



(12) **PATENT**

(19) NO

(11) 323765

(13) B1

**NORGE**

(51) Int Cl.

*C07D 295/22 (2006.01)*

*A61K 31/506 (2006.01)*

*A61P 1/02 (2006.01)*

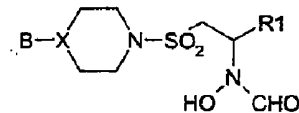
*A61P 3/10 (2006.01)*

*A61P 9/08 (2006.01)*

**Patentstyret**

(21)	Søknadsnr	20023956	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2001.02.15 PCT/GB01/00624
(22)	Inng.dag	2002.08.20	(85)	Videreføringsdag	2002.08.20
(24)	Løpedag	2001.02.15	(30)	Prioritet	2000.02.21, EP, 00400467
(41)	Alm.tilgj	2002.10.07			
(45)	Meddelt	2007.07.02			
(73)	Innehaver	AstraZeneca AB, 15185 SÖDERTÄLJE, SE			
(72)	Oppfinner	David Waterson, c/o AstraZeneca R & D Alderley, Alderley Park, SK104TG MACCLESFIELD, CHESHIRE, GB Howard Tucker, c/o AstraZeneca R & D Alderley, Alderley Park, SK104TG MACCLESFIELD, CHESHIRE, GB Robert Ian Dowell, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG, England, GB Nicholas John Newcombe, c/o AstraZeneca UK Ltd, Alderley Park, SK104TG MACCLESFIELD, CHESHIRE, GB Maurice Raymond Verschoyle Finlay, c/o AstraZeneca R & D Alderley, Alderley Park, SK104TG MACCLESFIELD, CHESHIRE, GB Bernard Christophe Barlaam, c/o AstraZeneca, ZI La Pompelle, BP 1050, 51689 REIMS CEDEX 2, FR Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO			
(74)	Fullmektig				
(54)	Benevnelse	<b>Nye forbindelser, anvendelse og fremstilling av disse, farmasøytiske preparat inneholdende nevnte nye forbindelser samt nevnte nye forbindelser for medisinsk bruk.</b>			
(56)	Anførte publikasjoner	Ingen			
(57)	Sammendrag				

Forbindelser av formel (I) som er nyttige som metalloproteinaseinhibitorer, spesielt som inhibitorer av MMP13.



Foreliggende oppfinnelse vedrører nye forbindelser som er nyttige i inhiberingen av metalloproteinaser, anvendelse og fremstilling av disse, farmasøytiske preparat inneholdende nevnte nye forbindelser samt nevnte nye forbindelser for medisinsk bruk.

- 5 Forbindelsene i følge foreliggende oppfinnelse er inhibitorer av ett eller flere metalloproteinaseenzymer. Metalloproteinaser er en superfamilie av proteinaser (enzymer) hvis antall i de senere år har øket dramatisk. Basert på strukturelle og funksjonelle betraktninger har disse enzymene blitt klassifisert i familier og underfamilier som beskrevet i N.M. Hooper (1994) FEBS Letters 354:1-6. Eksempler
- 10 på metalloproteinaser inkluderer matriksmetalloproteinaser (MMP) slik som kollagenaser (MMP1, MMP8, MMP13), gelatinasene (MMP2, MMP9), tromelysinene (MMP3, MMP10, MMP11), matrilysin (MMP7), metalloelastase (MMP12), enamelysin (MMP19), MT-MMPene (MMP14, MMP15, MMP16, MMP17); reprolysin eller adamalysin eller MDC-familien som inkluderer sekretasene og sheddasene slik som
- 15 TNF-omdannende enzymer (ADAM10 og TACE); actasin-familien som inkluderer enzymer slik som prokollagenprosesserende proteinase (PCP); og andre metalloproteinaser slik som aggreganase, den endotelin-omdannende enzymfamilien og den angiotensin-omdannende enzymfamilien.
- 20 Metalloproteinaser antas å være viktig i en plethora av fysiologiske sykdomsprosesser som involverer vev remodellering slik som embryonisk utvikling, bendannelse og uterin remodellering under menstruasjon. Dette er basert på metalloproteinaseres evne til å spalte et bredt område av matrikssubstrater slik som kollagen, proteoglykan og fibronektin. Metalloproteinaser antas å være viktige i prosesseringen eller sekreteringen
- 25 av biologisk viktige cellemediatorer, slik som tumornekrosefaktor (TNF); og den post-translasjonale proteolyseprosesseringen eller shedding av biologisk viktige membranproteiner slik som lavaffinitet IgE-reseptoren CD23 (for en mer fullstendig liste vises det til N.M. Hooper et al., (1997) Biochem J. 321:265-279).
- 30 Metalloproteinaser har blitt forbundet med mange sykdomstilstander. Det kan godt være at aktiviteten til en eller flere metalloproteinaser har nyttevirkning i disse sykdomstilstandene, for eksempel: forskjellige inflammatoriske og allergiske sykdommer slik som leddinflammasjon (spesielt reumatoid artritt, osteoartritt og urinsyregikt), inflammasjon i den gastro-intestinale kanal (spesielt inflammatorisk
- 35 tarm sykdom, ulcerativ kolitt og gastritt), hudinflammasjon (spesielt psoriasis, eksem, dermatitt); i tumormetastase eller -invasjon; i sykdom forbundet med uregulert nedbrytning av den ekstracellulære matriksen slik som osteoartritt; i

