble frafiltrert, og harpiksen vasket tre ganger med metylenklorid, hvorefter løsemidlene ble fordampet ved 15 middels temperatur i en Savant Speed Vac® Plus vakuumsentrifuge i 1 time.

De følgende forbindelser ble fremstilt på en parallell måte til de som er beskrevet i de ovenfor angitte eksempler.

Den følgende tabell gir HPLC-data og massespektroskopidata for de angitte eksempler 1 og 2.

Eksempel 1	Navn	Rt HPLC	Renhet	Gradient HPLC	Masse M+1	Masse M
3	4-klor-N-({5-[(4-pyridin-2-yl)piperazin-1-yl]-sulfonyl}tien-2-yl)metyl)benzamid	17,87	97	c	477	475
4	4-klor-N-[(5-{[4-(4-fluorbenzoyl)piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]benzamid	15,33	96,2	b		
5	4-klor-N-{{5-({4-[4-(trifluormetyl)fenyl]-piperazin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl}benzamid	15,82	93	b	545	543
6	4-klor-N-({5-[(4-{2-nitrofenyl}piperazin-1-yl)sulfonyl]tien-2-	14,43	99	b	521	519

	yl)metyl)benzamid					
7	4-klor-N-({5-[(4-{4-nitrofenyl}piperazin-1-yl)sulfonyl]tien-2-yl)metyl)benzamid	13,99	93,3	b	522	520
8	4-klor-N-[(5-{[4-(2-furoyl)piperazin-1-yl)sulfonyl]tien-2-yl)metyl]benzamid	11,76	82	b	494	492
9	4-klor-N-[(5-{[4-(4-hidroksyfenyl)piperazin-1-yl)sulfonyl]tien-2-yl)metyl]benzamid	11,98	78	b	492	490
10	4-klor-N-[(5-{[4-(2-okso-2-pyrrolidin-1-yl)piperazin-1-yl)sulfonyl]tien-2-yl)metyl]benzamid	11,05	90	b	511	509
11	4-klor-N-[(5-{[4-(2-morfolin-4-yl-2-oksoetyl)piperazin-1-yl)sulfonyl]tien-2-yl)metyl]benzamid	10,44	89	b	527	525
12	4-klor-N-[(5-{[4-(pyridin-4-yl)metyl]-piperazin-1-yl]-sulfonyl]tien-2-yl)-metyl]benzamid	11,62	89	b	491	489
13	4-klor-N-[(5-{[4-(2-tien-2-yletyl)-piperazin-1-yl]-sulfonyl]tien-2-yl)-metyl]benzamid	14,58	90	b	510	508
14	4-klor-N-[(5-{[4-(3,5-dimetyksyfenyl)-piperazin-1-yl]-sulfonyl]tien-2-yl)-metyl]benzamid	14,04	93	b	536	534
15	4-klor-N-[(5-{[4-(sykloheksylmetyl)-piperazin-1-yl]sulfonyl]-tien-2-yl)metyl]-benzamid	17,27	88	b	496	494
16	4-klor-N-[(5-{[4-(2-metoksyfenyl)piperazin-1-yl]sulfonyl]-tien-2-	14,59	88	b	506	504

	yl)metyl]benzamid					
17	N-({5-[(4-benzylpiperazin-1-yl)-sulfonyl]tien-2-yl}-metyl)-4-klorbenzamid	14,75	82	b	490	488
18	4-klor-N-[(5-{[4-(2-fenyletyl)piperazin-1-yl]sulfonyl}-tien-2-yl)metyl]benzamid	10,27	93	b	504	502
19	4-klor-N-[(5-{[4-(4-fluorbenzyl)piperazin-1-yl]sulfonyl}-tien-2-yl)metyl]benzamid	14,82	91	b	508	506
20	4-klor-N-[(5-{[4-(2-cyanofenyl)piperazin-1-yl]sulfonyl}-tien-2-yl)metyl]benzamid	14,14	87	b	501	499
21	4-klor-N-[(5-{[4-(4-klor-3-(trifluormetyl)-fenyl]piperazin-1-yl}-sulfonyl)tien-2-yl}-metyl]benzamid	16,49	94	b	578,5	576,5
22	4-klor-N-[(5-{[4-(3-piperidin-1-ylpropyl)-piperazin-1-yl]sulfonyl}-tien-2-yl)metyl]-benzamid	7,87	95	b	525	523
23	4-klor-N-[(5-{[4-(4-klor-2-nitrofenyl)-piperazin-1-yl]sulfonyl}-tien-2-yl)metyl]-benzamid	15,38	99	b	555,5	553,4
24	4-klor-N-[(5-{[4-(6-metylpyridin-2-yl)-piperazin-1-yl]sulfonyl}-tien-2-yl)metyl]-benzamid	9,3	91	b	491	489
25	4-klor-N-[(5-{[4-(4-hidroksy-4-fenylpiperidin-1-yl)sulfonyl]tien-2-yl)metyl]benzamid	12,84	94	b	491	489
26	N-({5-[(4-benzoylpiperidin-1-yl)sulfonyl]tien-2-yl}-metyl)-4-klorbenzamid	14,35	90	b	503	501

27	4-klor-N-[(5-{[4-(2-okso-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-1-yl)-piperidin-1-yl]sulfonyl}-tien-2-yl)metyl]-benzamid	12,22	93	b	531	529
28	N-({5-[(4-benzylpiperidin-1-yl)-sulfonyl]tien-2-yl}-metyl)-4-klorbenzamid	16,03	93	b	489	487
29	4-klor-N-({5-[(4-okso-1-fenyl-1,3,8-triazaspiro[4.5]dec-8-yl)sulfonyl]tien-2-yl)metyl)benzamid	13,14	89	b	545	543
30	4-klor-N-({5-({4-[2-(metylanilino)-2-oksoetyl]piperazin-1-yl}-sulfonyl)tien-2-yl}-metyl)benzamid	9,86	97	b	547	545
31	4-klor-N-({5-({4-[hydroksy(difenyl)metyl]-piperidin-1-yl}sulfonyl)-tien-2-yl)metyl)benzamid	15,36	96	b	581	579
32	4-klor-N-[(5-{[4-(3-cyanopyrazin-2-yl)-piperazin-1-yl]sulfonyl}-tien-2-yl)metyl]benzamid	13,06	86	b	503	501
33	4-klor-N-({5-[(4-{5-nitropyridin-2-yl}piperazin-1-yl)-sulfonyl]tien-2-yl}-metyl)benzamid	13,76	76	b	522	520
34	4-klor-N-({5-({4-[3-klor-5-(trifluormetyl)-pyridin-2-yl]piperazin-1-yl}-sulfonyl)tien-2-yl}-metyl)benzamid	16,32	90	b	579,5	577,6
35	4-klor-N-({5-({4-[5-(trifluormetyl)pyridin-2-yl]piperazin-1-yl}-sulfonyl)tien-2-yl}-metyl)benzamid	14,88	80	b	545	543
36	4-klor-N-({5-({4-[3-(trifluormetyl)pyridin-2-	14,63	95	b	545	543

	yl]piperazin-1-yl)-sulfonyl)tien-2-yl)-metyl} benzamid					
37	4-klor-N-[(5-{[4-(2,4-difluorbenzoyl)piperidin-1-yl]sulfonyl}-tien-2-yl)-metyl]benzamid	14,72	95	b	539	537
38	metyl 5-{4-[(5-{[(4-klorbenzoyl)amino]-metyl}tien-2-yl)-sulfonyl]piperazin-1-yl}-7-(trifluormetyl)-tieno[3,2-b]pyridin-3-karboksylat	16,13	93	b	659	657
39	etyl 2-{4-[(5-{[(4-klorbenzoyl)amino]-metyl}tien-2-yl)-sulfonyl]piperazin-1-yl}-5-cyano-6-metyl nikotinat	14,97	89	b	588	586
40	4-klor-N-{[5-({4-[5-cyano-4,6-bis(dimetyl-amino)pyridin-2-yl]-piperazin-1-yl} sulfonyl)-tien-2-yl]metyl} benzamid	12,79	85	b	588	586
41	4-klor-N-{[5-({4-[6-metyl-2-(trifluormetyl)-kinolin-4-yl]-piperazin-1-yl} sulfonyl)-tien-2-yl]-metyl} benzamid	15,88	96	b	609	607
42	tert-butyl 4-[(5-{[(4-klorbenzoyl)amino]metyl}-tien-2-yl)sulfonyl]-piperazin-1-karboksylat	14,04	94	b	500	498
43	2-{4-[(5-{[(4-klorbenzoyl)amino]metyl}-tien-2-yl)sulfonyl]-piperazin-1-yl}-8-etyl-5-okso-5,8-dihydropyrido-[2,3-d]pyrimidin-6-karboksylsyre	12,9	73	b	617	615
44	2-{4-[(5-{[(4-klorbenzoyl)amino]metyl}-tien-2-yl)sulfonyl]-piperazin-1-yl}-1-etyl-6-	13,05	87	b	634	632

	fluor-4-okso-1,4-dihydro-[1,8]naftyridin-3-karboksylsyre					
45	2-{4-[(5-{[(4-klorbenzoyl)amino]metyl}-tien-2-yl)sulfonyl]-piperazin-1-yl}-1-etyl-6-fluor-4-okso-1,4-dihydrokinolin-3-karboksylsyre	13,1	96	b	633	631
46	4-klor-N-[(5-{[4-(2,3-dihydro-1,4-benzodioksin-2-ylkarbonyl)piperazin-1-yl]sulfonyl}-tien-2-yl)-metyl]benzamid	13,5	95	b	562	560
47	4-klor-N-[[5-({4-[(2E)-3-fenylprop-2-enyl]-piperazin-1-yl}sulfonyl)-tien-2-yl]metyl]benzamid	10,65	93	b	516	514
48	4-klor-N-[(5-{[4-(3-fenylpropyl)piperazin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)-metyl]benzamid	10,61	97	b	518	516
49	4-klor-N-[(5-{[4-(3,4,5-trimetoksyfenyl)piperazin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)-metyl]benzamid	13,16	90	b	566	564
50	N-[(5-{[4-(4-tert-butylbenzyl)piperazin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)-metyl]-4-klorbenzamid	11,81	95	b	546	544
51	4-klor-N-[(5-{[4-(4-fluorfenyl)piperazin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)-metyl]benzamid	14,93	90	b	494	492
52	4-klor-N-[(5-{[4-(2-hydroksyfenyl)piperazin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)-metyl]benzamid	12,1	93	b	492	490
53	4-klor-N-[[5-({4-[4-(trifluormetyl)pyridin-2-yl]-piperazin-1-yl}-	14,42	91	b	545	543

	sulfonyl)tien-2-yl]metyl}-benzamid					
54	4-klor-N-[(5-{[4-(5-cyanopyridin-2-yl)-piperazin-1-yl]sulfonyl}-tien-2-yl)-metyl]benzamid	13,15	94	b	502	500
55	tert-butyl 1-[(5-{[(4-klorbenzoyl)amino]metyl}-tien-2-yl)sulfonyl]-piperidin-4-ylkarbamat	13,77	98	b	514	512
56	4-klor-N-({5-[(4-fenylpiperazin-1-yl)-sulfonyl]tien-2-yl}metyl)-benzamid	14,18	94	b	476	474
57	4-klor-N-({5-(piperidin-1-ylsulfonyl)tien-2-yl}metyl} benzamid	13,13	96	b	399	397
58	4-klor-N-[(5-{[4-(1-naftyl)piperazin-1-yl]-sulfonyl}tien-2-yl)metyl]-benzamid	16,38	75	b	526	524
59	4-klor-N-[(5-{[4-(3,4-diklorfenyl)piperazin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)-metyl]benzamid	16,48	81	b	545	543
60	4-klor-N-({5-({4-[3-(trifluormetyl)fenyl]-piperazin-1-yl} sulfonyl)-tien-2-yl]metyl} benzamid	15,86	93	b	544	542
61	4-klor-N-({5-({3-hidroksy-4-[3-(trifluormetyl)fenyl]-piperidin-1-yl} sulfonyl)-tien-2-yl]metyl} benzamid	14,97	95	b	559	557
62	4-klor-N-[(5-{[4-(2-metylfenyl)piperazin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)-metyl]benzamid	15,64	79	b	490	488
63	N-[(5-{[(1R,4R)-5-benzyl-2,5-diazabisyklo[2.2.1]-hept-2-yl]sulfonyl}tien-2-	9,51	97	b	502	500

	yl)metyl]-4-klorbenzamid					
64	N-[(5-{[4-(benzyloksy)-piperidin-1-yl]sulfonyl}-tien-2-yl)metyl]-4-klorbenzamid	15,08	93	b	505	503
65	4-klor-N-[(5-{[4-(2-klordibenzo[b,f][1,4]-oksazepin-11-yl)piperazin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)-metyl]benzamid	12,86	94	b	627,5	625,6
66	N-(4-klorfenyl)-2-(5-{[4-(2-okso-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-1-yl)-piperidin-1-yl]sulfonyl}-tien-2-yl)acetamid	12,76	84	b	531	529
67	4-klor-N-({5-[(4-hidroksypiperidin-1-yl)-sulfonyl]tien-1-yl)metyl)-benzamid	10,35	95	b	415	413
68	N-[(5-{[4-(4-acetylfenyl)-piperazin-1-yl]sulfonyl}-tien-2-yl)metyl]-4-klorbenzamid	13,15	96	b	518	516
69	4-klor-N-[(5-{[4-(3,5-diklorpyridin-4-yl)-piperazin-1-yl]sulfonyl}-tien-2-yl)metyl]benzamid	13,89	92	b	546	544
70	4-klor-N-[(5-{[4-(3-metoksyfenyl)piperazin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)-metyl]benzamid	14,24	89	b	506	504
71	N-({5-[(4-benzyl-4-hidroksypiperidin-1-yl)-sulfonyl]tien-2-yl)metyl)-4-klorbenzamid	13,72	92	b	505	503
72	N-[[5-({4-[(2-tert-butyl-1H-indol-5-yl)amino]-piperidin-1-yl]sulfonyl)-tien-2-yl]metyl]-4-klorbenzamid	11,55	97	b	585	583
73	4-klor-N-{{5-({4-[(fenylacetyl)amino]-	12,61	88	b	532	530

	piperidin-1-yl)sulfonyl)- tien-2-yl]metyl} benzamid					
74	4-klor-N-[(5-{[4-(tetrahydrofuran-2- ylkarbonyl)piperazin-1- yl]sulfonyl}tien-2-yl)- metyl]benzamid	10,87	94	b	498	496
75	4-klor-N-[(5-{[4-(6- klorpyridin-2-yl)piperazin- 1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)- metyl]benzamid	14,93	95	b	511	509
76	4-klor-N-[(5-{[4-(4- klorfenyl)piperazin-1-yl]- sulfonyl}tien-2-yl)metyl]- benzamid	15,49	91	b	510	508
77	N-[(5-{[4-(2H-1,2,3- benzotriazol-2-yl)- piperidin-1-yl]sulfonyl}- tien-2-yl)metyl]-4- klorbenzamid	6,57	89	a	516	514
78	4-klor-N-[(5-{[4-(4- klorbenzoyl)piperidin-1- yl]sulfonyl}tien-2-yl)- metyl]benzamid	6,99	92,1	b	537	535
79	4-klor-N-({5-[(4- fenoksypiperidin-1-yl)- sulfonyl]tien-1-yl}metyl)- benzamid	6,81	72	a	491	489
80	N-{[5-({4-[benzyl(metyl)- amino]piperidin-1-yl)- sulfonyl}tien-2-yl)metyl]-4- klorbenzamid	4,93	93,3	a	518	516
81	4-klor-N-([5-({4-[3-(2,4- diklorfenyl)-1H-pyrazol-5- yl]piperidin-1-yl)- sulfonyl}tien-2-yl)metyl)- benzamid	6,89	92,6	a	609	607
82	4-klor-N-[(5-{[4-(5-tien-2- yl-1H-pyrazol-3-yl)- piperidin-1-yl]sulfonyl}- tien-2-yl)metyl]benzamid	5,93	93,8	a	547	545

83	4-klor-N-[(5-{[4-(2,3,4,5,6-pentametylbenzoyl)piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)-metyl]benzamid	7,48	90,6	a	573	571
84	4-klor-N-[(5-{[4-(fenylacetyl)-1,4-diazepan-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)-metyl]benzamid	5,83	94,5	a	532	530
85	4-klor-N-{[5-(4-[5-(4-metoksyfenyl)-1H-pyrazol-3-yl]piperidin-1-yl)sulfonyl]-tien-2-yl)metyl}benzamid	5,72	92,7	a	571	-499
86	N-({5-[(4-anilinopiperidin-1-yl)sulfonyl]tien-2-yl)metyl}-4-klorbenzamid	4,84	91	a	490	488
87	4-klor-N-[(5-{[4-(3-fenyl-1,2,4-tiadiazol-5-yl)piperazin-1-yl]sulfonyl}-tien-2-yl)metyl]benzamid	6,76	98,7	a	560	558
88	4-klor-N-[(5-{[4-(2-fenyletyl)piperidin-1-yl]-sulfonyl}tien-2-yl)metyl]-benzamid	7,62	99	a	503	501
89	4-klor-N-({5-[(4-heptylpiperazin-1-yl)-sulfonyl]tien-2-yl)metyl)-benzamid	5,29	99,1	a	498	496
90	4-klor-N-({5-[(4-oktylpiperazin-1-yl)-sulfonyl]tien-2-yl)metyl)-benzamid	5,59	97,8	a	512	510

¹HPLC-betingelser: C8-symmetri a- MeCN, 0,09% TFA, 0 til 100% (10 minutter)

HPLC-betingelser: C18 b- MeCN, 0,09% TFA, 0 til 100% (20 minutter), c MeCN, 0,09% TFA, 0 til 100% (30 minutter)

²Massespektrum APCI

5 **Eksempel 91: Fremstilling av N-[(5-{[4-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-yl)piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]-4-klorbenzamid 91**

4-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-yl)piperidinium trifluoracetat, 91a

En løsning av Boc-4-hydroksy-piperidin (201 mg, 1 mmol), benzotriazol (238 mg, 2 mmol) og trifenylfosfin (523 mg, 2 mmol) i 15 ml THF ble tilsatt en løsning av dietylazodikarboksylat (326 μ l, 2 mmol) i 10 ml THF. Den gule løsningen ble rørt over natten, løsemiddelet ble fordampet til tørrhet, og den urene resten ble eluert på silikagel (etylacetat/sykloheksan 7:3). De fraksjoner som inneholdt 1- og 2-regioisomerene ble isolert.

Fraksjon 1 inneholdt 2-benzotriazol-piperidinisomerer (250 mg, 82%). ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,84 (m, 2H), 7,38 (m, 2H), 4,90 (kvint, $J = 6,8$ Hz, 1H), 4,20 (m, 2H), 3,09 (m, 2H), 2,27 (m, 4H), 1,68 (s, 9H). M/Z APCI: 303,2 (M+1), 247 (M- t butyl+1), 203 (M-Boc+1).

Fraksjon 2 inneholdt 1-benzotriazol-piperidinisomerer (50 mg, 16%): ^1H NMR (CDCl_3) δ 8,06 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,58 (t, $J = 8,3$ Hz), 7,42 (t, $J = 8,3$ Hz), 5,25 (m, 1H), 3,52 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 2,55-2,25 (m, 4H), 1,66 (s, 9H). M/Z APCI: 303,2 (M+1), 247 (M- t butyl+1), 203 (M-Boc+1).