benresorpsjonssykdom (slik som osteoporose og Paget's sykdom); i sykdommer forbundet med aberrant angiogenese; den forøkte kollagen remodelering forbundet med diabetes, periodontal sykdom (slik som gingivitt), korneal ulcerasjon, hudulcerasjon, postoperative tilstander (slik som kolonisk anastomose) og dermal sårheling; demyeliniserende sykdommer i det sentrale og perifere nervesystemet (slik som multiple sklerose); Alzheimers sykdom; ekstracellulær matris-remodullering observert i kardiovaskulære sykdommer slik som restenose og aterosklerose; og kronisk obstruktive pulmonale sykdommer. COPD (for eksempel rollen til MMPer slik som MMP12 omtalt i Anderson & Shinagawa, 1999, Current Opinion i Anti-inflammatory and Immunomodulatory Investigational Drugs, 1(1): 29-38).

Det er kjent tallrike metalloproteinaseinhibitorer; forskjellige klasser av forbindelser kan ha forskjellige virkningsgrader og selektivitet for inhibering av forskjellige metalloproteinaser. I foreliggende sammenheng har det blitt oppdaget en ny klasse forbindelser som er inhibitorer av metalloproteinaser og er av spesiell interesse når det gjelder inhibering av MMP-13 samt MMP-9. Forbindelsene ifølge oppfinnelsen har nyttig vikeevne og/eller farmakokinetiske egenskaper.

MMP13 eller kollagenase 3 ble innledningsvis klonet fra et cDNA-bibliotek avledet fra en brysttumor (J.M.P. Freije et al. (1994) Journal of Biological Chemistry 269(24):16766-16773). PCR-RNA analyse av RNAer fra et bredt vevområde viste at MMP13 ekspresjon var begrenset til brystkarcinomer siden det ikke ble funnet i brystfibroadenomer, normal eller hvilende melkekjertel, placenta, lever, ovarie, uterus, prostata eller partotidkjertel eller i brystkreftcellerlinjer (T47-D, MCF-7 og ZR75-1). Etter denne observasjonen har MMP13 blitt detektert i transformerte epidermale kertainocytter (N.Johansson et al., (1997) Cell Growth Differ. 8(2):243-250), skvamøse cellekarcinomer (N. Johansson et al., (1997) Am. J. Pathol. 151(2):499-508) og epidermale tumorer (K. Airola et al., (1997) J. Invest. Dermatol. 109(2):225-231). Disse resultatene antyder at MMP13 utskilles av transformerte epitelceller og kan være involvert i den ekstracellulære matrisnedbrytningen og cellematrisinteraksjonen som er forbundet med metastase, spesielt som observert i invasive brystkreftlesjoner og i malignant epitelvekst i hudkarcinogenese.

Senere publiserte data antyder at MMP13 spiller en rolle i turnover av andre bindevev. I overensstemmelse med for eksempel MMP13 substratspesifisitet og preferanse for nedbrytning for type II kollagen (P.G. Mitchell et al., (1996) J. Clin. Invest. 97(3):761-768; V. Kanuper et al., (1996) The Biochemical Journal 271:1544-1550), har det blitt

satt opp hypotese om at MMP13 spiller en rolle under primær osifikasjon og skjelettremodullering (M. Stahle-Backdahl et al., (1997) *Lab. Invest.* 76(5):717-728; N. Johansson et al., (1997) *Dev. Dyn.* 208(3):387-397), i destruktive leddsykdommer slik som reumatoid og osteoartritt (D. Wernicke et al., (1996) *J. Rheumatol.* 23:590-595; P.G. Mitchell et al., (1996) *J. Clin. Invest.* 97(3):761-768; O. Lindy et al., (1997) *Arthritis Rheum* 40(8):1391-1399); og under den aseptiske løsning av ofte erstatninger (s. Imai et al., (1998) *J. Bone Joint Surg. Br* 80(4):701-710). MMP13 har også blitt implisert i kronisk adult periodontitt siden det har blitt lokalisert i epitelet i kronisk inflammert gingivavev hos menneske (V.J. Uitto et al., (1998) *Am. J. Pathol* 152(6):1489-1499) og i remodellering av den kollagene matriksen i kroniske sår (M. Vaalamo et al., (1997) *J. Invest. Dermatol.* 109(1):96-101).

MMP9 (Gelatinase B; 92 kDa Type IV Kollagenase; 92 kDa Gelatinase) er et protein som utskilles og som først ble rensset, deretter klonet og sekvensert i 1989 (S.M. Wilhelm et al (1989) *J. Biol Chem.* 264(29):17213-17221. Publisert erratum i *J. Biol. Chem.* (1990) 165(36):22570). En senere oversikt over MMP9 representerer en utmerket kilde for detaljert informasjon og referanser angående denne proteinasen: T.H. Vu & Z. Werb (1998) (I: *Matrix Metalloproteinases*, 1998, utgitt av W.C. Parks & R.P. Mecham., s. 115-148. Academic Press, ISBN 0-12-545090-7). Følgende punkter er hentet fra nevnte oversikt av T.H. Vu & Z. Werb (1998).

Ekspresjonen av MMP9 er normalt begrenset til noen få celletyper, inkludert trofoblaster, osteoklaster, neutrofiler og makrofager. Dets ekspresjon kan imidlertid induseres i disse samme cellene og de andre celletyper av tallrike mediatorer, inkludert eksponering av cellene ovenfor vekstfaktorer eller cytokiner. Disse er de samme mediatorne som ofte er implisert i initiering av inflammatorisk respons. Som med andre utskilte MMPer blir MMP9 frigjort som et inaktivt pro-enzym som deretter spaltes til dannelse av det enzymatisk aktive enzymet. Proteasene som skal til for denne aktiveringen *in vivo* er ikke kjent. Balansen av aktiv MMP9 kontra inaktivt enzym reguleres dessuten *in vivo* av interaksjon med TIMP-1 (vevshemmer av metalloproteinaser-1), og naturlig forekommende protein. TIMP-1 binder det C-terminale området i MMP9, hvilket leder til inhibering av det katalytiske domenet i MMP9. Balansen når det gjelder induert ekspresjon av ProMMP9, spaltning av Pro- til aktivMMP9 og tilstedeværelsen av TIMP-1 kombineres slik at mengden av katalytisk aktiv MMP9 som er tilstede ved et lokalt sete bestemmes. Proteolytisk aktiv MMP9 angriper substrater som inkluderer gelatin, elastin og nativ type IV- og type V-

kollagener; det har ingen aktivitet mot nativ Type I kollagen, proteoglykaner eller lamininer.

Det har blitt en voksende mengde data som involverer roller for MMP9 i forskjellige fysiologiske og patologiske prosesser. Fysiologiske roller inkluderer invasjonen av embryoniske trofoblaster gjennom det uterine epitelet i de tidlige embryoniske implantasjonstrinnene; en viss rolle i veksten og utviklingen av ben; og migrering av inflammatoriske celler fra vaskulaturen inn i vev. Forøket MMP9-ekspresjon har blitt observert i visse patologiske tilstander, hvilket derved impliserer MMP9 i sykdomsprosesser slik som artritt, tumormetastase, Alzheimers sykdom, multippel sklerose og plakk ruptur i aterosklerose, hvilket leder til akutte koronare tilstander slik som myokardinfarkt.