Fraksjon 1 (250 mg, 0,82 mmol) ble løst i 5 ml metylenklorid. 1 ml TFA ble dråpevis tilsatt og løsningen ble rørt i 3 timer. Løsemidlene ble fordampet til tørrhet, og den oljeaktige resten ble utfelt med dietyleter, og dette ga 240 mg (95%) av **91a**: ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9,10 (b, m, 1H), 8,72 (b, m, 1H), 8,07 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,55 (t, $J = 8,3$ Hz), 7,40 (t, $J = 8,3$ Hz), 5,25 (m, 1H), 3,52 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 2,55-2,25 (m, 4H), M/Z APCI: 203,2 (M+1).

N-[(5-{[4-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-yl)piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]-4-klorbenzamid **91**

91 ble syntetisert ved å følge den protokoll som ble angitt for syntesen av **2**. Etter flashkromatografi ble hovedfraksjonen utkrystallisert fra CH_2Cl_2 /sykloheksan.

Isolert utbytte: 3,1 g (71%), smeltepunkt: 174-175°C. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9,41 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 8,03 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,87 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,61-7,54 (m, 3H), 7,52 (t, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,39 (t, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,23 (d, $J = 3,77$ Hz, 1H), 5,01 (m, 1H), 4,70 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,78 (d, $J = 10,6$ Hz, 2H), 2,80-2,64 (m, 2H), 2,34-2,17 (m, 4H). M/Z APCI: 516,2 (M+1), 514,1 (M-1). $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{ClN}_5\text{O}_3\text{S}_2$. Beregnet: C: 53,53%, H: 4,30%, N: 13,57%. Funnet: C: 52,74%, H: 4,29%, N: 13,26%.

Alternativt kan **91** syntetiseres i en fremgangsmåte med såkalt parallell løsningsfase ved å bruke den protokoll som er anvendt for **2**.

De følgende forbindelser ble fremstilt ved hjelp av de fremgangsmåter som er beskrevet i de ovenfor angitte eksempler.

Den følgende tabell gir HPLC-data og massespektroskopidata for de angitte eksempler.

Eksempel	Navn	Rt HPLC	Renhet	Gradient HPLC	Masse M+1	Masse M
92	2-(5-{[4-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-yl)piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)-N-(4-klorfenyl)acetamid	6,37	91	a	516	514
93	2-{1-[(5-{[(4-klorbenzoyl)amino]metyl}tien-2-yl)sulfonyl]-piperidin-4-yl}-2H-1,2,3-benzotriazol-5-karboksylsyre	5,62	100	a		
94	4-klor-N-[(5-{[4-(5-klor-1H-1,2,3-benzotriazol-1-yl)piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]benzamid	6,46	99	a	550	548
95	metyl 1-{1-[(5-{[(4-klorbenzoyl)amino]metyl}tien-2-yl)sulfonyl]piperidin-4-yl}-1H-1,2,3-benzotriazol-5-karboksylat	6,19	83,7	a	574	572
96	metyl 1-{1-[(5-{[(4-klorbenzoyl)amino]metyl}tien-2-yl)sulfonyl]piperidin-4-yl}-1H-1,2,3-benzotriazol-6-karboksylat	6,18	90,5	a	574	572
97	metyl 2-{1-[(5-{[(4-klorbenzoyl)amino]metyl}tien-2-yl)sulfonyl]piperidin-4-yl}-2H-1,2,3-benzotriazol-5-karboksylat	6,51	94,5	a	574	572
98	4-klor-N-[(5-{[4-(6-klor-1H-1,2,3-benzotriazol-1-yl)piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]benzamid	6,53	96	a	550	548
99	4-klor-N-{[5-{[4-(5-(trifluormetyl)-1H-1,2,3-benzotriazol-1-yl)piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl]metyl}-	6,85	94,3	a	584	582

	benzamid					
100	N-[(5-{[4-(7-aza-1H-benzimidazol-1-yl)piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]-4-klorbenzamid	4,5	97,6	a	0	514
101	1-{1-[(5-{[(4-klorbenzoyl)-amino]metyl}tien-2-yl)-sulfonyl]piperidin-4-yl}-1H-1,2,3-benzotriazol-5-karboksylsyre	5,46	95,5	a	0	0
102	1-{1-[(5-{[(4-klorbenzoyl)-amino]metyl}tien-2-yl)-sulfonyl]piperidin-4-yl}-1H-1,2,3-benzotriazol-6-karboksylsyre	5,36	97,9	a	0	0

103	N-[(5-{[4-(2-amino-9H-purin-9-yl)piperidin-1-yl]sulfonyl}-tien-2-yl)metyl]-4-klorbenzamid	4,07	94,6	a	532	530
104	4-klor-N-[(5-{[4-(9H-purin-9-yl)piperidin-1-yl]sulfonyl}-tien-2-yl)metyl]benzamid	4,67	98,4	a	517	515
105	N-[(5-{[4-(6-amino-9H-purin-9-yl)piperidin-1-yl]sulfonyl}-tien-2-yl)metyl]-4-klorbenzamid	4,15	91,7	a	532	530
106	4-klor-N-({5-[(4-{6-nitro-1H-benzimidazol-1-yl}piperidin-1-yl)sulfonyl]tien-2-yl)metyl)-benzamid	5,31	67	a	0	558
107	4-klor-N-({5-[(4-{5-nitro-1H-benzimidazol-1-yl}piperidin-1-yl)sulfonyl]tien-2-yl)metyl)-benzamid	5,46	86,6	a	560	558
108	4-klor-N-[(5-{[4-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)piperidin-1-yl]-sulfonyl}tien-2-yl)metyl]-benzamid	5,77	96,8	a	466	464
109	N-[(5-{[4-(1H-benzimidazol-1-yl)piperidin-1-yl]sulfonyl}-tien-2-yl)metyl]-4-klorbenzamid	4,43	99	a	515	513

Eksempel 110: Fremstilling av 4-klor-N-{{[5-({4-[3-propylanilino]piperidin-1-yl}}sulfonyl)ien-2-yl]metyl}benzamid 110

4-(3-propylanilino)piperidintrifluoracetatsalt, 110b

Boc-piperidin-4-on (2,5 g, 12,5 mmol) og 3-propylanilinhydroklorid (2,15 g, 12,5 mmol) og 2,1 ml DIEA ble rørt i 15 ml DCE i 1 time. Denne løsningen ble tilsatt eddiksyre (750 µl, 12,5 mmol) og natriumtriacetoksyborhydrid (3,72 g, 17,6 mmol), og løsningen ble rørt over natten under Argon. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med dietyleter og tilsatt 12 ml NaOH (2 N) (pH 9-10). Den organiske fasen ble vasket to ganger med saltløsning og tørket over magnesiumsulfat. Råproduktet ble rensert ved flashkromatografi på silikagel ved å bruke petroleter/etylacetat 7:1 som elueringsmiddel. 3,7 g (94%) av rent **110a** ble isolert som et fargeløst fast stoff. ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 6,93 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 6,31-6,39 (m, 3H), 5,31 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 3,84 (d, *J* = 13,2 Hz, 2H), 3,33 (m, 1H), 2,89 (m, 1H), 2,39 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 1,84 (d, *J* = 11,3 Hz, 2H), 1,55 (m, 2H), 1,51 (s, 9H), 1,20 (m, 2H), 0,86 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H), M/Z ESI: 319,2 (M+1).

110a (1,5 g, 4,71 mmol) ble løst i 20 ml CH₂Cl₂. 5 ml TFA ble dråpevis tilsatt og løsningen ble rørt i 3 timer. Løsemidlene ble fordampet til tørrhet, og den oljeaktige resten ble utfelt med dietyleter, noe som ga 1,45 g (92%) av **110b**. ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 8,59 (m, 2H), 7,00 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,44-6,50 (m, 3H), 3,51 (m, 1H), 3,27 (m, 2H), 3,00 (m, 2H), 2,42 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 2,00 (d, *J* = 11,3 Hz, 2H), 1,57-1,47 (m, 4H), 0,87 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H), M/Z ESI: 219,2 (M+1).

4-klor-N-{{[5-({4-[3-propylanilino]piperidin-1-yl}}sulfonyl)ien-2-yl]metyl}benzamid 110

110 ble syntetisert ved hjelp av den fremgangsmåten som er angitt for syntesen av **2**. Etter flashkromatografi ble hovedfraksjonene utkrystallisert fra CH₂Cl₂/sykloheksan. Isolert utbytte: 430 mg (56%), smeltepunkt 169-170°C. ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 9,36 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 7,89 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,56 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,47 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 6,90 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,49-6,42 (m, 3H), 5,33 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 4,68 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,51 (d, *J* = 11,7 Hz, 2H), 3,29 (m, 1H), 2,55 (t, *J* = 10,5 Hz, 2H), 2,36 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 1,97 (d, *J* = 10,9 Hz, 2H), 1,56-1,37 (m, 4H), 0,84 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). M/Z APCI: 532,2 (M+1), 530,1 (M-1). C₂₆H₃₀ClN₃O₃S₂. Beregnet: C: 58,70%, H: 5,68%, N: 7,90%. Funnet: C: 58,55%, H: 5,67%, N: 7,93%.

Alternativt kan **110** syntetiseres i en parallelløsningsfasemetode:

I et 4 ml Alltech®-rør ble 1 ekvivalent piperidintrifluoracetatsalt ristet med polymerbundet NMM (4 ekvivalenter) i 1,2 ml CH₂Cl₂/DMF. Etter 15 minutter ble

- det tilsatt 1 ml av en lagerløsning av **1b** i CH₂Cl₂/DMF (1,2 ekvivalenter), og reaksjonssuspensjonen ble ristet. Etter 3 timer ble det tilsatt 0,4 ekvivalenter aminometyl Merryfield-harpiks, og reaksjonsblandingen ble ristet over natten. Av og til ble gjenværende amin fjernet med polymerbundet isocyanat (0,2 ekvivalenter). Suspensjonen ble igjen ristet i 1 time. Løsningen ble frafiltrert, og harpiksene ble vasket tre ganger med metylenklorid, hvorefter løsemidlene ble fordampet ved middels temperatur i en Svant Speed Vac® Plus vakuumsentrifuge i 1 time.

- De følgende forbindelser ble fremstilt ved hjelp av de fremgangsmåter som er beskrevet i de foregående eksempler.

Den følgende tabell gir HPLC-data og massespektroskopidata for de angitte eksempler.

Eksempel	Navn	Rt HPLC	Renhet	Gradient HPLC	Masse M+1	Masse M
111	4-klor-N-{{5-({4-[3-(trifluormetyl)anilino]piperidin-1-yl}sulfonyl)ien-2-yl}metyl}-benzamid	7,4	96	a	558	556
112	4-klor-N-{{5-({4-[3-(difluormetyl)anilino]piperidin-1-yl}sulfonyl)ien-2-yl}metyl}-benzamid	4,86	94,8	a	533	531
113	metyl 3-({1-[(5-{{4-klorbenzoyl}amino}metyl)ien-2-yl)sulfonyl]piperidin-4-yl}amino)benzoat	6,33	96,6	a	548	546

114	4-klor-N-([5-([4-[3-(metylsulfanyl)anilino]piperidin-1-yl)sulfonyl]tien-2-yl)metyl]-benzamid	6,07	97,4	a	536	534
115	4-klor-N-([5-([4-[3-nitroanilino]piperidin-1-yl)sulfonyl]tien-2-yl)metyl]-benzamid	6,93	88,3	a	535	533
116	4-klor-N-([5-([4-[2-metoksyanilino]piperidin-1-yl)sulfonyl]tien-2-yl)metyl]-benzamid	5,12	96,2	a	520	518
117	3-([1-([5-([4-klorbenzoyl]amino)metyl]tien-2-yl)sulfonyl]piperidin-4-yl)amino)-benzamid	4,52	69	a	533	531
118	4-klor-N-([5-([4-[2-(trifluormetyl)anilino]piperidin-1-yl)sulfonyl]tien-2-yl)metyl]-benzamid	7,7	97,5	a	558	556
119	4-klor-N-([5-([4-[2-nitro-4-[(trifluormetyl)sulfonyl]anilino]piperidin-1-yl)sulfonyl]tien-2-yl)metyl]benzamid	7,55	84,8	a	667	665
120	4-klor-N-([5-([4-(4-kloranilino)piperidin-1-yl)sulfonyl]tien-2-yl)metyl]benzamid	6,6	86,2	a	524	522
121	4-klor-N-([5-([4-[4-(trifluormetyl)anilino]piperidin-1-yl)sulfonyl]tien-2-yl)metyl]-benzamid	7,45	96,8	a	558	556

122	4-klor-N-({5-[(4-{4-[(trifluormetyl)sulfonyl]-anilino}piperidin-1-yl)sulfonyl]-tien-2-yl}metyl)benzamid	7,3	95,5	a	622	620
123	4-klor-N-({5-[(4-{2-nitroanilino}piperidin-1-yl)sulfonyl]tien-2-yl}metyl)-benzamid	7,13	92,8	a	535	533
124	N-({5-({4-[4-(aminokarbonyl)-anilino]piperidin-1-yl)-sulfonyl}tien-2-yl}metyl)-4-klorbenzamid	4,9	74	a	533	531
125	4-klor-N-({5-({4-[4-(1,3-ditiolan-2-yl)anilino]piperidin-1-yl)sulfonyl}tien-2-yl}metyl)-benzamid	6,2	94,2	a	594	0
126	N-[(5-({4-(3-kloranilino)-piperidin-1-yl}sulfonyl}tien-2-yl)metyl)-3-nitrobenzamid	6,68	97,8	a	535	533
127	4-klor-N-[(5-({4-(3-kloranilino)-piperidin-1-yl}sulfonyl}tien-2-yl)metyl)benzamid	7,06	93,9	a	524	522
128	4-klor-N-[(5-({4-(3-metoksyanilino)piperidin-1-yl}sulfonyl}tien-2-yl)metyl)-benzamid	5,4	92	a	519	517
129	4-klor-N-({5-({4-[3-(metylsulfonyl)anilino]piperidin-1-yl)sulfonyl}tien-2-yl}metyl)-benzamid	6,06	91,7	a	568	566

130	N-({5-[(4-{3-[amino(imino)-metyl]anilino}piperidin-1-yl)-sulfonyl]tien-2-yl}metyl)-4-klorbenzamid	4,3	91,4	a	532	530
131	4-klor-N-({5-[(4-{3-[(2-hidroksyetyl)sulfonyl]anilino}-piperidin-1-yl)sulfonyl]tien-2-yl}metyl)benzamid	5,16	92,3	a	598	596
132	N-[(5-{[4-(2-aminoanilino)-piperidin-1-yl)sulfonyl]tien-2-yl}metyl)-4-klorbenzamid	4,63	78	a	506	504
133	4-klor-N-[(5-{[4-(2-hidroksyanilino)piperidin-1-yl)sulfonyl]tien-2-yl}metyl)-benzamid	4,47	94,3	a	506	504
134	4-klor-N-[(5-{[4-(4-hidroksyanilino)piperidin-1-yl)sulfonyl]tien-2-yl}metyl)-benzamid	4,3	86,8	a	506	504
135	4-klor-N-({5-[(4-{3-[(trifluormetyl)sulfanyl]anilino}-piperidin-1-yl)sulfonyl]tien-2-yl}metyl)benzamid	7,1	89,1	a	590	588
136	4-klor-N-[(5-{[4-(3-toluidino)-piperidin-1-yl)sulfonyl]tien-2-yl}metyl)benzamid	4,73	85,3	a	504	502
137	4-klor-N-({5-[(4-{[3-klor-5-(trifluormetyl)pyridin-2-yl]-amino}piperidin-1-yl)sulfonyl]-tien-2-yl}metyl)benzamid	7,58	99	a	593	591

138	4-klor-N-{{5-({4-[3-(1,3-oksazol-5-yl)anilino]piperidin-1-yl)sulfonyl}tien-2-yl)metyl}-benzamid	5,68	86,5	a	557	555
139	N-{{5-({4-(3-tert-butilanilino)-piperidin-1-yl)sulfonyl}tien-2-yl)metyl}-4-klorbenzamid	5,77	98	a	546	544
140	4-klor-N-{{5-({4-(2-propylanilino)piperidin-1-yl)sulfonyl}tien-2-yl)metyl}-benzamid	6,42	96,1	a	532	530
141	4-klor-N-{{5-({4-[(2,2-dioksido-1,3-dihydro-2-benzotien-5-yl)amino]piperidin-1-yl)sulfonyl}tien-2-yl)metyl}-benzamid	5,47	95	a	580	578
142	4-klor-N-{{5-({4-(2,3-dihydro-1H-inden-5-ylamino)piperidin-1-yl)sulfonyl}tien-2-yl)metyl}-benzamid	5,15	97,4	a	530	528
143	4-klor-N-{{5-({4-(4-propylanilino)piperidin-1-yl)sulfonyl}tien-2-yl)metyl}-benzamid	5,49	98,7	a	532	530
144	4-klor-N-{{5-({4-[(3-nitropyridin-2-yl)amino]-piperidin-1-yl)sulfonyl}tien-2-yl)metyl}benzamid	6,62	99,3	a	537	535
145	N-{{5-({4-[(3-aminopyridin-2-yl)amino]piperidin-1-yl)sulfonyl}tien-2-yl)metyl}-4-klorbenzamid	4,37	96,1	a	506	504

146	N-[(5-{[4-([1,1'-bifenyl]-3-ylamino)piperidin-1-yl]-sulfonyl}tien-2-yl)metyl]-4-klorbenzamid	6,25	92,4	a	566	564
147	N-[(5-{[4-(3-benzylanilino)-piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]-4-klorbenzamid	7,29	96,1	a	589	587
148	4-klor-N-[(5-{[4-(pyrimidin-2-ylamino)piperidin-1-yl]-sulfonyl}tien-2-yl)metyl]-benzamid	4,55	97,7	a	492	490
149	4-klor-N-[(5-{[4-(4-morfolin-4-ylsulfonyl)anilino]piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]-benzamid	6,2	96,2	a	639	637
150	4-klor-N-[(5-{[4-(4-(trifluormetyl)pyrimidin-2-yl]-amino)piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]benzamid	6,06	94,2	a	560	558
151	4-klor-N-[(5-{[4-(3-sykloheksyl-4-hidroksyanilino)piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]-benzamid	5,01	85,2	a	588	586
152	N-[(5-{[4-(3-[(butylamino)-sulfonyl]anilino)piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]-4-klorbenzamid	6,05	99,7	a	626	624
153	4-klor-N-[(5-{[4-(3-etylanilino)-piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]benzamid	4,86	98,4	a	518	516

154	4-klor-N-[(5-{[4-(5,6,7,8-tetrahydronaftalen-1-ylamino)-piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]benzamid	5,36	86,9	a	544	542
155	N-{[5-{[4-[3-(aminosulfonyl)-anilino]piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl]metyl}-4-klorbenzamid	5,57	98,9	a	0	566
156	4-klor-N-[(5-{[4-(kinolin-5-ylamino)piperidin-1-yl]-sulfonyl}tien-2-yl)metyl]-benzamid	4,57	95,8	a	541	539
157	4-klor-N-[(5-{[4-(kinolin-8-ylamino)piperidin-1-yl]-sulfonyl}tien-2-yl)metyl]-benzamid	5,65	97	a	541	539

Eksempel 158: Fremstilling av 4-klor-N-[(5-{[4-(3-propylfenoksy)piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]benzamid 158

5 **4-(3-propylfenoksy)piperidintrifluoracetat, 158a**

En løsning av Boc-4-hydroksy-piperidin (1 g, 4,97 mmol), 3-propylfenol (677 mg, 4,97 mmol) og trifenylfosfin (1,304 g, 4,97 mmol) i 30 ml THF ble tilsatt en løsning av dietylazodikarboksylat (866 mg, 4,97 mmol) i 10 ml THF. Den gule løsningen ble rørt over natten og løsemiddelet ble fordampet til tørrhet, hvorefter råproduktet ble eluert på silikagel (etylacetat/sykloheksan 1:9), noe som ga 880 mg (56%) rent **158a**.