WO-9938843 definerer forbindelser av den generelle formel

15



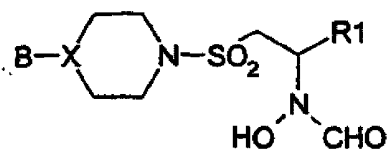
for bruk i produksjonen av et medikament for behandling eller forebygging av en tilstand som er forbundet med matris-metalloproteinaser. Spesielt angitt er forbindelsen N-{1S-[4-(4-klorfenyl)piperazin-1-sulfonylmetyl]-2-metylpropyl}-N-hydroksyformamid.

Det har nå i foreliggende sammenheng blitt oppdaget forbindelser som er potente MMP13 inhibitorer og har ønskede aktivitetsprofiler.

25

Ifølge et første aspekt ved oppfinnelsen tilveiebringes nå forbindelser av formel I eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller en *in vivo*-hydrolyserbar ester derav

30



1

hvor

B er en fenylgruppe som er monosubstituert ved 3- eller 4-stillingen med halogen eller trifluormetyl, eller disubstituert ved 3- og 4-stillingene med halogen (som kan være like eller forskjellige); eller

35

B er en 2-pyridyl eller 2-pyridyloksygruppe som er monosubstituert ved 4-, 5- eller 6-stillingen med halogen, trifluormetyl, cyano eller C<sub>1-4</sub>-alkyl; eller

B er en 4-pyrimidinylgruppe eventuelt substituert ved 6-stillingen med halogen eller C<sub>1-4</sub>-alkyl;

X er et karbon- eller nitrogenatom;

R1 er en trimetyl-1-hydantoin C<sub>2-4</sub>-alkyl- eller en trimetyl-3-hydantoin C<sub>2-4</sub>-alkylgruppe; eller

R1 er fenyl eller C<sub>2-4</sub>-alkylfenyl monosubstituert ved 3- eller 4-stillingen med halogen, trifluormetyl, tio eller C<sub>1-3</sub>-alkyl eller C<sub>1-3</sub>-alkoksy; eller

R1 er fenyl-SO<sub>2</sub>NHC<sub>2-4</sub>-alkyl; eller

R1 er 2-pyridyl eller 2-pyridyl C<sub>2-4</sub>-alkyl; eller

R1 er 3-pyridyl eller 3-pyridyl C<sub>2-4</sub>-alkyl; eller

R1 er 2-pyrimidin-SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>; eller

R1 er 2- eller 4-pyrimidinyl C<sub>2-4</sub>-alkyl eventuelt monosubstituert med en av halogen, trifluormetyl, C<sub>1-3</sub>-alkyl, C<sub>1-3</sub>-alkyloksy; eller

R1 er 2-pyrazinyl eventuelt substituert med halogen eller 2-pyrazinyl C<sub>2-4</sub>-alkyl eventuelt substituert med halogen.

Det vil forstås at de spesielle substituentene og antallet av substituenten på B og/eller R1 er valgt slik at sterisk uønskede kombinasjoner unngås.

Hver eksemplifiserte forbindelse representerer et spesielt og uavhengig aspekt av oppfinnelsen.

Når optisk aktive sentere eksisterer i forbindelsene av formel I, så er det meningen at oppfinnelsen skal innbefatte alle individuelle optiske aktive former og kombinasjoner av disse som individuelle spesifikke utførelser av oppfinnelsen, samt deres tilsvarende racemater. Racemater kan separeres i individuelle optiske aktive former ved bruk av

kjente prosedyrer (kfr. *Advanced Organic Chemistry*: 3. utg.: forfatter J. March, s. 104-107) inkludert for eksempel dannelsen av diastereomere derivater som har hensiktsmessig optisk aktive hjelpegrupper fulgt av separering og deretter spalting av hjelpegruppen.

5

Det vil forstås at forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan inneholde et eller flere asymmetriske substituerte karbonatomer. Tilstedeværelsen av et eller flere av disse asymmetriske sentrene (chirale sentere) i en forbindelse av formel I kan gi opphav til stereoisomerer og i hvert tilfelle skal det forstås at oppfinnelsen omfatter alle slike stereoisomerer, inkludert enantiomerer og diastereomerer og blandinger, inkludert racemiske blandinger derav.

I eksemplene angis isoleringen og karakteriseringen av visse enantiomerer. Enantiomerer kan fremstilles ved omsetning av racemisk materiale med en chiral hjelpeforbindelse, separering av de dannede diastereomerene ved bruk av kromatografi, deretter fulgt av spalting av den chirale hjelpeforbindelsen. Diastereomerer som kan elueres som nr. to fra kolonnen (ved bruk av heri beskrevne betingelser) og deretter spaltes gir ved testing den mer aktive enantiomerer. I hvert tilfelle antas det at den aktive enantiomerer har S-stereokjemi, men det er ikke ønskelig å være begrenset av denne innledende bestemmelse. Den aktive enantiomerer er kjennetegnet ved dens derivat som elueres som nr. 2 fra separeringskolonnen. Ved bruk av forskjellige forbindelser fra formel I kan alternative kolonner og/eller forskjellige oppløsningsmidler påvirke elueringsrekkefølgen for den mest aktive enantiomerer.

25 I eksemplene beskrives isoleringen og karakteriseringen av visse diastereomerer. Kromatografisk separering og etterfølgende testing viste at den mer aktive diastereomerer elueres først fra separeringskolonnen (dvs. den mer aktive diastereomerer er kjennetegnet ved at den elueres først fra separeringskolonnen). Ved bruk av forskjellige forbindelser av formel I kan alternative kolonner og/eller forskjellige oppløsningsmidler påvirke elueringsrekkefølgen for den mest aktive diastereomerer.

35 For forbindelsen av formel I med to chirale sentere antas det at den aktive enantiomerer har S,S stereokjemi, men det er ikke ønskelig å være begrenset til denne innledende bestemmelsen.

Når tautomerer eksisterer i forbindelsene av formel I, så menes alle individuelle tautomere forbindelser og kombinasjoner av disse som individuelle spesifikke utførelser av oppfinnelsen.

- 5 Som tidligere nevnt er forbindelsene ifølge oppfinnelsen metalloproteinaseinhibitorer, ved at de spesielt er inhibitorer av MMP13. Hver av de ovenfor angitte indikasjoner for forbindelsene av formel I representerer en uavhengig og spesiell utførelse av oppfinnelsen. Mens det ikke er ønskelig å begrenses av noen teoretiske betraktninger så antas det at foreliggende forbindelser viser selektiv inhibering for hvilken som helst en
- 10 av de ovenfor angitte indikasjoner i forhold til en hvilken som helst MMP1-inhiberende aktivitet; som et ikke-begrensende eksempel kan de vise 100-1000 gangers selektivitet i forhold til hvilken som helst MMP1-inhiberende aktivitet.

- Visse forbindelser ifølge oppfinnelsen har spesiell anvendelse som
- 15 aggreganaseinhibitorer, dvs. inhibitorer av aggregan-nedbrytning. Visse forbindelser ifølge oppfinnelsen har spesiell anvendelse som inhibitorer av MMP9 og/eller MMP12.

- Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan tilveiebringes som farmasøytisk akseptable salter. Disse inkluderer syreaddisjonssalter slik som hydroklorid-, hydrobromid-, citrat- og maleatsalter og salter dannet med fosfor- og svovelsyre. Ifølge et annet aspekt er
- 20 egnede salter basesalter slik som et alkalimetallsalt, for eksempel natrium- eller kaliumsalt, et jordalkalimetallsalt for eksempel kalsium eller magnesiumsalt, eller organisk aminsalt, for eksempel trietylaminsalt.

- 25 De kan også tilveiebringes som *in vivo* hydrolyserbare estere. Disse er farmasøytisk akseptable estere som hydrolyserer i menneskekroppen til dannelsen av stamforbindelsen. Slike estere kan identifiseres ved administrasjon for eksempel intravenøst til et forsøksdyr, av forbindelsen som skal testes og deretter undersøkelse av forsøksdyrets kroppsvæsker. Egnede *in vivo* hydrolyserbare estere for karboksy
- 30 inkluderer metoksymetyl og inkluderer for hydrokso formyl og acetyl, spesielt acetyl.

- For å benytte en forbindelse av formel I eller et farmasøytisk akseptabelt salt *in vivo*-hydrolyserbar ester derav for terapeutisk behandling (inkludert profylaktisk behandling) av pattedyr, inkludert menneske, blir den normalt formulert i overensstemmelse med
- 35 standard farmasøytisk praksis som et farmasøytisk preparat.