158a ble løst i 10 ml metylenklorid og tilsatt 2 ml TFA. Etter 3 timer ble reaksjonsblandingen fordampet til tørrhet, og den gjenværende oljen ble utfelt i dietyleter, og dette ga 800 mg (92%) rent TFA-salt av **158a**. ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 8,42 (b, m, 2H), 7,04 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,65 (m, 3H), 4,47 (m, 1H), 3,20-2,80 (b, m, 4H), 2,46 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,43 (m, 2H), 0,74 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).

4-klor-N-[(5-{[4-(3-propylfenoksy)piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]benzamid 158

158 ble syntetisert ved hjelp av den fremgangsmåten som er beskrevet for syntesen av 2. Etter flashkromatografi ble hovedfraksjonene omkrystallisert fra metylenklorid/sykloheksan. Isolert utbytte: 24 mg(88%). ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 9,38 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,90 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,56 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,50 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,85-6,66 (m, 3H), 4,68 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,51 (d, *J* = 11,7 Hz, 2H), 3,29 (m, 1H), 2,87 (t, *J* = 10,5 Hz, 2H), 2,45 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2,00 (d, *J* = 10,9 Hz, 2H), 1,56-1,37 (m, 4H), 0,84 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). M/Z APCI: 533,2 (M+1), 531,1 (M-1).

Protokoll nr. 2

Eksempel 159: Fremstilling av 4-klor-N-{[5-({4-[(2E)-3-fenylprop-2-enoyl]piperazin-1-yl}sulfonyl)tien-2-yl)metyl}benzamid 159

En rørt løsning av 1 (36 mg, 0,09 mmol) og iPr₂NEt (32 µl, 0,189 mmol) i 2 ml kloroform ble tilsatt [(2E)-3-fenylprop-2-enoyl]klorid (15 mg, 0,09 mmol). Etter 4 timer ble reaksjonsblandingen vasket med 1 N saltløsning og en mettet natriumkloridløsning, og så tørket over magnesiumsulfat. Løsemiddelet ble fordampet, og resten filtrert gjennom en silikagel ved å bruke etylacetat/metanol 1% som elueringsmiddel, og dette ga 159 som et hvitt fast stoff (10 mg, 20%). M/Z APCI: 531,2 (M+1), 529,1 (m-1). Analyse HPLC: rt = 6,18 minutter (fremgangsmåte a).

De følgende forbindelser ble fremstilt ved hjelp av den fremgangsmåten som er beskrevet i eksempelet ovenfor.

Den følgende tabell gir HPLC-data og massespektroskopidata for de angitte eksempler.

Eksempel I	Navn	Rt HPLC	Renhet	Gradient HPLC	Masse M+1	Masse M
160	4-klor-N-({5-[(4-{4-nitrobenzoyl}piperazin-1-yl)-sulfonyl]tien-2-yl)metyl}-benzamid	12,75	96	b	549	547
161	N-({5-[(4-benzoylpiperazin-1-yl)sulfonyl]tien-2-		85	b	504	502

	yl}metyl)-4-klorbenzamid					
162	4-klor-N- {[5-({4-[4-(trifluormetyl)benzoyl]-piperazin-1-yl}sulfonyl) tien-2-yl]metyl} benzamid		98	b	572	570
163	4-klor-N- {[5-({4-[4-(dimetylamino)benzoyl]-piperazin-1-yl}sulfonyl) tien-2-yl]metyl} benzamid		93	b	547	545
164	4-klor-N- [(5- {[4-(2-fluorbenzoyl)piperazin-1-yl]-sulfonyl} tien-2-yl)metyl]-benzamid		98	b	522	520
165	4-klor-N- [(5- {[4-(2,6-difluorbenzoyl)piperazin-1-yl]-sulfonyl} tien-2-yl)metyl]-benzamid		96	b	540	538
166	4-klor-N- [(5- {[4-(3-fluorbenzoyl)piperazin-1-yl]-sulfonyl} tien-2-yl)metyl]-benzamid		93	b	522	520
167	4-klor-N- [(5- {[4-(2-naftoyl)-piperazin-1-yl]sulfonyl} tien-2-yl)metyl] benzamid	13,6	90	b	554	552
168	4-klor-N- [(5- {[4-(1-naftoyl)-piperazin-1-yl]sulfonyl} tien-2-yl)metyl] benzamid	13,44	93	b	554	552
169	4-klor-N- ({5- [(4-{2-nitrobenzoyl} piperazin-1-yl)-sulfonyl] tien-2-yl} metyl)-benzamid	12,26	87	b	549	547
170	4-klor-N- [(5- {[4-(pyridin-3-ylkarbonyl)piperazin-1-yl]-sulfonyl} tien-2-yl)metyl]-	9,17	84	b	505	503

	benzamid					
171	N-[(5-{[4-(2,1,3-benzoksadiazol-5-ylkarbonyl)-piperazin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]-4-klorbenzamid	12,75	99	b	546	544
172	4-klor-N-[(5-{[4-(2,4-difluorbenzoyl)piperazin-1-yl]-sulfonyl}tien-2-yl)metyl]-benzamid	12,84	90	b	540	538
173	4-klor-N-[(5-{[4-(2,4,6-trifluorbenzoyl)piperazin-1-yl]-sulfonyl}tien-2-yl)metyl]-benzamid	13,06	89	b	558	556
174	4-klor-N-[(5-{[4-(2,6-diklorbenzoyl)piperazin-1-yl]-sulfonyl}tien-2-yl)metyl]-benzamid	13,19	95	b	574	572
175	4-klor-N-[(5-{[4-heptanoylpiperazin-1-yl]-sulfonyl}tien-2-yl)metyl]-benzamid	6,35	99,4	a	512	510
176	4-klor-N-[(5-{[4-(kinolin-8-ylsulfonyl)piperazin-1-yl]-sulfonyl}tien-2-yl)metyl]-benzamid	5,86	93,6	a	591	589

Protokoll nr. 3

Eksempel 177: Fremstilling av 4-nitro-N-({5-[(4-{3-[(trifluormetyl)sulfonyl]anilino}piperidin-1-yl)sulfonyl]tien-2-yl}metyl)benzamid 177

5 {[(3-nitrobenzoyl)amino]metyl}tiofen-2-sulfonylchlorid 177a

En løsning av 2-aminometyltiofen (10,6 ml, 103 mmol) og pyridin (9,1 ml, 104 mmol) i 100 kloroform ble ved 0°C tilsatt en løsning av 3-nitrobenzoylchlorid (19,2 g, 103 mmol) i metylenklorid. Reaksjonsblandingen ble hensatt for oppvarming til romtemperatur i løpet av 1 time og så rørt i ytterligere 3 timer. Vann ble tilsatt
10 samtidig som 3-nitro-*N*-(tien-2-ylmetyl)-benzamid (10,1 g) ble utfelt. Dette ble frafiltrert og vasket med vann. Det gjenværende organiske laget ble vasket med saltløsning, tørket over magnesiumsulfat og fordampet til tørrhet, noe som ga ytterligere 3-nitro-*N*-(tien-2-ylmetyl)benzamid (15,2 g). Det totale utbyttet var 25,3 g (99,9%). 3-nitro-*N*-(tien-2-ylmetyl)benzamid ble brukt i neste trinn uten
15 ytterligere rensing.

Klorsulfonsyre (5,62 ml, 84 mmol) ble løst i 20 ml metylenklorid og ble så tilsatt en løsning av 3-nitro-*N*-(tien-2-ylmetyl)benzamid (11,0 g, 42 mmol) i 100 ml metylenklorid under kraftig røring. Det dannet seg et gummiaktig fast stoff, og reaksjonsblandingen ble rørt i 3 timer. Reaksjonen ble så stoppet med is, og iskald
20 NaHOC₃-løsning ble tilsatt til en pH på 8,5. Det vandige laget ble vasket to ganger med metylenklorid. Tetrabutylammoniumhydroksid (40% i vann) (32 ml, 50 mmol) ble tilsatt det vandige laget mens det dannet seg et fast stoff. Bunnfallet ble ekstrahert over i metylenklorid og det vandige laget ble vasket tre ganger med metylenklorid. De samlede organiske lag ble tørket over magnesiumsulfat og
25 fordampet til tørrhet, noe som ga et svakt farget skum av tetrabutylammonium 5-{[(3-nitrobenzoyl)amino]metyl}tiofen-2-sulfonat (24 g, 97%). NMR-spektra indikerte en ren forbindelse, og denne ble brukt i det etterfølgende klorineringstrinnet.

En løsning av tetrabutylammonium 5-{[(3-nitrobenzoyl)amino]metyl}tiofen-2-sulfonat (2,0 g, 3,4 mmol) i 50 metylenklorid ble tilsatt trifosgen (800 mg, 2,7 mmol, 2,3 ekvivalenter) løst i 10 ml metylenklorid. Denne reaksjonsblandingen ble så dråpevis tilsatt DMF (0,1 ml, 1,4 mmol) i løpet av 10 minutter mens det ble observert en gassutvikling. Gassene ble fanget ved utløpet av reaksjonskolben i en 2N NaOH-løsning. Reaksjonsblandingen ble rørt i 3 timer, og råproduktet ble
35 direkte filtrert gjennom silikagel ved å bruke etylacetat/heksan 1:2 som elueringsmiddel. Det ble isolert et oransje fast stoff som ble omkrystallisert fra sykloheksan/metylenklorid. 177a (730 mg, 60%) ble fremstilt som fargeløse nåler.

^1H NMR (CDCl_3) δ 8,83 (t, $J = 1,5$ Hz, 1H), 8,35 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,76 (t, $J = 4,1$ Hz, 1H), 7,70-7,58 (m, 3H), 7,52-7,40 (m, 2H), 7,05 (t, $J = 3,8$ Hz, 1H).

3-nitro-N-({5-[(4-{3-[(trifluormetyl)sulfonyl]anilino}piperidin-1-yl)sulfonyl]tien-2-yl}metyl)benzamid 177

- 5 En suspensjon av sulfonylchlorid 177a (573 mg, 1,58 mmol), 4-(3-trifluormetansulfonyl-fenylamino)piperidin (490 mg, 1,58 mmol) og Et_3N (330 μl , 2,38 mmol) i 30 ml metylenklorid ble rørt i 3 timer ved 23°C , og på dette tidspunkt var suspensjonen blitt en klar løsning. Standard opparbeiding (HCl 1N; saltløsning; magnesiumsulfat) ga råproduktet som et gult skum. Dette ble løst i 1 ml DMSO og
- 10 3 ml CH_3CN og deretter injisert i en reversert fase preparativ HPLC (C8, gradient $\text{H}_2\text{O}:\text{CH}_3\text{CN}$ 60:40 $\rightarrow$ 0:100 i løpet av 40 minutter, tilbakeholdelsestid = 20 minutter). Frysetørking av de forønskede fraksjoner ga 667 mg (67%) av tittelsulfonamidet som et blekgult pulver. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9,69 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 8,72 (t, $J = 1,9$ Hz, 1H), 8,41 (dd, $J = 8,3, 1,9$ Hz, 1H), 8,34 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,81 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), 7,45 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H),
- 15 7,23 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), 7,15-7,11 (m, 3H), 6,52 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 4,73 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,57-3,42 (br. d, $J = 11,7$ Hz, 2H), 3,52-3,33 (m, 1H), 2,62 (t, $J = 10,4$ Hz, 2H), 2,00-1,90 (br. d, $J = 10,6$ Hz), 1,43 (qd, $J \approx 10,2, 3$ Hz, 2H). ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 164,66 (s, C=O), 150,51 (s), 149,32 (s), 148,20 (s), 135,30 (s),
- 20 134,22 (s), 134,11 (d), 132,98 (d), 131,49 (d), 130,67 (d), 130,44 (s), 127,00 (d), 122,38 (d), 120,41 (d), 119,81 (q, $J = 326$ Hz, CF_3), 116,72 (d), 47,43 (d), 45,15 (t), 38,58 (t), 30,66 (t). M/Z APCI: 633 (M+1), 631 (M-1). Analyse HPLC: R.t = 6,41 minutter (metode a). $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_7\text{S}_3$. Beregnet: C: 45,56%, H: 3,66%, N: 8,86%. Funnet: C: 45,30%, H: 3,73%, N: 8,85%.

- 25 I den her angitte syntesen, kan 3-nitrobenzoylchlorid som ble brukt i begynnelsen av syntesen erstattes med andre acyleringsreagenser, som innbefatter (men som ikke er begrenset til): 4-nitrobenzoyl, 4-klorbenzoylchlorid, 3-metoksybenzoylchlorid, trifluoreddiksyreanhydrid.

- 30 De følgende forbindelser ble fremstilt ved hjelp av de fremgangsmåter som er beskrevet i de foregående eksempler.

Den følgende tabell gir HPLC-data og massespektroskopidata for de angitte eksempler.

Eksempel	Navn	Rt HPLC	Renhet	Gradient HPLC	Masse M+1	Mass e M
178	N-[(5-{[4-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-yl)piperidin-	5,62	63,1	a	527	525

	1-yl)sulfonyl}tien-2-yl)metyl]-3-nitrobenzamid					
179	4-nitro-N-({5-[(4-{3-[(trifluormetyl)sulfonyl]anilino}-piperidin-1-yl)sulfonyl]tien-2-yl)metyl)benzamid	6,77	87,3	a	633	631
180	N-[(5-{[4-(2,4-difluorbenzoyl)-piperidin-1-yl)sulfonyl}tien-2-yl)metyl]-4-nitrobenzamid	6,3	92,7	a	550	548
181	N-[(5-{[4-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-yl)piperidin-1-yl)sulfonyl}tien-2-yl)metyl]-4-nitrobenzamid	5,6	77,3	a	527	525
182	N-[(5-{[4-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-yl)piperidin-1-yl)sulfonyl}tien-2-yl)metyl]-3-nitrobenzamid	5,62	63,1	a	527	525
183	4-nitro-N-({5-[(4-{3-[(trifluormetyl)sulfonyl]anilino}-piperidin-1-yl)sulfonyl]tien-2-yl)metyl)benzamid	6,77	87,3	a	633	631
184	N-[(5-{[4-(2,4-difluorbenzoyl)-piperidin-1-yl)sulfonyl}tien-2-yl)metyl]-4-nitrobenzamid	6,3	92,7	a	550	548
185	N-[(5-{[4-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-yl)piperidin-1-yl)sulfonyl}tien-2-yl)metyl]-4-nitrobenzamid	5,6	77,3	a	527	525
186	3-nitro-N-[(5-{[4-(3-metoksyanilino)piperidin-1-yl)sulfonyl}tien-2-	4,86	88,3	a	533	531

	yl)metyl]-benzamid					
187	3-nitro-N-{{5-({4-[3-(trifluormetyl)anilino]piperidin-1-yl}sulfonyl)tien-2-yl)metyl}-benzamid	7,03	91	a	568	566
188	N-{{5-({4-[3-(dimetylamino)-anilino]piperidin-1-yl}sulfonyl)-tien-2-yl)metyl}-3-nitrobenzamid	4,2	97,5	a	544	542
189	3-nitro-N-{{5-({4-[3-(metylsulfonyl)anilino]piperidin-1-yl}sulfonyl)tien-2-yl)metyl}-benzamid	5,71	91,4	a	579	0
190	3-nitro-N-{{5-({4-[3-(metylsulfanyl)anilino]piperidin-1-yl}sulfonyl)tien-2-yl)metyl}-benzamid	5,64	92,2	a	547	0
191	N-{{5-({4-[3-(aminosulfonyl)-anilino]piperidin-1-yl}sulfonyl)-tien-2-yl)metyl}-3-nitrobenzamid	5,32	63	a	580	0
192	metyl 3-{{1-({5-[(3-nitrobenzoyl)amino)metyl]tien-2-yl}sulfonyl)piperidin-4-yl]-amino}benzoat	5,89	88,3	a	559	557

193	N-{{5-({4-[3-(aminokarbonyl)-anilino]piperidin-1-yl)sulfonyl}tien-2-yl)metyl}-3-nitrobenzamid	4,44	65,2	a	0	542
194	3-nitro-N-({5-[(4-{3-nitroanilino}piperidin-1-yl)-sulfonyl]tien-2-yl)metyl)-benzamid	6,53	88,4	a	546	544
195	3-nitro-N-[(5-{{4-(2-metoksyanilino)piperidin-1-yl)sulfonyl}tien-2-yl)metyl]-benzamid	4,71	86,1	a	532	530
196	3-nitro-N-{{5-({4-[2-(trifluormetyl)anilino]piperidin-1-yl)sulfonyl}tien-2-yl)metyl}-benzamid	7,23	94,5	a	569	567
197	3-nitro-N-({5-[(4-{2-nitroanilino}piperidin-1-yl)-sulfonyl]tien-2-yl)metyl)-benzamid	6,68	91,4	a	546	544
198	N-[(5-{{4-(4-kloranilino)piperidin-1-yl)sulfonyl}tien-2-yl)metyl]-3-nitrobenzamid	6,12	94,7	a	535	533
199	3-nitro-N-{{5-({4-[4-(trifluormetyl)anilino]piperidin-1-yl)sulfonyl}tien-2-yl)metyl}-benzamid	7,09	91,3	a	569	567
200	3-nitro-N-({5-[(4-{4-[(trifluormetyl)sulfonyl]-anilino}piperidin-1-yl)sulfonyl]tien-2-yl)metyl)benzamid	6,92	92,4	a	633	631

201	N-{{5-({4-[4-(aminokarbonyl)-anilino]piperidin-1-yl}sulfonyl)-tien-2-yl}metyl}-3-nitrobenzamid	4,91	61,1	a	544	542
202	N-[(5-{{4-(3-propylanilino)-piperidin-1-yl}sulfonyl}tien-2-yl)metyl]-3-nitrobenzamid	5,44	81,3	a	543	541
203	N-[(5-{{4-(3-kloranilino)-piperidin-1-yl}sulfonyl}tien-2-yl)metyl]-3-nitrobenzamid	6,18	92,5	a	535	533
204	4-nitro-N-[(5-{{4-(3-metoksyanilino)piperidin-1-yl}sulfonyl}tien-2-yl)metyl]-benzamid	5,01	97	a	531	529
205	4-nitro-N-{{5-({4-[3-(trifluormetyl)anilino]piperidin-1-yl}sulfonyl)tien-2-yl}metyl}-benzamid	6,98	97,1	a	569	567
206	N-{{5-({4-[3-(dimetylamino)-anilino]piperidin-1-yl}sulfonyl)-tien-2-yl}metyl}-4-nitrobenzamid	4,23	89,7	a	544	542
207	4-nitro-N-[(5-{{4-(3-propylanilino)piperidin-1-yl}sulfonyl}tien-2-yl)metyl]-benzamid	5,44	97,5	a	543	541
208	4-nitro-N-{{5-({4-[3-(metylsulfonyl)anilino]piperidin-1-yl}sulfonyl)tien-2-yl}metyl}-benzamid	5,36	92,1	a	579	577