Ifølge et annet aspekt ved foreliggende oppfinnelse tilveiebringes derfor et farmasøytisk preparat som innbefatter en forbindelse av formel I som definert ovenfor, eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller en *in vivo*-hydrolyserbar ester derav, og en farmasøytisk akseptabel bærer.

5

De farmasøytiske preparatene ifølge oppfinnelsen kan administreres på standard måte for den sykdomstilstand som det er ønskelig å behandle, for eksempel ved oral, topisk, parenteral, bukal, nasal, vaginal eller rektal administrasjon eller ved inhalering. For disse formål kan forbindelsene ifølge oppfinnelsen formuleres ved hjelp av kjent

10 teknikk til form av for eksempel tabletter, kapsler, vandige eller oljeholdige løsninger, suspensjoner, emulsjoner, kremer, salver, geler, nasalspray, suppositorier, finkelte pulvere eller aerosoler for inhalering, og for parenteral bruk (inkludert intravenøs, intramuskulær eller infusjon) av sterile vandige eller oljeholdige oppløsninger eller suspensjoner sterile emulsjoner.

15

I tillegg til forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan foreliggende farmasøytiske preparat også inneholde eller ko-administreres (samtidig eller sekvensielt) med et eller flere farmakologiske midler av verdi når det gjelder behandling av en eller flere sykdomstilstander som det er referert til i det ovenstående.

20

De farmasøytiske preparatene ifølge foreliggende oppfinnelse vil normalt bli administrert til mennesker slik at det mottas en daglig dose på for eksempel 0,5 til 75 mg/kg kroppsvekt (og fortrinnsvis 0,5 til 30 mg/kg kroppsvekt). Den daglige dosen kan

25 gis i oppdelte doser etter behov, idet den nøyaktige mengden av forbindelsen som mottas administrasjonsveien avhenger av pasientens vekt, alder og kjønn og av den spesielle sykdomstilstand som behandles ifølge prinsipper som er kjent innen teknikken.

30

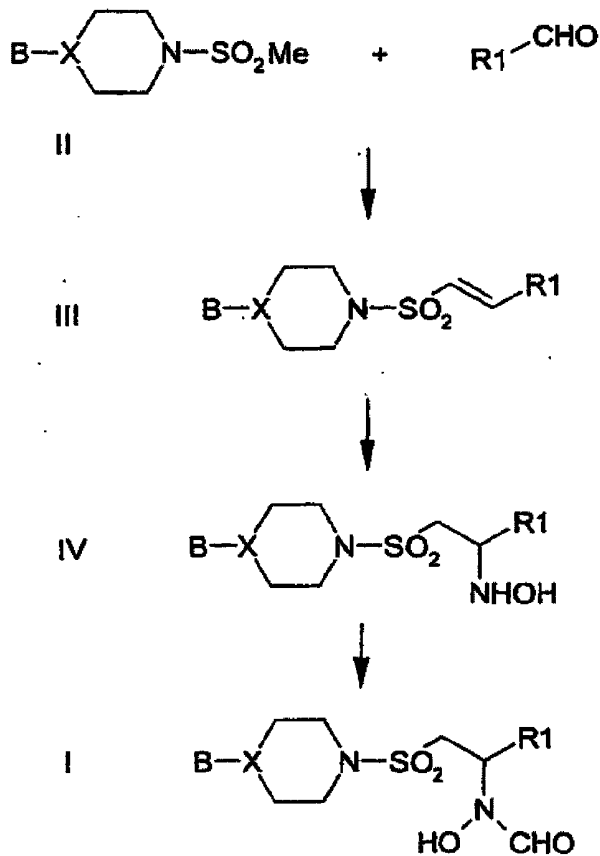
Typiske enhetsdoseringsformer vil inneholde ca. 1 mg til 500 mg av en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse.