209	4-nitro-N-{{5-({4-[3-(metylsulfanyl)anilino]piperidin-1-yl}sulfonyl)tien-2-yl)metyl}-benzamid	5,29	90,1	a	547	545
210	N-{{5-({4-[3-(aminosulfonyl)-anilino]piperidin-1-yl}sulfonyl)-tien-2-yl)metyl}-4-nitrobenzamid	4,96	90,8	a	580	578
211	metyl 3-{{1-({5-[(4-nitrobenzoyl)amino)metyl]tien-2-yl}sulfonyl)piperidin-4-yl}-amino}benzoat	5,5	99	a	559	557
212	3-{{1-({5-[(4-nitrobenzoyl)-amino)metyl]tien-2-yl}sulfonyl)-piperidin-4-yl}-amino}benzamid	4,4	87	a	544	542
213	4-nitro-N-({5-[(4-{3-nitroanilino}piperidin-1-yl)-sulfonyl]tien-2-yl)metyl)-benzamid	6,13	86,3	a	546	544
214	4-nitro-N-[(5-{{4-(2-metoksyanilino)piperidin-1-yl}sulfonyl}tien-2-yl)metyl]-benzamid	4,4	97,8	a	531	529
215	4-nitro-N-{{5-({4-[2-(trifluormetyl)anilino]piperidin-1-yl}sulfonyl)tien-2-yl)metyl}-benzamid	6,76	97,7	a	569	567
216	4-nitro-N-({5-[(4-{2-nitroanilino}piperidin-1-yl)-sulfonyl]tien-2-yl)metyl)-benzamid	6,66	99,5	a	546	544

217	N-[(5-{[4-(4-kloranilino)-piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]-4-nitrobenzamid	6,11	99	a	535	533
218	4-nitro-N-{[5-({4-[4-(trifluormetyl)anilino]piperidin-1-yl}sulfonyl)tien-2-yl)metyl}-benzamid	6,62	94,7	a	569	567
219	4-nitro-N-({5-([4-{4-[(trifluormetyl)sulfonyl]-anilino}piperidin-1-yl)sulfonyl]-tien-2-yl)metyl)benzamid	6,48	96,8	a	633	631
220	N-{[5-({4-[4-(aminokarbonyl)-anilino]piperidin-1-yl}sulfonyl)-tien-2-yl)metyl}-4-nitrobenzamid	4,92	96,7	a	543	541
221	N-{[5-({4-[4-(1,3-ditiolan-2-yl)-anilino]piperidin-1-yl}sulfonyl)-tien-2-yl)metyl}-4-nitrobenzamid	5,41	92,4	a	605	603
222	N-({5-([4-{3-[amino(imino)-metyl]anilino}piperidin-1-yl)-sulfonyl]tien-2-yl)metyl)-3-nitrobenzamid	4,24	90,4	a	543	541
223	N-({5-([4-{3-[(2-hidroksyetyl)-sulfonyl]anilino}piperidin-1-yl)-sulfonyl]tien-2-yl)metyl)-3-nitrobenzamid	5,22	94,7	a	610	608
224	N-({5-([4-anilinopiperidin-1-yl)-sulfonyl]tien-2-yl)metyl)-3-nitrobenzamid	4,35	87,9	a	501	499

225	N-({5-[(4-{3-[(2-hydroksyetyl)-sulfonyl]anilino}piperidin-1-yl)-sulfonyl]tien-2-yl}metyl)-4-nitrobenzamid	4,91	94	a	610	608
226	N-({5-[(4-anilinopiperidin-1-yl)-sulfonyl]tien-2-yl}metyl)-4-nitrobenzamid	4,34	94,4	a	501	499
227	N-({5-[(4-{3-[amino(imino)-metyl]anilino}piperidin-1-yl)-sulfonyl]tien-2-yl}metyl)-4-nitrobenzamid	4,23	90,8	a	543	541
228	3-nitro-N-({5-[(4-{3-[(trifluormetyl)sulfanyl]-anilino}piperidin-1-yl)sulfonyl]-tien-2-yl}metyl)benzamid	7,23	88	a	601	599
229	4-nitro-N-({5-[(4-{3-[(trifluormetyl)sulfanyl]-anilino}piperidin-1-yl)sulfonyl]-tien-2-yl}metyl)benzamid	7,28	90,4	a	601	599
230	3-nitro-N-[(5-{[4-{(3-nitropyridin-2-yl)amino}-piperidin-1-yl)sulfonyl]tien-2-yl)metyl]benzamid	6,35	95,8	a	547	545
231	N-{{5-[(4-{(2,2-dioksido-1,3-dihydro-2-benzotien-5-yl)-amino}piperidin-1-yl)sulfonyl]-tien-2-yl}metyl}-4-nitrobenzamid	5,18	94,5	a	591	589
232	N-[(5-{[4-(2,3-dihydro-1H-inden-5-ylamino)piperidin-	4,88	92	a	541	539

	1-yl]-sulfonyl} tien-2- yl)metyl]-3-nitrobenzamid					
--	--	--	--	--	--	--

233	3-nitro-N-[(5-{[4-(2-propylamino)piperidin-1-yl]-sulfonyl}tien-2-yl)metyl]-benzamid	6,14	90,2	a	543	541
234	3-nitro-N-[(5-{[4-(4-propylamino)piperidin-1-yl]-sulfonyl}tien-2-yl)metyl]-benzamid	5,23	93,2	a	543	541
235	N-[(5-{[4-(3-tert-butylamino)-piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]-3-nitrobenzamid	5,5	94,4	a	557	555
236	3-nitro-N-[(5-{[4-[3-(1,3-oksazol-5-yl)anilino]piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]-benzamid	5,44	91,1	a	568	566
237	3-nitro-N-[(5-{[4-(2-fenyletyl)-piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]benzamid	7,36	97,5	a	514	512
238	N-[(5-{[4-{[3-klor-5-(trifluormetyl)pyridin-2-yl]-amino}piperidin-1-yl]-sulfonyl}-tien-2-yl)metyl]-3-nitrobenzamid	7,27	90,3	a	604	602
239	N-[(5-{[4-([1,1'-bifenyl]-3-ylamino)piperidin-1-yl]-sulfonyl}tien-2-yl)metyl]-3-nitrobenzamid	5,97	82,3	a	577	575
240	N-[(5-{[4-(3-benzylanilino)-piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]-3-nitrobenzamid	5,86	69	a	591	589

241	3-nitro-N-{{5-({4-[3-(morfolin-4-ylsulfonyl)anilino]piperidin-1-yl}sulfonyl)tien-2-yl}metyl}-benzamid	5,92	96,4	a	650	648
242	3-nitro-N-[(5-{[4-(3-propylfenoksy)piperidin-1-yl]-sulfonyl}tien-2-yl)metyl]-benzamid	7,56	75	a	544	542
243	4-nitro-N-[(5-{[4-(pyrimidin-2-ylamino)piperidin-1-yl]-sulfonyl}tien-2-yl)metyl]-benzamid	4,28	92	a	503	501
244	N-{{5-({4-[3-aminopyridin-2-yl]amino]piperidin-1-yl}-sulfonyl)tien-2-yl}metyl}-4-nitrobenzamid	4,06	90	a	517	515
245	4-nitro-N-[(5-{[4-({3-nitropyridin-2-yl}amino)-piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]benzamid	6,31	94,3	a	547	545
246	N-[(5-{[4-(2,3-dihydro-1H-inden-5-ylamino)piperidin-1-yl]-sulfonyl}tien-2-yl)metyl]-4-nitrobenzamid	4,92	89,9	a	541	539
247	4-nitro-N-[(5-{[4-(2-propylanilino)piperidin-1-yl]-sulfonyl}tien-2-yl)metyl]-benzamid	6,17	93,9	a	543	541
248	4-nitro-N-[(5-{[4-(4-propylanilino)piperidin-1-yl]-sulfonyl}tien-2-	5,27	93,8	a	543	541

	yl)metyl]-benzamid					
--	--------------------	--	--	--	--	--

249	N-[(5-{[4-(3-tert-butylanilino)-piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]-4-nitrobenzamid	5,54	92,7	a	557	555
250	4-nitro-N-{[5-({4-[3-(1,3-oksazol-5-yl)anilino]piperidin-1-yl}sulfonyl)tien-2-yl)metyl]-benzamid	5,43	94,3	a	568	566
251	4-nitro-N-[(5-{[4-(2-fenyletyl)-piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]benzamid	7,32	97,9	a	514	512
252	N-({5-[(4-{[3-klor-5-(trifluormetyl)pyridin-2-yl]-amino}piperidin-1-yl)-sulfonyl]-tien-2-yl)metyl)-4-nitrobenzamid	7,29	86,1	a	604	602
253	N-[(5-{[4-([1,1'-bifenyl]-3-ylamino)piperidin-1-yl]-sulfonyl}tien-2-yl)metyl]-4-nitrobenzamid	6	85,2	a	577	575
254	N-[(5-{[4-(3-benzylanilino)-piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]-4-nitrobenzamid	5,9	90,4	a	591	589
255	4-nitro-N-{[5-({4-[3-(morfolin-4-ylsulfonyl)anilino]piperidin-1-yl}sulfonyl)tien-2-yl)metyl]-benzamid	5,95	95,5	a	650	648
256	N-[(5-{[4-(2-aminoanilino)-piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]-3-nitrobenzamid	4,37	75,6	a	516	514

257	3-nitro-N-[(5-{[4-(pyrimidin-2-ylamino)piperidin-1-yl]-sulfonyl}tien-2-yl)metyl]-benzamid	4,24	89,1	a	503	501
258	N-[[5-([4-(3-aminopyridin-2-yl)amino]piperidin-1-yl)-sulfonyl]tien-2-yl)metyl]-3-nitrobenzamid	4,03	80	a	517	515
259	N-([5-([4-(2-nitro-4-[(trifluormetyl)sulfonyl]-anilino]piperidin-1-yl)-sulfonyl]tien-2-yl)metyl)-3-metoksybenzamid	6,66	96,8	a	690	988
259	etyl 5-[[[3-metoksybenzoyl]-amino]metyl]-2-[[4-(3-[(trifluormetyl)sulfonyl]-anilino]piperidin-1-yl)sulfonyl]-tiofen-3-karboksylat	6,66	96,8	a	690	988
260	3-nitro-N-[(5-{[4-(3-fenylpropyl)piperazin-1-yl]-sulfonyl}tien-2-yl)metyl]-benzamid	4,41	99,3	a	529	527
261	3-nitro-N-([5-([4-(4-(trifluormetyl)pyrimidin-2-yl)-amino]piperidin-1-yl)sulfonyl]-tien-2-yl)metyl)benzamid	5,78	99,3	a	571	569
262	N-[(5-{[4-(3-sykloheksyl-4-hidroksyanilino)piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]-3-nitrobenzamid	4,78	81	a	599	597

263	N-({5-[(4-{3-[(butylamino)-sulfonyl]anilino}piperidin-1-yl)-sulfonyl]tien-2-yl)metyl}-3-nitrobenzamid	5,8	99,4	a	636	634
264	N-[(5-{[4-(3-etylanilino)-piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]-3-nitrobenzamid	4,64	97,6	a	529	527
265	3-nitro-N-[(5-{[4-(5,6,7,8-tetrahydronaftalen-1-ylamino)-piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]benzamid	5,13	88,5	a	555	553
266	4-nitro-N-[(5-{[4-(3-propylfenoksy)piperidin-1-yl]-sulfonyl}tien-2-yl)metyl]-benzamid	7,57	75,8	a	544	542
267	N-[(5-{[4-(2,4-difluorbenzoyl)-piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]-3-nitrobenzamid	6,33	97,7	a	550	553

Protokoll nr. 4

Eksempel 268: Fremstilling av N-[(5-{[4-(2,4-difluorbenzoyl)piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]-3-metoksybenzamid **268**

5 {[(3-metoksybenzoyl)amino]metyl}tiofen-2-sulfonylchlorid **268a**

Tittelsulfonylchloridet ble fremstilt ifølge den syntetiske **protokoll nr. 3** (eksempel 177).

Etter flashkromatografi og ved å bruke sykloheksan/etylacetat 1:1 som elueringsmiddel, ble hovedfraksjonene omkrystallisert fra

- 10 metylenklorid/sykloheksan, og dette 17,5 g rent **268a**. ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,79 (t, $J = 4,0$ Hz, 1H), 7,65 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,70-7,35 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,06 (m, 2H), 5,07 (d, $J = 3,8$ Hz, 2H), 3,88 (s, 3H).

N-[(5-{[4-(2,4-difluorbenzoyl)piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]-3-metoksybenzamid, 268

- 268 ble fremstilt ved å bruke den generelle fremgangsmåten som er anvendt for fremstillingen av 2, og kunne isoleres som et fargeløst fast stoff i et utbytte på 98% (62 mg). M/Z APCI: 535 (M+1), 533 (M-1). Analyse HPLC: rt. = 6,22 minutter (metode a).

Eksempel 269: Fremstilling av 2-hydroksy-N-({5-[4-{3-[(trifluormetyl)sulfonyl]anilino}piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl)benzamid 269

10 Diallyl-tiofen-2-ylmetylamin 269a

- En løsning av 2-aminometyl-tiofen (51,4 g, 956 mmol) og *i*-Pr₂NEt (140 g, 1081 mmol) i 1 l metylenklorid ble plassert i en 3 liters kolbe utstyrt med en kjøler og en effektiv magnetisk rører. Allylbromid (115,7 g, 454 mmol) ble tilsatt, og det oppsto en moderat eksoterm reaksjon som nådde kokepunktstemperatur i løpet av 2 timer. Blandingen ble rørt over natten (16 timer), vasket (NaHCO₃ mettet; saltløsning), tørket (magnesiumsulfat) og konsentrert. Den resulterende oljen ble filtrert over silikagel (etylacetat:heksan 1:4). Filtratet ble konsentrert og filtreringen ble gjentatt, noe som ga 70,3 g (80%) av tittel diallylaminet som en brungul olje, ren ved NMR: ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,75 (br. d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 6,98 (br. dd, *J* = 5,1, 2,8 Hz, 1H), 6,94-6,92 (m, 1H), 5,99-5,86 (m, 2H), 5,29-5,18 (m, 4H), 3,85 (s, 2H), 3,16 (dd, *J* = 6,3, 0,9 Hz, 4H).

5-diallylaminometyl-tiofen-2-sulfonylchlorid 269b

- En løsning av det allylbeskyttede tiofenet 269a (6,2 g, 32,1 mmol) i eter ble avkjølt til -70°C ved hjelp av et aceton/tørrisbad. En løsning av *t*-BuLi i pentan (21,38 ml, 1,5 M, 32,1 mmol) ble i løpet av 2 minutter tilsatt, og den indre temperaturen steg øyeblikkelig til -50°C, og blandingen ble oransje. Etter 10 minutter ble SO₂ boblet gjennom løsningen i 2 minutter, noe som førte til en umiddelbar dannelsen av et tykt bunnfall. Reaksjonsblandingen ble hensatt for oppvarming til 0°C og tilsatt en suspensjon av NCS (4,63 g, 32,1 mmol) i 20 ml THF, hvorefter suspensjonen ble purpurrd. Etter 45 minutter ved romtemperatur ble blandingen filtrert gjennom SiO₂ og eluert med etylacetat. Fordamping, fortynning med etylacetat:heksan 1:5 og filtrering over SiO₂, ga 5,0 g (53%) av tittelsulfonylchloridet 269b som en blekbrun olje som ble brukt uten ytterligere rensing.

- 35 *N,N*-diallyl-*N*-({5-[4-{3-[(trifluormetyl)sulfonyl]anilino}piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl)amin 269c

En løsning av 4-(3-trifluormetansulfonyl-fenylamino)piperidin (731 mg, 2,37 mmol) og Et₃N (0,5 ml, 3,58 mmol) i 20 ml metylenklorid ble behandlet med diallylaminosulfonylkloridet **269b** ved 23°C. Det dannet seg et bunnfall i løpet av 5 minutter, og blandingen ble rørt over natten (selv om den var fullstendig i løpet av noen minutter). Fortynning med 50 ml metylenklorid og vasking med vann og saltløsning og en påfølgende tørking på magnesiumsulfat og fordamping, ga et råprodukt som ble filtrert over silikagel (etylacetat:sykloheksan 1:1), og dette ga 1,15 g (86%) av tittel bisallylaminet, som ble brukt i neste trinn uten ytterligere rensing.

10 2-hydroksy-N-({5-[(4-{3-[(trifluormetyl)sulfonyl]anilino}piperidin-1-yl)sulfonyl]tien-2-yl}metyl)benzamid **269**

En løsning av bisallylaminet **269c** (1,15 g, 2,04 mmol), N,N'-dimetylbarbitursyre (NDMBA, 637 mg, 4,08 mmol) og Pd(PPh₃)₄ (110 mg, 0,096 mmol) i 20 ml metylenklorid ble avgasset ved gjennombobling med argon i 10 minutter.

15 Reaksjonsblandingen ble rørt ved 23°C over weekenden (3 dager), konsentrert, fortynnet med 12 ml DMF og så behandlet med salisytsyre (290 mg, 3,10 mmol), 1-hydroksybenzotriazol (HOBt, 283 mg, 2,10 mmol) og N-etyl-N'-(3-dimetylaminopropyl)-karbodiimid (EDC, 402 mg, 2,10 mmol) i 24 timer ved 23°C. Fortynning med etylacetat, vasking med vann og NaHCO₃ mettet saltløsning og

20 påfølgende tørking med magnesiumsulfat og fordamping, ga det urene 3-hydroksybenzamidet. Rensing ved revers-fase preparativ HPLC (C8, H₂O:CH₃CN 60:40 → 0:100 i løpet av 40 minutter, r.t. = 23 minutter), og frysetørking, ga 466 mg (38% fra **269c**) av tittel 3-hydroksybenzamidet som et hvitt pulver. ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 12,1 (s, 1H), 9,48 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 7,86 (dd, *J* = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 7,45 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,41 (dd, *J* = 8,9, 1,5 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 7,18-7,10 (m, 3H), 6,93 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,91 (td, *J* = 8,1, 1,1 Hz, 1H), 6,52 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,73 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 3,57-3,47 (br. d, *J* = 12,1 Hz, 2H), 3,52-3,35 (br. m, 1H), 2,62 (t, *J* = 10,4 Hz, 2H), 2,07 (s, 1,2H, residual CH₃CN), 2,02-1,92 (br. d, *J* = 10,4 Hz, 2H), 1,47 (qd, *J* ≈ 11,2, 3,6 Hz, 2H). ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 167,52 (s, C=O), 158,36 (s), 148,98 (s), 147,85 (s), 132,83 (d), 132,74 (s), 131,47 (d), 130,00 (d), 128,98 (s), 127,09 (d), 125,52 (d), 124,83 (s), 118,92 (q, residual CH₃CN), 118,34 (q, *J* = 326 Hz, CF₃), 117,75 (d), 116,24 (d), 115,23 (d), 114,19 (q), 111,33 (d), 45,93 (d), 43,66 (t), 36,66 (t), 29,18 (t), 0,00 (s, residual CH₃CN). M/Z APCI: 604 (M+1), 602 (M-1). Analyse HPLC:

35 R.t = 6,60 minutter (metode a). C₂₄H₂₄F₃N₃O₆S₃ · 0,3 CH₃CN · 1,0 H₂O. Beregnet: C: 47,53%, H: 4,36%, N: 7,44%. Funnet: C: 47,41%, H: 4,09%, N: 7,49%.

I denne protokollen kan salisytsyre erstattes med andre karboksylsyrer, som innbefatter (men ikke som er begrenset til): 4-klorbenzoesyre, 4-nitrobenzoesyre, 3-

nitrobenzosyre, 3-metoksybenzosyre, 5-nitro-1H-pyrazol-3-karboksylsyre, 2-hydroksynikotinsyre, 2-merkaptonikotinsyre, 3,4-dihydroksybenzosyre og 2-pikolinsyre.

- 5 De følgende forbindelser ble fremstilt ved hjelp av de generelle fremgangsmåter som er beskrevet i de foregående eksempler.

Den følgende tabell gir HPLC-data og massespektroskopidata for de angitte eksempler.

Eksempel	Navn	Rt HPLC	Renhet	Gradient HPLC	Masse M+1	Masse M
270	N-[(5-{[4-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-yl)piperidin-1-yl]sulfonyl} tien-2-yl)metyl]-3-metoksybenzamid	5,55	91,6	a	512	510
271	N-[(5-{[4-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-yl)piperidin-1-yl]sulfonyl} tien-2-yl)metyl]-2-hydroksybenzamid	5,6	89,4	a	498	496
272	N-{[5-({4-[4-(1,3-dithiolan-2-yl)-anilino]piperidin-1-yl} sulfonyl)-tien-2-yl]metyl}-3-nitrobenzamid	5,74	88,1	a	605	603
273	3-metoksy-N-[(5-{[4-(3-metoksyanilino)piperidin-1-yl]-sulfonyl} tien-2-yl)metyl]-benzamid	4,58	88,6	a	516	514
274	3-metoksy-N-{[5-({4-[3-	6,5	97,5	a	554	552

	(trifluormetyl)anilino]piperidin-1- yl}sulfonyl)tien-2- yl]metyl}-benzamid					
275	N-{{5-({4-[3- (dimetylamino)- anilino]piperidin-1- yl}sulfonyl)-tien-2- yl]metyl}-3- metoksybenzamid	4,4	83,1	a	530	528
276	3-metoksy-N-[(5- {[4-(3- propylanilino)piperid in-1-yl]- sulfonyl}tien-2- yl)metyl]-benzamid	5,29	92,3	a	528	526
277	3-metoksy-N-{{5- ({4-[3- (metylsulfonyl)anilin o]piperidin-1- yl}sulfonyl)tien-2- yl]metyl}-benzamid	5,59	95,7	a	564	562
278	3-metoksy-N-{{5- ({4-[3- (metylsulfanyl)anilin o]piperidin-1- yl}sulfonyl)tien-2- yl]metyl}-benzamid	5,5	97	a	532	530
279	N-{{5-({4-[3- (aminosulfonyl)- anilino]piperidin-1- yl}sulfonyl)-tien-2- yl]metyl}-3- metoksybenzamid	5,2	93,8	a	565	563
280	metyl 3-({1-[(5-{{(3- metoksybenzoyl)ami no]-metyl}tien-2-	5,76	96,8	a	544	542

	yl)sulfonyl]- piperidin-4- yl}amino)benzoat					
281	N-{{5-({4-[3- (aminokarbonyl)- anilino]piperidin-1- yl}sulfonyl)-tien-2- yl)metyl}-3- metoksybenzamid	4,08	95,4	a	529	527
282	3-metoksy-N-[(5- {[4-(2- metoksyanilino)piper idin-1-yl]- sulfonyl}tien-2- yl)metyl]-benzamid	4,58	90,2	a	516	514
283	N-({5-[(4-{3- nitroanilino}- piperidin-1- yl)sulfonyl]tien-2- yl)metyl}-3- metoksybenzamid	6,44	89,3	a	531	529

284	3-metoksy-N-{{5- (4-[2- (trifluormetyl)anilino]piperidin-1- yl)sulfonyl}tien-2- yl)metyl}-benzamid	7,15	96,9	a	554	552
285	N-{{5-{{4-2- nitroanilino}- piperidin-1- yl)sulfonyl}tien-2- yl)metyl}-3- metoksybenzamid	6,59	95,2	a	531	529
286	N-{{5-{{4-4- (aminokarbonyl)- anilino]piperidin-1- yl)sulfonyl}-tien-2- yl)metyl}-3- metoksybenzamid	4,57	95,2	a	529	0
287	N-{{5-{{4-4-(1,3- ditiolan-2-yl)- anilino]piperidin-1- yl)sulfonyl}-tien-2- yl)metyl}-3- metoksybenzamid	5,64	96,6	a	599	597
288	N-[[5-{{4-(3- kloranilino)- piperidin-1- yl)sulfonyl}tien-2- yl)metyl]-3- metoksybenzamid	6,57	97,7	a	520	518
289	N-[[5-{{4-(4- kloranilino)- piperidin-1- yl)sulfonyl}tien-2- yl)metyl]-3- metoksybenzamid	6,86	100	a	520	518

290	3-metoksy-N-({5- [(4-{4- [(trifluormetyl)sulfo nyl]anilino}- piperidin-1- yl)sulfonyl]tien-2- yl}metyl)benzamid	6,88	98	a	618	616
291	N-({5-[(4-{3- [amino(imino)- metyl]anilino}piperi din-1-yl)- sulfonyl]tien-2- yl}metyl)-3- metoksybenzamid	4,18	91,3	a	528	526
292	N-({5-[(4-{3-[(2- hydroksyetyl)- sulfonyl]anilino}pip eridin-1-yl)- sulfonyl]tien-2- yl}metyl)-3- metoksybenzamid	5,11	92,2	a	594	592
293	3-metoksy-N-({5- [(4-{3- [(trifluormetyl)sulfo nyl]anilino}- piperidin-1- yl)sulfonyl]tien-2- yl}metyl)benzamid	6,55	88,1	a	618	616
294	N-({5-[(4- anilinopiperidin-1- yl)-sulfonyl]tien-2- yl}metyl)-3- metoksybenzamid	4,52	88,5	a	486	484
295	3-metoksy-N-({5- [(4-{3- [(trifluormetyl)sulfan yl]anilino}-	6,54	92,9	a	586	584

	piperidin-1-yl)sulfonyl]tien-2-yl)metyl)benzamid					
296	N-[(5-{[4-(4-hidroksyanilino)-piperidin-1-yl)sulfonyl]tien-2-yl)metyl]-3-metoksybenzamid	3,98	88	a	502	500
297	3-nitro-N-({5-[(4-{3-[(trifluormetyl)sulfan yl]anilino}-piperidin-1-yl)sulfonyl]tien-2-yl)metyl)benzamid	7,23	88	a	601	599
298	4-nitro-N-({5-[(4-{3-[(trifluormetyl)sulfan yl]anilino}-piperidin-1-yl)sulfonyl]tien-2-yl)metyl)benzamid	7,28	90,4	a	601	599
299	N-[(5-{[4-(2-hidroksyanilino)-piperidin-1-yl)sulfonyl]tien-2-yl)metyl]-3-metoksybenzamid	4,12	89,8	a	502	500
300	3-metoksy-N-[(5-{[4-(pyrimidin-2-ylamino)piperidin-1-yl]-sulfonyl]tien-2-yl)metyl]-benzamid	4,15	92,7	a	488	486
301	N-{[5-({4-[(3-aminopyridin-2-yl)amino]piperidin-1-yl}-sulfonyl)tien-2-yl)metyl]-3-	3,96	93,1	a	502	500

	metoksybenzamid					
302	N-[(5-{[4-({3-nitropyridin-2-yl}amino)piperidin-1-yl]-sulfonyl}tien-2-yl)metyl]-3-metoksybenzamid	6,22	100	a	532	530
303	N-{[5-({4-[(2,2-dioksido-1,3-dihydro-2-benzotien-5-yl)-amino]piperidin-1-yl}sulfonyl)-tien-2-yl)metyl]-3-metoksybenzamid	5,04	98,5	a	576	574
304	N-[(5-{[4-(2,3-dihydro-1H-inden-5-ylamino)piperidin-1-yl]-sulfonyl}tien-2-yl)metyl]-3-metoksybenzamid	4,81	97,1	a	526	524
305	3-metoksy-N-[(5-{[4-(2-propylamino)piperidin-1-yl]-sulfonyl}tien-2-yl)metyl]-benzamid	5,99	99	a	528	526
306	3-metoksy-N-[(5-{[4-(4-propylamino)piperidin-1-yl]-sulfonyl}tien-2-yl)metyl]-benzamid	5,15	97,9	a	528	526
307	N-[(5-{[4-(3-tert-butylanilino)-piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-	5,41	98,9	a	542	540

	yl)metyl]-3-metoksybenzamid					
308	N-({5-[(4-{[3-klor-5-(trifluormetyl)pyridin-2-yl]-amino}piperidin-1-yl)sulfonyl]-tien-2-yl)metyl)-3-metoksybenzamid	7,23	96,1	a	589	587
309	3-metoksy-N-{[5-({4-[3-(1,3-oksazol-5-yl)anilino]piperidin-1-yl)sulfonyl]tien-2-yl)metyl}-benzamid	5,25	94,9	a	553	551
310	N-[(5-{[4-([1,1'-bifenyl])-3-ylamino]piperidin-1-yl]-sulfonyl}tien-2-yl)metyl]-3-metoksybenzamid	5,82	97,1	a	562	560
311	3-metoksy-N-[(5-{[4-(3-propylfenoksy)piperidin-1-yl]-sulfonyl}tien-2-yl)metyl]-benzamid	7,55	78,7	a	529	527
312	3-metoksy-N-{[5-({4-[3-(morfolin-4-yl)sulfonyl]anilino]-piperidin-1-yl)sulfonyl]tien-2-yl)metyl}benzamid	5,85	96,9	a	635	633
313	3-metoksy-N-[(5-{[4-(2-fenyletyl)piperidin-	7,2	98,3	a	499	497

	1-yl]-sulfonyl} tien-2-yl)metyl]-benzamid					
314	N-[(5-{[4-(3-benzylanilino)-piperidin-1-yl]sulfonyl} tien-2-yl)metyl]-3-metoksybenzamid	5,77	97,6	a	576	574
315	3-metoksy-N-[(5-{[4-(3-fenylpropyl)piperazin-1-yl]-sulfonyl} tien-2-yl)metyl]-benzamid	4,33	99,7	a	514	512
316	3-metoksy-N-({5-[(4-{4-[(trifluormetyl)pyrimidin-2-yl]-amino}-piperidin-1-yl)sulfonyl]-tien-2-yl}metyl)benzamid	5,69	100	a	556	554
317	N-[(5-{[4-(3-sykloheksyl-4-hydroksyanilino)piperidin-1-yl]sulfonyl} tien-2-yl)metyl]-3-metoksybenzamid	4,76	91,7	a	584	582
318	N-({5-[(4-{3-[(butylamino)-sulfonyl]anilino}piperidin-1-yl)-sulfonyl] tien-2-yl}metyl)-3-metoksybenzamid	5,77	99,3	a	621	619

319	N-[(5-{[4-(3-etylanilino)-piperidin-1-yl]sulfonyl} tien-2-yl)metyl]-3-metoksybenzamid	4,54	94,4	a	514	512
320	3-metoksy-N-[(5-{[4-(5,6,7,8-tetrahydronaftalen-1-ylamino)-piperidin-1-yl]sulfonyl} tien-2-yl)metyl]benzamid	5,02	88,2	a	540	538
321	N-[(5-{[4-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-yl)piperidin-1-yl]sulfonyl} tien-2-yl)metyl]-5-nitro-1H-pyrazol-3-karboksamid	5,12	96,2	a	517	515
322	N-[(5-{[4-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-yl)piperidin-1-yl]sulfonyl} tien-2-yl)metyl]-2-okso-1,2-dihydropyridin-3-karboksamid	4,15	93	a	499	497
323	N-[(5-{[4-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-yl)piperidin-1-yl]sulfonyl} tien-2-yl)metyl]-2-tiokso-1,2-dihydropyridin-3-karboksamid	4,43	85,8	a	515	513
324	N-[(5-{[4-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-yl)piperidin-1-yl]sulfonyl} tien-2-	4,62	89,1	a	514	512

	yl)metyl]-3,4-dihidroksybenzamid					
325	N-[(5-{[4-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-yl)piperidin-1-yl)sulfonyl}tien-2-yl)metyl]-pyridin-2-karboksamid	5,22	98,9	a	483	481

Eksempel 326: Fremstilling av N-[(5-{[4-(heksyloksy)piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]-3-metoksybenzamid 326

N,N-diallyl-N-[(5-{[4-(heksyloksy)piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]amin 326a

- 5 En løsning av 4-hydroksy-piperidin (190 mg, 1,88 mmol) og DIEA (0,87 ml, 5,13 mmol) i 10 ml metylenklorid ble tilsatt en løsning av 5-([1-(4-klor-fenyl)-metanoyl]-amino)-metyl)-tieren-2-sulfonylchlorid **1b** (500 mg, 1,71 mmol) i varm DCE. Reaksjonsblandingen ble rørt i 4 timer. 100 ml etylacetat ble tilsatt og overskuddet av aminer ble fjernet ved ekstraksjon med 1 N HCl.
- 10 Sulfonamidmellomproduktet ble brukt uten ytterligere rensing, hvor 300 mg (0,84 mmol) ble løst i tørr DMF under argon. NaOH (60 mg, 50% i parafinolje, 1,01 mmol) ble tilsatt som et fast stoff. Fargen på reaksjonsblandingen ble oransje. Reaksjonsblandingen ble rørt i 15 minutter inntil all gassutvikling var stoppet opp. Jodheksan (356 mg, 1,68 mmol) løst i 1 ml DMF ble tilsatt den ovennevnte
- 15 løsningen, og reaksjonsblandingen ble holdt på 70°C over natten. DMF ble fordampet til tørrhet, og råproduktet ble løst i metylenklorid. Det organiske laget ble vasket to ganger med vann, tørket over magnesiumsulfat og fordampet til tørrhet. Råproduktet ble renset på silikagel ved å bruke sykloheksan/etylacetat 3:1 som elueringsmiddel, og dette ga 210 mg (59%) rent **326a** som en fargeløs olje.

20 **N-[(5-{[4-(heksyloksy)piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]-3-metoksybenzamid 326**

- En løsning av **326a** (134 mg, 0,3 mmol), 1,3 dimetylbarbitursyre (94 mg, 0,6 mmol) og tetrakis(trifenylfosfin)palladium (12 mg, 0,01 mmol) ble rørt under argon i 3 ml metylenklorid. Reaksjonsutviklingen ble etterfulgt av HPLC inntil alt
- 25 utgangsmateriale var borte. Råproduktet ble fordampet til tørrhet og løst i tørr THF. Denne løsningen ble tilsatt DIEA (23 µl, 1,5 mmol) og 3-anisoylchlorid (51 mg, 0,3 mmol). Reaksjonsblandingen ble så rørt i 3 timer, etylacetat ble tilsatt og det organiske laget ble ekstrahert med NaHCO₃, mettet HCl (0,1 N) og saltløsning. Den tørre løsningen ble fordampet og renset ved flashkromatografi på silikagel ved
- 30 å bruke sykloheksan/etylacetat 7:3 som elueringsmiddel. **326** ble oppnådd som en olje (54 mg, 37%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,43-7,25 (m, 4H), 7,15-7,05 (m, 2H), 6,60 (m, 1H), 4,83 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,35 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 3,35-3,23 (m, 3H), 2,95 (m, 2H), 1,94 (m, 2H), 1,86 (m, 2H), 1,70-1,50 (m, 5H), 1,30-1,20 (m, 8H), 0,87 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H), M/Z APCI: 495,2 (M+1).

35 **Eksempel 327: Fremstilling av N-({5-[4-heptanoylpiperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl)-3-metoksybenzamid 327**

Metyl 1-({5-[(diallylamino)metyl]tien-2-yl}sulfonyl)piperidin-4-karboksylat 327a

5-diallylaminometyl-tiofen-2-sulfonylchlorid **229b** (270 mg, 1,88 mmol) og DIEA (0,88 ml, 5,13 mmol) ble løst i 10 ml kloroform. Denne løsningen ble tilsatt metylisonipectoat (269 mg, 1,88 mmol) i 1 ml kloroform. Reaksjonsblandingen ble så rørt i 3 timer, fortynnet med metylenklorid og ekstrahert med HCl (0,1 N),
 5 NaHCO₃ mettet og saltløsning. Det organiske laget ble tørket over magnesiumsulfat og fordampet til tørrhet. Råproduktet ble rensset ved flashkromatografi på silikagel ved å bruke sykloheksan/etylacetat 1:1 som elueringsmiddel, og dette ga 440 mg (65%) av **327a** som en fargeløs olje: ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,30 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 6,83 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 5,78 (m, 2H), 5,18
 10 (m, 4H), 3,70 (s, 2H), 3,52 (m, 6H), 3,07 (m, 4H), 2,50 (m, 2H), 2,25 (m, 1H), 1,93 (m, 2H), 1,84 (m, 2H). M/Z APCI: 399,2 (M+1).

1-({5-[(diallylamino)metyl]tien-2-yl}sulfonyl)-*N*-metoksy-*N*-metylpiperidin-4-karboksamid **327b**

327a (390 mg, 1 mmol) og N,O-dimetylhydroksylamin (148 mg, 1,52 mmol) ble
 15 rørt ved -20°C i vandig THF, mens isopropylmagnesiumklorid i THF (2 M, 1,65 ml, 3,23 mmol) langsomt ble tilsatt. Reaksjonsblandingen ble hensatt for oppvarming til romtemperatur i løpet av 30 minutter fulgt av en ytterligere røring ved romtemperatur i 30 minutter. Reaksjonen ble stoppet med ammoniumkloridløsning (20%). Det vandige laget ble ekstrahert med t-
 20 butylmetyleter, og de samlede organiske lagene ble vasket med saltløsning, tørket over magnesiumsulfat og fordampet til tørrhet. Råproduktet ble rensset ved flashkromatografi på silikagel ved å bruke sykloheksan/etylacetat 1:1 som elueringsmiddel. **327b** (380 mg, 90%) ble oppnådd som et fargeløst fast stoff: ¹H
 NMR (DMSO *d*₆) δ 7,53 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 5,89 (m,
 25 2H), 5,24 (m, 4H), 3,86 (s, 2H), 3,62 (m, 5H), 3,15 (m, 7H), 2,74 (m, 2H), 2,50 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,63 (m, 2H). M/Z APCI: 428,1 (M+1).

1-[1-({5-[(diallylamino)metyl]tien-2-yl}sulfonyl)piperidin-4-yl]heptan-1-on **327c**

327b (376 mg, 0,88 mmol) ble løst i vannfri THF og avkjølt til -20°C. Denne
 løsningen ble dråpevis ved -20°C tilsatt heksyllitium (2 M i heksan) (2,46 ml, 6,2
 30 mmol). Reaksjonsblandingen ble hensatt for oppvarming til romtemperatur i løpet av 3 timer og så helt over i 100 ml HCl/etanol (5%). Den vandige fasen ble ekstrahert med metylenklorid, og de samlede organiske lagene ble vasket med 2 N NaOH og saltløsning, tørket over magnesiumsulfat og fordampet til tørrhet. Råproduktet ble rensset ved flashkromatografi på silikagel ved å bruke
 35 sykloheksan/etylacetat 4:1 som elueringsmiddel, og dette ga 186 mg (47%) av **327c** som en brun olje: ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,40 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 5,95 (m, 2H), 5,50 (m, 4H), 4,32 (s, 2H), 3,70-3,50 (m, 6H), 2,50 (m, 2H),

2,32 (m, 3H), 1,85 (m, 2H), 1,68 (m, 2H), 1,46 (m, 2H), 1,30-1,12 (m, 6H), 0,80 (t, $J = 6,6$ Hz, 3H), M/Z APCI: 453,2 (M+1).

N-({5-[(4-heptanoyl)piperidin-1-yl)sulfonyl]tien-2-yl}metyl)-3-metoksybenzamid
327

- 5 En løsning av **327c** (100 mg, 0,22 mmol), 1,3-dimetylbarbitursyre (69 mg, 0,44 mmol) og tetrakis(trifenylfosfin)palladium (12 mg, 0,01 mmol) ble rørt i 3 ml metylenklorid over natten. Avbeskyttelsen ble fulgt av TLC. Etter fullstendig avspalting av de beskyttende grupper ble løsemiddelet fordampet til tørrhet. Råproduktet ble så løst i THF, tilsatt DIEA (76 μ l, 0,33 mmol) fulgt av en langsom
- 10 tilsetning av 3-anisoylchlorid (38 mg, 0,22 mmol) i THF. Reaksjonsblandingen ble rørt i 3 timer, fortynnet med etylacetat og ekstrahert med NaHCO₃ og saltløsning. De organiske lagene ble tørket over natriumsulfat og fordampet til tørrhet. Råproduktblandingen ble renset ved flashkromatografi på silikagel ved å bruke sykloheksan/etylacetat 1:1 som elueringsmiddel, og dette ga 30 mg (50%) av **327**
- 15 som en fargeløs olje: ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,40-7,10 (m, 3H), 6,95 (m, 2H), 6,45 (m, 1H), 4,70 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,74 (s, 2H), 3,58 (m, 2H), 2,40 (m, 2H), 2,27 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,19 (m, 1H), 1,77 (m, 2H), 1,64 (m, 2H), 1,13 (m, 8H), 0,74 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H), M/Z APCI: 506,3 (M+1).

Eksempel 328: Fremstilling av 4-klor-*N*-[(5-{[4-(3-propylanilino)piperidin-1-yl]sulfonyl}-2-furyl)metyl]benzamid **328**

4-klor-*N*-2-furylmetyl-benzamid 328a

- En løsning av 4-klorbenzoylchlorid (3,2 g, 18,5 mmol) i 50 ml tørr metylenklorid ble i løpet av 30 minutter tilsatt en rørt løsning av 2-furfurylamin (2 g, 20,6 mmol) og ¹Pr₂NEt (7 ml, 41 mol) i 200 ml metylenklorid ved 0°C. Reaksjonsblandingen
- 25 ble hensatt for oppvarming til romtemperatur i løpet av 3 timer. Den ble så fortynnet med 200 ml metylenklorid, vasket to ganger med vandig HCl (1 N) og tørket over magnesiumsulfat. Fordampning av løsemiddelet ga 4 g (83%) av tittelbenzamidet som et hvitt fast stoff: ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9,05 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 7,89 (t, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,57 (m, 1H), 7,53 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,40 (dd, $J = 3,7, 1,1$ Hz, 1H), 6,28 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 4,46 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H). M/Z APCI: 236,6 (M+1), 234,8 (M-1).
- 30

5-([1-(4-klorfenyl)metanoyl]amino)metyl]furan-2-sulfonylchlorid 328b

- Klorsulfonsyre (494 mg, 4,24 mmol) i 10 ml metylenklorid ble dråpevis tilsatt en løsning av **9a** (500 mg, 2,12 mmol) i 20 ml metylenklorid ved
- 35 -80°C. Blandingen ble hensatt for oppvarming til romtemperatur i løpet av 5 timer. Overskuddet av sulfonsyre ble eliminert med is og NaHCO₃. 1,62 ml (40% vandig

- løsning, 2,52 mmol) tetrabutylammoniumhydroksid ble tilsatt, og det dannede saltet ble ekstrahert med DCM. Det organiske laget ble tørket over magnesiumsulfat, filtrert og fordampet til tørrhet. Det ble isolert en rød olje (1,11 g) i et utbytte på 94%, og denne ble brukt i det følgende trinn uten ytterligere rensing.

- Det intermediære sulfonsyre tetrabutylammoniumsaltet (1,16, 1,97 mmol) ble løst i 20 ml DCM og renset med argon. Trifosgen (410 mg, 1,38 mmol) ble tilsatt som et fast stoff fulgt av en tilsetning av en løsning av 60 µl DMF i 2 ml DCM. Reaksjonsblandingen ble rørt under argon i 3 timer ved romtemperatur.
- 10 Løsemiddelet ble fjernet under redusert trykk, og den urene resterende oljen ble renset ved flashkromatografi ved å bruke PE/etylacetat 2:1 som elueringsmiddel. Hovedfraksjonene ga 450 mg (69%) av tittelsulfonylkloridet **328b**. ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,57 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,27 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,09 (d, $J = 3,4$ Hz, 1H), 6,43 (t, b, 1H), 6,40 (d, $J = 3,4$ Hz, 1H), 4,57 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H).

- 15 4-klor-N-[(5-{[4-(3-propylanilino)piperidin-1-yl]sulfonyl}-2-furyl)metyl]benzamid **328**

328 ble syntetisert ifølge den protokollen som er angitt for syntesen av **2**. Isolert utbytt: 21 mg (82%). Analyse HPLC: R.t = 5,34 minutter (metode a). M/Z APCI: 516,2 (M+1), 514,1 (m-1).

- 20 De følgende forbindelser ble fremstilt ved hjelp av de generelle fremgangsmåter som er beskrevet i foregående eksempler.

Den følgende tabell gir HPLC-data og massespektroskopidata for de angitte eksempler.

Eksempel	Navn	Rt HPLC	Renhet	Gradient HPLC	Masse M+1	Masse M
329	4-klor-N-[(5-{[4-(3-kloranilino)-piperidin-1-yl]sulfonyl}-2-furyl)metyl]benzamid	6,41	97,8	a	508	506
330	4-klor-N-[(5-{[4-(3-metoksyanilino)piperidin-1-yl]-sulfonyl}-2-furyl)metyl]-	4,86	92	a	504	502

	benzamid					
331	4-klor-N-{{5-({4-[3-(trifluormetyl)anilino]piperidin-1-yl}sulfonyl)-2-furyl]metyl}-benzamid	6,73	96,8	a	542	540
332	4-klor-N-{{5-({4-[3-(dimetylamino)anilino]piperidin-1-yl}sulfonyl)-2-furyl]metyl}-benzamid	4,29	93,6	a	517	515
333	4-klor-N-{{5-({4-[3-(metylsulfonyl)anilino]piperidin-1-yl}sulfonyl)-2-furyl]metyl}-benzamid	5,42	98	a	552	550
334	4-klor-N-{{5-({4-[3-(metylsulfanyl)anilino]piperidin-1-yl}sulfonyl)-2-furyl]metyl}-benzamid	5,46	96	a	520	518
335	N-{{5-({4-[3-(aminosulfonyl)-anilino]piperidin-1-yl}sulfonyl)-2-furyl]metyl}-4-klorbenzamid	5,08	94	a	553	551
336	metyl 3-({1-[(5-{{4-klorbenzoyl}amino}metyl)-2-furyl)sulfonyl]piperidin-4-yl}-	5,64	98	a	532	530

	amino)benzoat					
337	3-({1-[(5-{[(4-klorbenzoyl)-amino]metyl})-2-furyl)sulfonyl]-piperidin-4-yl}amino)benzamid	4,3	97,1	a	517	515
338	4-klor-N-({5-[(4-{3-nitroanilino}piperidin-1-yl)sulfonyl]-2-furyl)metyl)-benzamid	6,22	87,4	a	519	517
339	4-klor-N-[(5-{[4-(2-metoksyanilino)piperidin-1-yl]-sulfonyl}-2-furyl)metyl)-benzamid	4,56	98,4	a	504	502
340	4-klor-N-({5-({4-[2-(trifluormetyl)anilino]piperidin-1-yl}sulfonyl)-2-furyl)metyl)-benzamid	6,86	97,6	a	542	540
341	4-klor-N-({5-[(4-{2-nitroanilino}piperidin-1-yl)sulfonyl]-2-furyl)metyl)-benzamid	6,29	97,9	a	519	517
342	4-klor-N-[(5-{[4-(4-kloranilino)-piperidin-1-yl]-sulfonyl}-2-furyl)metyl]benzamid	5,88	98,1		508	506
343	4-klor-N-({5-({4-[4-(trifluormetyl)anilino	6,73	96,9		542	540

	]piperidin-1-yl)sulfonyl)-2-furyl)metyl}-benzamid					
344	4-klor-N-({5-[(4-{4-[(trifluormetyl)sulfonyl]-anilino}piperidin-1-yl)sulfonyl]-2-furyl)metyl}benzamid	6,57	99,1		606	604
345	N-{{5-[(4-{4-(aminokarbonyl)-anilino}piperidin-1-yl)sulfonyl]-2-furyl)metyl}-4-klorbenzamid	4,61	94,3		517	515
346	4-klor-N-{{5-[(4-{4-(1,3-ditiolan-2-yl)anilino}piperidin-1-yl)sulfonyl]-2-furyl)metyl}-benzamid	5,55	96,7		578	576
347	N-({5-[(4-{3-[amino(imino)-metyl]anilino}piperidin-1-yl)-sulfonyl]-2-furyl)metyl}-4-klorbenzamid	4,07	94,5		516	514
348	4-klor-N-({5-[(4-{3-[(trifluormetyl)sulfonyl]-anilino}piperidin-1-yl)sulfonyl]-2-furyl)metyl}benzamid	6,77	94,7	a	606	604

349	N-({5-[(4-anilinopiperidin-1-yl)-sulfonyl]-2-furyl}metyl)-benzamid	4,52	93,8		474	472
350	4-klor-N-({5-[(4-{3-[(trifluormetyl)sulfanyl]anilino}-piperidin-1-yl)sulfonyl]-2-furyl}metyl)benzamid	7,12	97	a	574	572

Eksempel 351: Fremstilling av 4-klor-N-({5-[(3-{3-[(trifluormetyl)sulfonyl]-anilino}pyrrolidin-1-yl)sulfonyl]tien-2-yl}metyl)benzamid **351**

4-klor-N-[(5-{[(3R)-3-hydroksypyrrolidin-1-yl)sulfonyl]tien-2-yl}metyl)benzamid **351a**

5

En suspensjon av R-3-pyrrolidinolhydroklorid (530 mg, 4,29 mmol) og DIEA (0,75 ml, 14,3 mmol) i metylenklorid/DMF 1:1 ble tilsatt en løsning av 5-({[1-(4-klorfenyl)metanoyl]amino}metyl)tiofen-2-sulfonylchlorid **1b** (1,0 g, 2,86 mmol). Ved slutten av tilsetningen var suspensjonen gått over til en løsning. Denne ble rørt over natten. 100 ml etylacetat ble tilsatt, og overskuddet av amin ble ekstrahert med 1 N HCl fulgt av vasking med saltløsning. De organiske lagene ble tørket over magnesiumsulfat og fordampet til tørrhet, noe som ga **351a** (1,14 g, 99,9%) som et fargeløst skum: ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 9,34 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 7,89 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,49 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,13 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 4,95 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H), 4,65 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 4,16 (m, 1H), 3,40-3,20 (m, 5H), 3,00 (m, 1H), 3,35-3,23 (m, 3H), 1,80-1,60 (m, 2H), M/Z APCI: 401,2 (M+1), 398,9 (M-1).

10

15

4-klor-N-({5-[(3-oksopyrrolidin-1-yl)sulfonyl]tien-2-yl}metyl)benzamid **351b**

20

Ved -80°C ble oksalyklorid (36 mg, 0,28 mmol) løst i tørr metylenklorid samtidig som DMSO (50 µl, 0,6 mmol) langsam ble tilsatt. Løsningen ble så rørt under argon i 15 minutter. **351a** (100 mg, 0,25 mmol) ble løst i 2 ml metylenklorid, og denne løsningen ble dråpevis tilsatt den ovennevnte reaksjonsblandingen ved -80°C. Reaksjonsblandingen ble så rørt i 15 minutter ved lav temperatur før DIEA (0,21 ml, 1,25 mmol) ble tilsatt. Reaksjonsblandingen ble rørt ved -80°C i 30 minutter og

så hensatt for oppvarming til romtemperatur i løpet av 2 timer. Et hvitt fast stoff dannet seg, og reaksjonen ble stoppet med vann og produktet ekstrahert med flere gangers tilsetning av metylenklorid. De samlede organiske lag ble tørket over

5 flashkromatografi på silikagel ved å bruke etylacetat/sykloheksan 2:1 som elueringsmiddel. **351b** (80 mg, 80%) ble oppnådd som et fargeløst fast stoff: ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,72 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,46 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,08 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), 6,59 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 4,80 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,58 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 3,50 (s, 3H), 2,54 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 3,35-3,23 (m, 3H), 2,95 (m, 2H), 1,94 (m, 2H), 1,86 (m, 2H), 1,70-1,50 (m, 5H), 1,30-1,20 (m, 8H), 0,87 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H), M/Z APCI: 399,0 ($M+1$), 397,2 ($M-1$).

4-klor-*N*-({5-[(3-{3-[(trifluormetyl)sulfonyl]anilino}pyrrolidin-1-yl)sulfonyl]tien-2-yl}metyl)benzamid **351**

15 **351b** ble fremstilt ved hjelp av protokoll 1 eksempel 110, og ble isolert som et fargeløst fast stoff i et utbytte på 84% (15 mg). M/Z APCI: 609 ($M+1$), 607 ($M-1$).

Eksempel 352: Fremstilling av 4-klor-*N*-({5-[(4-{3-[(trifluormetyl)sulfonyl]anilino}azepan-1-yl)sulfonyl]tien-2-yl}metyl)benzamid **352**

20 **352** ble fremstilt ifølge protokoll 1 eksempel 110, og ble isolert som et fargeløst fast stoff i et utbytte på 47% (12 mg). M/Z APCI: 637 ($M+1$), 639 ($M-1$).

Eksempel 353: Fremstilling av et farmasøytisk preparat

De følgende preparateksempler illustrerer representative farmasøytiske preparater og sammensetninger ifølge foreliggende oppfinnelse, uten at oppfinnelsen som sådan er begrenset til disse.

25 Preparat 1 - Tabletter

En sulfonamidforbindelse med formel I ble blandet som et tørt pulver med et tørt gelatinbindemiddel i et omtrentlig vektforhold på 1:2. En mindre mengde magnesiumstearat ble tilsatt som smøremiddel. Blandingen ble opparbeidet til 240-270 mg tabletter (80-90 mg av aktiv sulfonamidforbindelse pr tablett) i en

30 tablettpresse.

Preparat 2 - Kapsler

En sulfonamidforbindelse med formel I ble blandet som et tørt pulver med et stivelsesfortynningsmiddel i et omtrentlig 1:1 vektforhold. Blandingen ble fylt i 250 mg kapsler (125 mg aktiv sulfonamidforbindelse i hver kapsel).

Preparat 3 - Væske

En sulfonamidforbindelse med formel I (1250 mg), sukrose (1,75 g) og xantangummi (4 mg) ble blandet og ført gjennom en nr. 10 mesh U.S. sikt, og så blandet med en på forhånd fremstilt løsning av mikrokrySTALLinsk cellulose og natriumkarboksymetylcellulose (11:89, 50 mg) i vann. 10 mg natriumbenzoat, smak og farge ble fortynnet med vann og tilsatt under røring. Det ble tilsatt tilstrekkelig vann til å produsere et totalt volum på 5 ml.

Preparat 4 - Tabletter

En sulfonamidforbindelse med formel I ble som et tørt pulver blandet med et tørt gelatinbindemiddel i et omtrentlig 1:2 vektforhold. En mindre mengde magnesiumstearat ble tilsatt som smøremiddel. Blandingen ble opparbeidet til 450-900 mg tabletter (150-300 mg aktiv sulfonamidforbindelse) i en tablettpresse.

Preparat 5 - Injeksjon

En sulfonamidforbindelse med formel I ble løst i et bufret, sterilt, saltholdig injiserbart vandig medium til en konsentrasjon på ca 5 mg/ml.

Eksempel 354: Biologiske prøver**Biologiske resultater**

Aktivitetene for sulfonamidderivatene med formel I ble undersøkt ved å bruke de nedenfor angitte *in vitro* og *in vivo* biologiske prøver.

JNK2 og 3 in vitro-prøver: JNK3 og/eller 2-prøver ble utført i 96-brønns MTT-plater, ved innkubering av 0,5 µg rekombinant, preaktivert GST-JNK3 eller GST-JNK2 med 1 µg rekombinant, biotinyleret GST-c-Jun og 2 µM $^{33}\gamma$ -ATP (2 nCi/µl) i nærvær eller fravær av sulfonamidinhibitorer med formel I og et reaksjonsvolum på 50 µl som inneholdt 50 mM Tris-HCl, pH 8,0, 10 mM MgCl₂, 1 mM ditiotreitol og 100 µM NaVO₄. Innkuberingen ble utført i 120 minutter ved romtemperatur og stoppet ved å tilsette 200 µl av en løsning som inneholdt 250 µg streptavidinbelagte SPA-perler (Amersham, Inc.), 5 mM EDTA, 0,1% Triton X-100 og 50 µM ATP i en fosfat saltbuffer. Etter innkubering i 60 minutter ved romtemperatur, ble perlene sedimentert ved sentrifugering ved 1500 x g i 5 minutter, igjen suspendert i 200 µl PBS inneholdende 5 mM EDTA, 0,1% Triton X-100 og 50 µM ATP, og radioaktiviteten ble så målt i en scintillasjons β-teller fulgt av sedimentering av perlene som beskrevet ovenfor. Ved å erstatte GST-c-Jun med biotinyleret GST-₁ATF₂ eller myelinbasisk protein, kan denne prøven brukes for å måle hemmingen av preaktivert p38 og ERK MAP-kinaser henholdsvis.

<i>Eksempel</i>	<i>JNK3</i>	<i>JNK2</i>	<i>p38</i>	<i>ERK2</i>
37	0,68	1,19	>30	>30
84	0,86	1,30	>30	>30
86	0,80	1,05	>30	>30
91	0,15	0,64	>30	>30
109	0,23	0,59	>30	>30
110	0,11	0,31	>30	>30
131	0,71	2,23	>30	>30
155	0,53	0,50	>30	>30
168	0,89	1,20	>30	>30
204	0,17	0,22	>30	>30
211	0,27	0,39	>30	>30
271	0,36	0,22	>30	>30
285	0,19	0,23	>30	>30

Verdiene som er angitt med hensyn til JNK2 og 3, p38 og ERK2 refererer seg til IC₅₀ (µM), det vil si den mengden som er nødvendig for å oppnå 50% hemming av nevnte mål (for eksempel JNK2). Fra den ovennevnte tabellen fremgår det at
 5 nevnte prøveforbindelser med formel I har en signifikant effekt både på JNK2 og 3, men så å si ingen effekt på p38 og ERK2, slik at de gir en selektiv hemmende effekt.

Sympatisk neurondyrking og overlevelsesprøve:

10 Sympatiske neuroner fra de øvre cervicale ganglia (SCG) hos nyfødte rotter (p4) ble dissosiert i dispase, utplatet med en tetthet på 10⁴ celler/cm² i 48 brønns MTT-plater belagt med rottehaecollagen og dyrket i et Leibowitz-medium inneholdende 5% rotteserum, 0,75 µg/ml NGF 7S (Boehringer Mannheim Corp., Indianapolis, IN) og arabinosin 10⁵ M. Celledød ble indusert på dag 4 etter utplating ved at
 15 dyrkningsmediet ble eksponert overfor et medium som inneholdt 10 µg/ml av anti NGF antistoff (Boehringer Mannheim Corp., Indianapolis, IN) og intet NGF eller arabinosin, i nærvær eller fravær av sulfonamidinhibitorer. 24 timer etter

celledødsinduksjonen ble bestemmelse av cellelevedyktigheten utført ved å
 innkubere kulturen i 1 time ved 37°C i 0,5 mg/ml av 3-(4,5-dimetyltiazol-2-yl)-2,5-
 difenyltetrazoliumbromid (MTT). Etter innkubering i MTT, ble cellene igjen
 suspendert i DMSO og overført til en 96 MTT-plate, og cellelevedyktigheten ble
 5 bedømt ved å måle den optiske tettheten ved 590 nm.

Resultatene av denne prøven med forskjellige prøveforbindelser viser at
 forbindelser med formel I er i stand til å skjerme neuronene mot celledød (%
 neuroner i live mellom 10 og 80).

IL-2 frigjøringsprøve:

10 Jurkat-celler, en human T-celle leukemicellelinje (American Type Culture
 Collection # TIB 152) ble dyrket i RPMI 1640-medium (Gibco, BRL) supplert med
 10% varmeaktivert FCS, glutamin og penstrep. Cellesuspensjonen i mediet ble
 fortynnet til $2 \cdot 10^6$ celler/ml. Cellene ble utplatet ($2 \cdot 10^5$ celler/brønn) på en 96
 brønns plate inneholdende forskjellige konsentrasjoner av prøveforbindelsen
 15 (sluttkonsentrasjon på forbindelsene var 10, 3, 1, 0,3, 0,1 μ M). Denne blandingen
 ble innkubert i 30 minutter ved 37°C i en fuktig CO₂-atmosfære. Cellene ble så
 behandlet med 10 μ l PMA 0 ionomycin (0,1 μ M og 1 μ M sluttkonsentrasjon) i alle
 brønner bortsett fra den negative kontrollen. I brønnene uten forbindelsene ble det
 tilsatt 10 μ l RPMI 2% DMSO (= 0,1% sluttkonsentrasjon). Cellene ble innkubert i
 20 24 timer ved 37°C, hvorefter supernatanten ble innhøstet (frysing ved -20°C hvis
 ikke brukt samme dag), før det ble utført en IL-2- ELISA-test på supernatanten.

IL-2 ELISA-prøve:

Frigjøringen av IL-2 over i mediet ved PMA + ionostimulerte Jurkat-celler i
 nærvær eller fravær av prøveforbindelsene ble bedømt ved ELISA. Den følgende
 25 fremgangsmåte ble anvendt:

Løsninger

Vaskebuffer: PBS-Tween 0,05%

Fortynningsmiddel: PBS-Tween 0,05%

Substratløsning: Sitronsyre 0,1 M/Na₂HPO₄ 0,1 M

30 Stoppløsning: H₂SO₄ 20%

Tilpassede antistoffpar/standard:

Fra R&D Systems

Monoklonalt antihumant IL-2-antistoff (MAB602) (innfangning)

Biotinylert antihumant IL-2-antistoff (BAF202) (påvisning)

Rekombinant humant IL-2 (202-IL-010) (standard)

Platefremstilling

- 5 Overfør 100 µl innfanget antistoff fortynnet i PBS ved 5 µg/ml til en 96 brønns ELISA-plate og innkuber denne over natten ved romtemperatur.

Utluft hver brønn og vask 3 ganger med vaskebuffer. Etter siste vasking, fukt platen.

1. Mett med 200 µl PBS-10% FCS. Innkuber i 1 time ved romtemperatur.
- 10 2. Gjenta vasketrinn 2.

Prøveprosedyre

1. Tilsett 100 µl av prøve eller standard (2000, 1000, 500, 250, 125, 62,5, 31,25 pg/ml) og innkubert i 2 timer ved romtemperatur.
2. Vask 3 ganger.
- 15 3. Tilsett 100 µl biotinylert anti-humant IL-2 ved 12,5 ng/ml. Innkubert i 2 timer ved romtemperatur.
4. Vask 3 ganger.
5. Tilsett 100 µl streptavidin-HRP (Zymed # 43-4323) i en konsentrasjon på 1:10000. Innkuber i 30 minutter ved romtemperatur.
- 20 6. Vask 3 ganger.
7. Tilsett 100 µl substratløsning (sitronsyre/Na₂HPO₄ (1:1) + H₂O 1:2000 + OPD). Innkubert i 20-30 minutter ved romtemperatur.
8. Tilsett 50 µl stoppløsning til hver brønn.
- 25 9. Bestem optisk tetthet ved å bruke en mikrotitreringsplateleser satt på 450 nm med korreksjon ved 570 nm.

Resultatene av denne prøven med forskjellige prøveforbindelser er angitt nedenfor:

<i>Eksempel</i>	<i>% inhibering av IL-2-produksjon @ 3 μM</i>
37	>30
84	>30
86	>30
91	>30
109	>30
110	>30
120	>30
131	>30
155	>30
168	>30
204	>30
211	>30
271	>30
285	>30

C-Jun rapportørassay

Cellekultur

- 5 Hlr c-Jun HeLa-celler ble dyrket i DMEM høy Glc supplert med 10% FCS (Sigma), 2 mM Glutamin (Gibco), P/S, Hygromycin b 100 μ g/ml og G418 250 μ g/ml.

Cellekulturframstilling

Cellebanker

- 10 Cellene ble lagret frosset i kryorør under flytende nitrogen som 1,8 ml volumer av en celleduspensjon i dyrkningsmedium inneholdende 10% dimetylsulfoksid.

Cellene ble holdt i kultur med ikke mer en 20 passasjer.

Tining av cellekultur

Når det var nødvendig, ble de frosne ampullene med cellene raskt tint ved 37°C i et vannbad med forsiktig bevegelse frem og tilbake inntil det var en nesten fullstendig opptining. Deretter ble cellesuspensjonen tilsatt 10 ml dyrkningsmedium.

- 5 Cellesuspensjonen ble så sentrifugert i 5 minutter ved 1200 rpm hvorefter supernatanten ble fjernet, og cellepelletten ble rekonstituert i et medium og tilsatt 175 cm² kolbe inneholdende 25 ml medium. Kolbene ble innkubert ved 37°C i en atmosfære inneholdende 5% CO₂.

Cellepassasje

- 10 Cellene ble seriesubdyrket (passert) når det ble oppnådd 80% sammenflytende monolag.

Mediet i hver kolbe ble fjernet, og monolaget ble vasket med 10-15 ml fosfatbufferløsning (PBS).

- 15 Trypsin-EDTA-løsning ble tilsatt cellemonolaget, og innkubert ved 37°C og forsiktig ristet med jevne mellomrom for å løsne cellene. Fullstendig løsning og disaggregering av cellemonolaget ble bekreftet ved mikroskopiundersøkelse. Cellene ble så resuspendert i 10 ml fullstendig medium og sentrifugert i 5 minutter ved 1200 omdreininger pr minutt.

- 20 Supernatanten ble kastet, cellene ble så resuspendert i dyrkningsmedium og fortynnet 1/5 i 175 cm² kolber.

Dag 0 morgen

Fremstille celler for transfeksjoner

Cellene fra kolber med nesten sammenflytende kulturer ble løsnet og disaggregert ved behandling med trypsin som beskrevet ovenfor.

- 25 Cellene ble resuspendert i dyrkningsmedium og telt.

Cellesuspensjonen ble fortynnet med medium til en konsentrasjon på $3,5 \times 10^6$ celler/ml, og 1 ml av cellesuspensjonen ble ført over på 2 10 cm dyrkningsskåler som inneholdt 9 ml dyrkningsmedium.

Platene ble innkubert ved 37°C i en fuktig atmosfære bestående av 5% CO₂ i luft.

- 30 ***Dag 0 kveld***

Transfeksjoner

- Kontroll: 0,2 µg pTK Renilla, 5,8 µg pBluescript KS, 500 µl OPTIMEM (GIBCO), 18 µl Fugene 6
- Indusert: 0,1 µg pMEKK1, 0,2 µg pTK Renilla, 5,7 µg pBluescript KS, 500 µl OPTIMEM (GIBCO), 18 µl Fugene 6 30 minutter
- 5 romtemperatur

Transfeksjonsblandingen ble tilsatt de utplatede cellene. Platene ble innkubert over natten ved 37°C i en fuktig atmosfære av 5% CO₂ i luft.

Dag 1

En 96 brønns plate inneholdende 100 µl dyrkningsmedium pr brønn ble fremstilt.

- 10 Negativ kontroll (væske): 2 µl DMSO ble tilsatt nevnte 100 µl (i tre paralleller).

Forbindelse: 2 µl av Hit-forbindelsens lagerløsning ble tilsatt nevnte 100 µl (i tre paralleller). De transfekterte cellene ble trypsinbehandlet og resuspendert i 12 ml dyrkningsmedium. 100µl av fortynning ble tilsatt hver av brønnene på den nevnte 96 brønns platen.

- 15 Platen ble innkubert over natten ved 37°C i en fuktig atmosfære av 5% CO₂ i luft.

Hit-forbindelsesfortynninger

Hit-forbindelsens lagerløsninger er som følger:

3,1 og 0,1 mM i 100% DMSO.

Dag 2

- 20 Testprosedyre

Dual-LuciferaseTM Rapportørassay (Promega)

- Mediet ble fjernet fra platen, og cellene vasket to ganger med 100 µl PBS. Fullstendig fjerning av vaskeløsningen før PLB-reagensen ble påsatt. Hver dyrkningsbrønn ble så tilsatt 5 µl 1X PLB. Plasser dyrkningsplatene på en
- 25 ristepattform eller et roterende risteapparat med forsiktig risting eller rotasjon for å sikre en fullstendig og jevn dekning av cellemonolaget med 1X PLB. Rist dyrkningsplatene ved romtemperatur i 15 minutter. Overfør 20 µl av lysatet til en hvit ugjennomsiktig 96 brønns plate. Avles i et luminometer.

- Injiser 50 µl Luciferase assayreagens II, vent 5 sekunder, avles i 10 sekunder.
- 30 - Injiser 50 µl Stop & Glo ® reagens, vent 5 sekunder, avles i 10 sekunder.

Kontroller RLU Luciferase/RLU Renilla*1000

Resultatene av denne prøven med forskjellige prøveforbindelser er angitt nedenfor:

<i>Eksempel</i>	<i>% inhibering @ 10 μM</i>
37	> 30
84	> 30
86	> 30
91	> 30
109	> 30
110	> 30
120	> 30
131	> 30
155	> 30
168	> 30
204	> 30
211	> 30
271	> 30
281	> 30

LPS-indusert endotoksinsjokk i mus

- 5 *Evnen til JNK-inhibitorer beskrevet med formel I til signifikant å redusere nivået av inflammatoriske cytokiner induert ved LPS-eksponering, ble undersøkt ved hjelp av følgende protokoll:*

- LPS (L. abortus-Galanos Lab.) ble injisert (200 μ g/kg i.v.) til hannlige C57BL/6 for å induere et endotoksinsjokk, og forbindelsene (0,1, 1 og 10 mg/kg) eller NaCl (200 μ M) ble injisert intravenøst (10 ml/kg) 15 minutter før LPS-eksponeringen.
- 10 Heparinisert blod ble oppnådd fra den orbitale sinus ved forskjellige tidspunkter etter LPS-eksponeringen, og blodet ble sentrifugert ved 9000 rpm i 10 minutter ved 4°C for oppsamling av supernatanten for etterfølgende måling av cytokinproduksjonen ved hjelp av et muse ELISA-sett, så som IFN γ (Duoset R&D

Ref. DY485). Prøveforbindelsene viste betydelig evne til å redusere inflammatorisk relaterte cytokiner.

Global ischemi i ørkenrotter

5 *Evnen til de JNK-inhibitorer som er beskrevet med formel I for å beskytte celledød under et slag ble bedømt ved hjelp av den følgende protokoll:*

-1-METODE

*** Operativt inngrep**

- Bedøvelse: Halotan eller isofluran (0,5-4%).
- Barber halsen og snitt huden.
- 10 - De store karotidarteriene (både venstre og høyre) befris for vev.
- Tett arteriene ved å bruke Bulldog mikroklemmer i 5 minutter.
- Desinfiser snittflaten (Betadin®) og sy huden (Autoclip® eller Michels haker).
- Stabiliser dyrene under en varmelampe inntil de våkner.
- 15 - Stabiliser dyrene i individuelle bur.

*** Avliving av dyrene**

- 7 dager etter ischemi (avhugging av hode eller overdose av pentobarbital).
- Prøvetaking av hjernen.

*** Histologiske parametere**

- 20 - Frys hjernen i isopentan (-20°C).
- Snitt hippocampus ved å bruke en kryo-mikrotom (20 µm).
- Farging med cresylfiolett og/eller TUNEL-metoden.
- Bedømmelse av sårene (i CA1/CA2 underfeltene i hippocampus)
 - Gerhard & Boast score modifisert eller
 - 25 - Celletelling i CA1/CA2.

*** Biokjemiske parametere**

- Mikrosnitt av hjernestrukturer.

- Bestemte parametere: DNA-fragmentering, laktat, kalsiuminntrengning.
- Analytiske metoder: ELISA, kolorimetri, enzymologi og radiometri.

-2-BEHANDLING

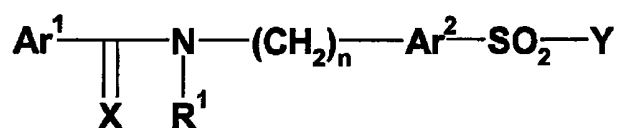
- 5 - Administrering av prøveforbindelsen eller ren væske: 15 minutter etter reperfusjon (5-10 minutter etter oppvåkning etter bedøvelse).
- Standard protokoll.

50 dyr: 5 grupper à 10 (gruppe A: kontroll, gruppene B-D: prøveforbindelsen i 3 forskjellige doser og gruppe E: referanseforbindelse (ketamin 3 x 120 mg/kg, *ip* eller oroti8nsyre 3 x 300 mg/kg *ip*)).

- 10 Prøveforbindelsene viste betydelig evne til beskyttelse mot neuronal apoptose under induisert global ischemi.

PATENTKRAV

1. Sulfonamidderivater,
karakterisert ved ved formel I



I

- 5 så vel som farmasøytisk akseptable salter, hvor

Ar^1 er fenyl, eventuelt substituert med halogen, nitro, cyano, hydroksyl og C_1 - C_6 -alkyl, C_1 - C_6 -alkoksy,

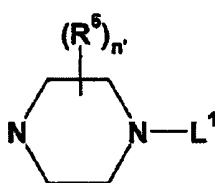
Ar^2 er en tienyl- eller en furylgruppe,

X er O eller S,

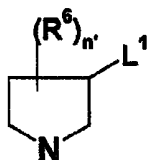
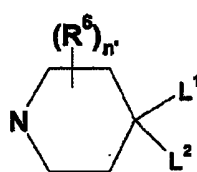
- 10 R^1 er hydrogen eller en C_1 - C_6 -alkylgruppe,

n er 1,

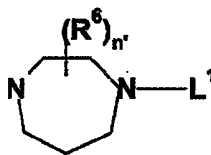
Y er piperidino- eller piperazino- eller diazepam- eller pyrrolidinogruppe substituert i 4-stillingen med en gruppe L^1 ,



eller



eller



- 15 L^1 er valgt fra gruppen $-\text{COR}^3$, NHR^3 , benzotriazol-1-yl, benzimidazol-1-yl, pyrazol substituert med en diklorfenyl eller tienyl, eller purinyl substituert med amino;

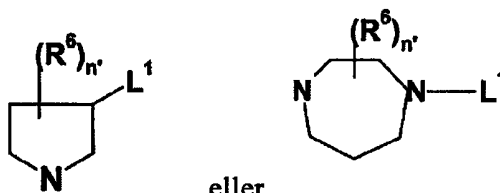
L^2 er hydrogen;

n' er 0

R^3 er valgt fra fenyl, benzyl, naftyl, eventuelt substitueret med halogen, nitro, -
C(O)-OC₁-C₆alkyl, C₁-C₆ alkoksy, C₁-C₆ alkyl, aminosulfonyl eller C₁-C₆
alkylsulfonyl, eventuelt substitueret med en hydroksylgruppe, eller R^3 er valgt fra
kinolyl, tiazolyl og pyrimidinyl.

- 5 2. Sulfonamidderivat som angitt i krav 1,
karakteriseret ved at X er lik O.

3. Sulfonamidderivat,
karakteriseret ved formel I hvor Y er et pyrrolidin eller en 1,4-diazepam
rest med formlene nedenfor,



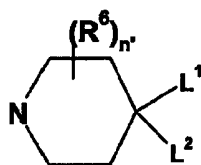
hvor L^1 er valgt fra gruppen -COR³, NHR³, benzotriazol-1-yl og benzimidazol-1-
yl;

- R^3 er valgt fra fenyl, benzyl, naftyl, eventuelt substitueret med halogen, nitro, -
C(O)-OC₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoksy, C₁-C₆ alkyl, aminosulfonyl eller C₁-C₆
15 alkylsulfonyl, eventuelt substitueret med en hydroksylgruppe;

R^6 hydrogen.

4. Sulfonamidderivat som angitt i ethvert av de foregående krav,
karakteriseret ved at Ar¹ er valgt fra 4-klorfenyl, nitrofenyl,
hydroksyfenyl, alkoksyfenyl, 3,4-dihydroksyfenyl, og X er O, R^1 er hydrogen, n er
20 1.

5. Sulfonamidderivat ifølge krav 4,
karakteriseret ved at Y er



hvor $(R^6)_n$, L^1 og L^2 er som definert ovenfor.

- 25 6. Sulfonamidderivat i henhold til krav 5,
karakteriseret ved at R^6 er H, L^2 er H, L^1 er valgt fra gruppen -COR³,

- 5 NHR³, benzotriazol-1-yl og benzimidazol-1-yl, pyrazol substitueret med en diklorfenyl eller tienyl eller purinyl substitueret med amino, med R³ valgt fra fenyl, benzyl, naftyl, eventuelt substitueret med halogen, nitro, -C(O)-OC₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoksy, C₁₋₆alkyl, aminosulfonyl eller C₁₋₆ alkylsulfonyl, eventuelt substitueret med en hydroksylgruppe, eller R³ er valgt fra kinolyl, tiazolyl og pyrimidinyl.

7. Sulfonamiderivat ifølge ethvert av de foregående krav,
karakteriseret ved å være valgt fra den følgende gruppen:

- 4-klor-N-[5-(piperazin-1-sulfonyl)-tiofen-2-yl-metyl]-benzamid
- 4-klor-N-[(5-{[4-(4-fluorbenzoyl)piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]benzamid
- 10 N-[(5-{[4-(4-benzoyl)piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]-4-klorbenzamid
- 4-klor-N-[(5-{[4-(2,4-difluorbenzoyl)piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]benzamid
- 4-klor-N-[(5-{[4-(4-klorbenzoyl)piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]benzamid
- 15 4-klor-N-[(5-{[4-(2,3,4,5,6-pentametylbenzoyl)piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]benzamid
- 4-klor-N-[(5-{[4-(fenylacetyl)-1,4-diazepan-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]benzamid
- 2-{1-[(5-{[4-(4-klorbenzoyl)amino]metyl}tien-2-yl)sulfonyl]piperidin-4-yl}-2H-1,2,3-benzotriazol-5-karboksylsyre
- 20 4-klor-N-[(5-{[4-(6-klor-1H-1,2,3-benzotriazol-1-yl)piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]benzamid
- N-[(5-{[4-(2-amino-9H-purin-9-yl)piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]-4-klorbenzamid
- 4-klor-N-[(5-{[4-(9H-purin-9-yl)piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]benzamid
- 25 N-[(5-{[4-(6-amino-9H-purin-9-yl)piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]-4-klorbenzamid
- N-[(5-{[4-(1H-benzimidazol-1-yl)piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]-4-klorbenzamid
- 4-klor-N-[(5-{[4-(3-propylanilino)piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]benzamid
- 30 4-klor-N-[(5-{[4-(3-nitroanilino)piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]benzamid

- 4-klor-N-[(5-{[4-(2-metoksyanilino)piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]benzamid
- 3-({1-[(5-{[(4-klorbenzoyl)amino]metyl}tien-2-yl)sulfonyl]piperidin-4-yl}amino)benzamid
- 5 4-klor-N-[(5-{[4-(4-kloranilino)piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]benzamid
- 4-klor-N-({5-[(4-{2-nitroanilino)piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl)benzamid
- N-{[5-({4-[4-(aminokarbonyl)anilino]piperidin-1-yl}sulfonyl)tien-2-yl)metyl]-4-klorbenzamid
- N-[(5-{[4-(3-kloranilino)piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]-3-nitrobenzamid
- 10 4-klor-N-[(5-{[4-(3-kloranilino)piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]benzamid
- 4-klor-N-[(5-{[4-(3-metoksyanilino)piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]benzamid
- 4-klor-N-{[5-({4-[3-(metylsulfonyl)anilino]piperidin-1-yl}sulfonyl)tien-2-yl)metyl}benzamid
- 15 4-klor-N-[(5-{[4-(3-toluidino)piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]benzamid
- N-[(5-{[4-(3-tert-butylanilino)piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]-4-klorbenzamid
- 4-klor-N-[(5-{[4-(2-propylanilino)piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]benzamid
- 20 4-klor-N-[(5-{[4-(4-propylanilino)piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]benzamid
- N-[(5-{[4-(3-benzylanilino)piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]-4-klorbenzamid
- 4-klor-N-{[5-({4-[4-(morfolin-4-ylsulfonyl)anilino]piperidin-1-yl}sulfonyl)tien-2-yl)metyl]-4-klorbenzamid
- 25 N-({5-[(4-{3-[(butylamino)sulfonyl]anilino}piperidin-1-yl)sulfonyl]tien-2-yl)metyl)-4-klorbenzamid
- 4-klor-N-[(5-{[4-(3-etylanilino)piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]benzamid
- N-{[5-({4-[3-(aminosulfonyl)anilino]piperidin-1-yl}sulfonyl)tien-2-yl)metyl]-4-klorbenzamid
- 30

- 4-klor-N-[(5-{[4-(kinolin-5-ylamino)piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]benzamid
- 4-klor-N-[(5-{[4-(kinolin-8-ylamino)piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]benzamid
- 5 4-klor-N-({5-[(4-{4-nitrobenzoyl}piperazin-1-yl)sulfonyl]tien-2-yl)metyl}benzamid
- N-({5-[(4-benzoylpiperazin-1-yl)sulfonyl]tien-2-yl)metyl}-4-klorbenzamid
- 4-klor-N-{{5-[(4-{4-(dimethylamino)benzoyl}piperazin-1-yl)sulfonyl]tien-2-yl)metyl}benzamid
- 10 4-klor-N-[(5-{[4-(2-fluorbenzoyl)piperazin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]benzamid
- 4-klor-N-[(5-{[4-(2,6-difluorbenzoyl)piperazin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]benzamid
- 4-klor-N-[(5-{[4-(3-fluorbenzoyl)piperazin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]benzamid
- 4-klor-N-[(5-{[4-(2-naftoyl)piperazin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]benzamid
- 15 4-klor-N-[(5-{[4-(1-naftoyl)piperazin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]benzamid
- 4-klor-N-({5-[(4-{2-nitrobenzoyl}piperazin-1-yl)sulfonyl]tien-2-yl)metyl}benzamid
- 4-klor-N-[(5-{[4-(2,4-difluorbenzoyl)piperazin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]benzamid
- 20 4-klor-N-[(5-{[4-(2,4,6-trifluorbenzoyl)piperazin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]benzamid
- 4-klor-N-[(5-{[4-(2,6-diklorbenzoyl)piperazin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]benzamid
- 4-klor-N-[(5-{[4-(kinolin-8-ylsulfonyl)piperazin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]benzamid
- 25 N-[(5-{[4-(2,4-difluorbenzoyl)piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]-4-nitrobenzamid
- N-[(5-{[4-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-yl)piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]-4-nitrobenzamid
- 30 N-[(5-{[4-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-yl)piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]-3-nitrobenzamid

- N-[(5-{[4-(2,4-difluorbenzoyl)piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]-4-nitrobenzamid
- N-[(5-{[4-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-yl)piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]-4-nitrobenzamid
- 5 3-nitro-N-[(5-{[4-(3-metoksyanilino)piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]benzamid
- 3-nitro-N-{[5-({4-[3-(metylsulfonyl)anilino]piperidin-1-yl}sulfonyl)tien-2-yl]metyl}benzamid
- 10 N-{[5-({4-[3-(aminosulfonyl)anilino]piperidin-1-yl}sulfonyl)tien-2-yl]metyl}-3-nitrobenzamid
- 3-nitro-N-({5-([4-{3-nitroanilino}piperidin-1-yl]sulfonyl)tien-2-yl}metyl)benzamid
- 3-nitro-N-[(5-{[4-(2-metoksyanilino)piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]benzamid
- 15 3-nitro-N-({5-([4-{2-nitroanilino}piperidin-1-yl]sulfonyl)tien-2-yl}metyl)benzamid
- N-[(5-{[4-(4-kloranilino)piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]-3-nitrobenzamid
- N-[(5-{[4-(3-propylanilino)piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]-3-nitrobenzamid
- N-[(5-{[4-(3-kloranilino)piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]-4-nitrobenzamid
- 20 4-nitro-N-[(5-{[4-(3-metoksyanilino)piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]benzamid
- 4-nitro-N-[(5-{[4-(3-propylanilino)piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]benzamid
- 4-nitro-N-{[5-({4-[3-(metylsulfonyl)anilino]piperidin-1-yl}sulfonyl)tien-2-yl]metyl}benzamid
- 25 N-{[5-({4-[3-(aminosulfonyl)anilino]piperidin-1-yl}sulfonyl)tien-2-yl]metyl}-4-nitrobenzamid
- metyl3-{[1-({5-([4-nitrobenzoyl]amino)metyl)-tien-2-yl}sulfonyl]piperidin-4-yl}amino}benzoat
- 3-{[1-({5-([4-nitrobenzoyl]amino)metyl)tien-2-yl}sulfonyl]piperidin-4-yl}amino}benzamid
- 30 4-nitro-N-({5-([4-{3-nitroanilino}piperidin-1-yl]sulfonyl)tien-2-yl}metyl)benzamid

- 4-nitro-N-[(5-{[4-(2-metoksyanilino)piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]benzamid
- 4-nitro-N-({5-[(4-{2-nitroanilino}piperidin-1-yl)sulfonyl]tien-2-yl)metyl}benzamid
- 5 N-[(5-{[4-(4-kloranilino)piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]-4-nitrobenzamid
- N-({5-[(4-{3-[(2-hidroksyetyl)sulfonyl]anilino}piperidin-1-yl)sulfonyl]tien-2-yl)metyl}-3-nitrobenzamid
- N-({5-[(4-anilinopiperidin-1-yl)sulfonyl]tien-2-yl)metyl}-3-nitrobenzamid
- 10 N-({5-[(4-{3-[(2-hidroksyetyl)sulfonyl]anilino}piperidin-1-yl)sulfonyl]tien-2-yl)metyl}-4-nitrobenzamid
- N-({5-[(4-anilinopiperidin-1-yl)sulfonyl]tien-2-yl)metyl}-4-nitrobenzamid
- 3-nitro-N-[(5-{[4-(2-propylanilino)piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]benzamid
- 3-nitro-N-[(5-{[4-(4-propylanilino)piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]benzamid
- 15 N-[(5-{[4-(3-tert-butylanilino)piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]-3-nitrobenzamid
- N-[(5-{[4-(3-benzylanilino)piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]-3-nitrobenzamid
- 20 3-nitro-N-{{5-[(4-{3-(morfolin-4-ylsulfonyl)anilino}piperidin-1-yl)sulfonyl]tien-2-yl)metyl}benzamid
- 4-nitro-N-[(5-{[4-(pyrimidin-2-ylamino)piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]benzamid
- 4-nitro-N-[(5-{[4-(2-propylanilino)piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]benzamid
- 25 4-nitro-N-[(5-{[4-(4-propylanilino)piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]benzamid
- N-[(5-{[4-(3-tert-butylanilino)piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]-4-nitrobenzamid
- 30 N-[(5-{[4-(3-benzylanilino)piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]-4-nitrobenzamid

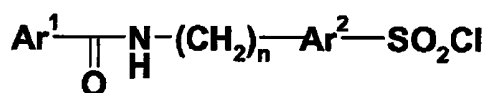
- N-({5-[(4-{3-[(butylamino)sulfonyl]anilino}piperidin-1-yl)sulfonyl]tien-2-yl}metyl)-3-nitrobenzamid
- N-[(5-{[4-(3-etylanilino)piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]-3-nitrobenzamid
- 5 N-[(5-{[4-(2,4-difluorbenzoyl)piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]-3-nitrobenzamid
- N-[(5-{[4-(2,4-difluorbenzoyl)piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]-3-metoksybenzamid
- N-[(5-{[4-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-yl)piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]-3-metoksybenzamid
- 10 N-[(5-{[4-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-yl)piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]-2-hidroksybenzamid
- 3-metoksy-N-[(5-{[4-(3-metoksyanilino)piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]benzamid
- 3-metoksy-N-[(5-{[4-(3-propylanilino)piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]benzamid
- 15 3-metoksy-N-[(5-{[4-(3-(metylsulfonyl)anilino]piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]benzamid
- 3-metoksy-N-[(5-{[4-(3-(metylsulfanyl)anilino]piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]benzamid
- 20 N-[(5-{[4-(3-(aminosulfonyl)anilino]piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]-3-metoksybenzamid
- metyl3-({1-[(5-{[(3-metoksybenzoyl)amino]-metyl}tien-2-yl)sulfonyl]piperidin-4-yl}amino)-benzoat
- 3-metoksy-N-[(5-{[4-(2-metoksyanilino)piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]benzamid
- 25 N-({5-[(4-{3-nitroanilino}piperidin-1-yl)sulfonyl]tien-2-yl)metyl)-3-metoksybenzamid
- N-({5-[(4-{2-nitroanilino}piperidin-1-yl)sulfonyl]tien-2-yl)metyl)-3-metoksybenzamid
- 30 N-[(5-{[4-(3-kloranilino)piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]-3-metoksybenzamid

- N-[(5-{[4-(4-kloranilino)piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]-3-metoksybenzamid
- N-({5-[(4-{3-[(2-hidroksyetyl)sulfonyl]anilino}piperidin-1-yl)sulfonyl]tien-2-yl)metyl)-3-metoksybenzamid
- 5 N-({5-[(4-anilinopiperidin-1-yl)sulfonyl]tien-2-yl)metyl)-3-metoksybenzamid
- N-[(5-{[4-(2-hidroksyanilino)piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]-3-metoksybenzamid
- 3-metoksy-N-[(5-{[4-(pyrimidin-2-ylamino)piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]benzamid
- 10 3-metoksy-N-[(5-{[4-(2-propylanilino)piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]benzamid
- 3-metoksy-N-[(5-{[4-(4-propylanilino)piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]benzamid
- 15 N-[(5-{[4-(3-tert-butylamino)piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]-3-metoksybenzamid
- 3-metoksy-N-({5-({[3-(morfolin-4-ylsulfonyl)anilino]piperidin-1-yl)sulfonyl}tien-2-yl)metyl}benzamid
- N-[(5-{[4-(3-benzylanilino)piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]-3-metoksybenzamid
- 20 N-({5-[(4-{3-[(butylamino)sulfonyl]anilino}piperidin-1-yl)sulfonyl]tien-2-yl)metyl)-3-metoksybenzamid
- N-[(5-{[4-(3-etylanilino)piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]-3-metoksybenzamid
- 25 N-[(5-{[4-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-yl)piperidin-1-yl]sulfonyl}tien-2-yl)metyl]-3,4-dihidroksybenzamid
- 4-klor-N-[(5-{[4-(3-propylanilino)piperidin-1-yl]sulfonyl}-2-furyl)metyl]benzamid
- 4-klor-N-[(5-{[4-(3-kloranilino)piperidin-1-yl]sulfonyl}-2-furyl)metyl]benzamid
- 4-klor-N-[(5-{[4-(3-metoksyanilino)piperidin-1-yl]sulfonyl}-2-furyl)metyl]benzamid
- 30 4-klor-N-({5-({[3-(metylsulfonyl)anilino]piperidin-1-yl)sulfonyl}-2-furyl)metyl}benzamid

- N-{{5-{{4-{{3-(metylsulfonyl)anilino}piperidin-1-yl}sulfonyl)-2-furyl}metyl}-4-klorbenzamid
- 4-klor-N-{{5-{{4-{{3-nitroanilino}piperidin-1-yl}sulfonyl)-2-furyl}metyl}benzamid
- 4-klor-N-{{5-{{4-{{2-metoksyanilino}piperidin-1-yl}sulfonyl)-2-furyl}metyl}benzamid
- 5 4-klor-N-{{5-{{4-{{2-nitroanilino}piperidin-1-yl}sulfonyl)-2-furyl}metyl}benzamid
- 4-klor-N-{{5-{{4-{{4-kloranilino}piperidin-1-yl}sulfonyl)-2-furyl}metyl}benzamid
8. Sulfonamidderivat ifølge krav 7,
karakteriseret ved å være valgt fra gruppen bestående av:
- 10 4-klor-N-{{5-{{4-{{2,4-difluorbenzoyl}piperidin-1-yl}sulfonyl}tien-2-yl}metyl}benzamid
- 4-klor-N-{{5-{{4-{{fenylacetyl}-1,4-diazepan-1-yl}sulfonyl}tien-2-yl}metyl}benzamid
- N-{{5-{{4-{{anilinopiperidin-1-yl}sulfonyl}tien-2-yl}metyl}-4-klorbenzamid
- 15 N-{{5-{{4-{{1H-1,2,3-benzotriazol-1-yl}piperidin-1-yl}sulfonyl}tien-2-yl}metyl}-4-klorbenzamid
- N-{{5-{{4-{{1H-benzimidazol-1-yl}piperidin-1-yl}sulfonyl}tien-2-yl}metyl}-4-klorbenzamid
- 4-klor-N-{{5-{{4-{{3-propylanilino}piperidin-1-yl}sulfonyl}tien-2-yl}metyl}benzamid
- 20 4-klor-N-{{5-{{4-{{4-kloranilino}piperidin-1-yl}sulfonyl}tien-2-yl}metyl}benzamid
- 4-klor-N-{{5-{{4-{{3-{{2-hydroksyetyl}sulfonyl}anilino}piperidin-1-yl}sulfonyl}tien-2-yl}metyl}benzamid
- N-{{5-{{4-{{3-(aminosulfonyl)anilino}piperidin-1-yl}sulfonyl}tien-2-yl}metyl}-4-klorbenzamid
- 25 4-klor-N-{{5-{{4-{{1-naftoyl}piperazin-1-yl}sulfonyl}tien-2-yl}metyl}benzamid
- 4-nitro-N-{{5-{{4-{{3-metoksyanilino}piperidin-1-yl}sulfonyl}tien-2-yl}metyl}benzamid
- N-{{5-{{4-{{1H-1,2,3-benzotriazol-1-yl}piperidin-1-yl}sulfonyl}tien-2-yl}metyl}-2-hydroksybenzamid
- 30

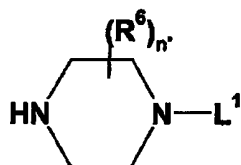
N-({5-[(4-{2-nitroanilino}piperidin-1-yl)sulfonyl]tien-2-yl}metyl)-3-metoksybenzamid

9. Anvendelse av et sulfonamidderivat med formel I, som angitt i krav 1, til fremstilling av en farmasøytisk sammensetning for behandling av neuronale lidelser inkludert epilepsi, Alzheimers sykdom, Huntingtons sykdom, Parkinsons sykdom, retinale sykdommer, ryggmargsskade, hodetraumer.
10. Anvendelse av sulfonamidderivat med formel I, som angitt i krav 1, til fremstilling av en farmasøytisk sammensetning for behandling av autoimmune sykdommer inkludert multippel sklerose, inflamatorisk tarmsykdom (IBD), reumatoid artritt, astma, septisk sjokk, transplantasjonsavstøting.
11. Anvendelse av et sulfonamidderivat med formel I, som angitt i krav 1, til fremstilling av en farmasøytisk sammensetning for behandling av kreft, inkludert brystkreft, colonrektalkreft, pankreaskreft.
12. Anvendelse av et sulfonamidderivat med formel I, som angitt i krav 1, til fremstilling av en farmasøytisk sammensetning for behandling av kardiovaskulære sykdommer inkludert slag, arteriosklerose, myokardialt infarkt, myokardial reperfusjonsskade.
13. Farmasøytisk sammensetning, karakterisert ved å inneholde minst ett sulfonamidderivat ifølge ethvert av de foregående krav og en farmasøytisk akseptabel bærer, fortynningsmiddel eller eksipient derav.
14. Fremgangsmåte for fremstilling av et sulfonamidderivat som angitt i krav 1-13, karakterisert ved at et sulfonylklorid V



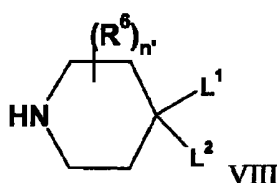
V

reageres med et amin med formel VII eller VIII

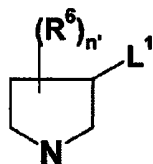


VII

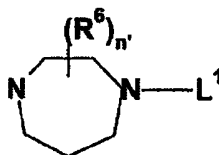
eller



VIII



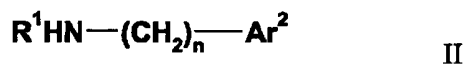
eller



hvor $(R^6)_n$, L^1 og L^2 er som definert ovenfor.

15. Fremgangsmåte som angitt i krav 18,
karakterisert ved at sulfonylkloridet med formel V fremstilles ved

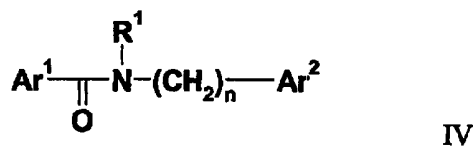
- 5 a) koble et amin med formel II



hvor Ar^2 og R^1 er som definert ovenfor, met et acylklorid med formel III



- 10 hvor Ar^1 er som definert ovenfor, for derved å få fremstilt et amid med formel IV:



- b) sulfonere amidet med formel IV for derved å få tilveiebrakt et sulfonylklorid med formel V