Ifølge et ytterligere aspekt tilveiebringer derfor foreliggende oppfinnelse en forbindelse av formel I eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller *in vivo*-hydrolyserbar ester derav for bruk i en fremgangsmåte for behandling av menneske- eller dyrekroppen. Spesielt

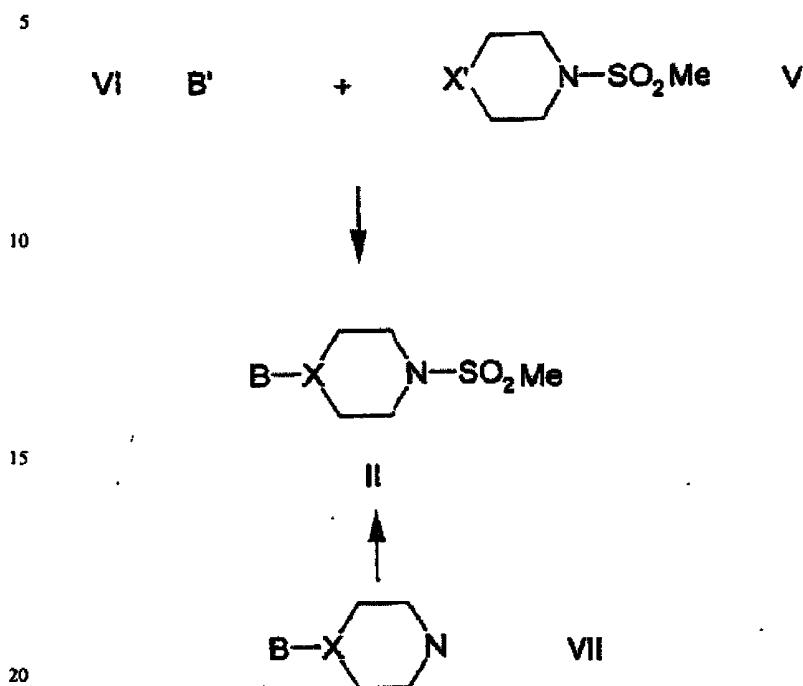
35 angis bruk i behandlingen av en sykdom eller tilstand formidlet av MMP13 og/eller aggreganase og/eller MMP9 og/eller MMP12.

Et ytterligere aspekt ved oppfinnelsen omfatter anvendelsen av en forbindelse med formel I eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller en *in vivo*-hydrolyserbar forløper derav, som definert ovenfor, i fremstillingen av et medikament for bruk i behandlingen av en sykdomstilstand formidlet av et eller flere metalloproteinaseenzymer, slik som artritt (slik som osteoartritt), aterosklerose, kronisk obstruktiv pulmonale sykdommer (COPD).

Ifølge et annet aspekt tilveiebringer foreliggende oppfinnelse en fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel I eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller *in vivo*-hydrolyserbar ester derav, hvilken fremgangsmåte innbefatter omsetning av en forbindelse med formel II med en forbindelse av formel R1CHO til oppnåelse av en alken av formel III, omdannelse av nevnte alken til en forbindelse av formel IV og deretter omdannelse av forbindelsen av formel IV til en forbindelse av formel I, og eventuelt deretter dannelse av et farmasøytisk akseptabelt salt eller en *in vivo*-hydrolyserbar ester av forbindelsen av formel I, alt som angitt nedenfor:



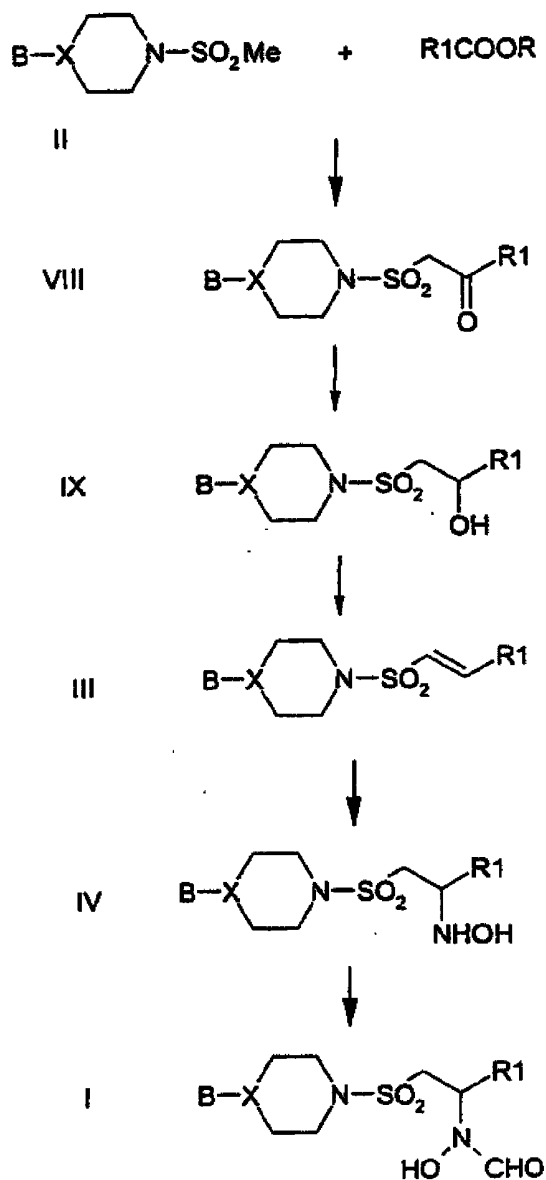
En forbindelse av formel II fremstilles hensiktsmessig ved omsetning av en forbindelse V med en forbindelse av formel VI, hvori B' er en forløper for B og X' representerer X eller en forløper for X eller en aktivert form av X egnet for omsetning med B'. II kan også fremstilles fra forbindelse VII som vist i det nedenstående:



Ifølge et annet aspekt tilveiebringer foreliggende oppfinnelse en fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel I eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller *in vivo*-hydrolyserbar ester derav, hvilken fremgangsmåte innbefatter omsetning av en

25 forbindelse med formel II med en forbindelse av formel R<sub>1</sub>COOR til oppnåelse av en forbindelse av formel VIII, omdannelse av forbindelsen av formel VIII til en forbindelse av formel IX, omdannelse av forbindelsen av formel IX til en alken av formel III, omdannelse av nevnte alken til en forbindelse av formel IV, og deretter omdannelse av forbindelsen av formel IV til en forbindelse av formel I, og eventuelt deretter dannelse

30 av et farmasøytisk akseptabelt salt eller *in vivo*-hydrolyserbar ester av forbindelsen av formel I, alt som angitt nedenfor:



Det vil forstås at mange av de relevante utgangsmaterialene er kommersielt tilgjengelige. I tillegg viser følgende tabell detaljer angående aldehyd-mellomprodukter og deres tilsvarende registernummer i Chemical Abstracts.

5

RCHO	Chemical Abstracts Registry Numbers
3-(2-pyrimidinyltio)-proionaldehyd	155957-56-5
3-(2-pyrazinyl)butaraldehyd	177615-94-0
3-fenylsulfonylamidopropan	57483-28-0

4-(4-metoksyfenyl)-butyraldehyd	160093-24-3
4(3-metoksyfenyl)-butyraldehyd	113504-55-5

### Aldehyder uten Chemical Abstracts-registertall

5 3-(2-pyrimidyl)propionaldehyd. Til en oppløsning av 2-brompyrimidin (7.95 g, 0,05M) i acetonnitril (150 ml) ble det tilsatt propargylalkohol (4,2 g, 0,075 M), bis-(trifenylfosfin)-palladium(II)klorid (750 mg, 1 Mm), kobberjodid (100 mg, 0,5 mM) og trietylamin (25 ml, 0,25 M) og blandingen ble omrørt og oppvarmet ved 70 °C i 2 timer. En ytterligere mengde propargylalkohol (2,1 g, 0,038 M), bis-(trifenylfosfin)-palladium(II)klorid (375 mg, 0,5 ml) og kobberjodid (50 mg, 0,25 ml) ble deretter  
10 tilsatt til reaksjonsblandingen som deretter ble omrørt og oppvarmet ved 70 °C i ytterligere 1 time.

Reaksjonsblandingen ble inndampet til tørrhet og resten som var forhåndsadsorbent på silika ble kromatografert. Eluering med etylacetat ga 3-(2-pyrimidyl)prop-2-yn-2-ol som et gult fast stoff 4,45 g (66 %).

15 NMR (CDCl<sub>3</sub>) 2,9 (1H, t), 4,5 (2H, d), 7,3 (1H, d), 8,8 (2H, t).  
MS funnet MH<sup>+</sup> 135.

3-(2-pyrimidyl)prop-2-yn-1-ol (4,45 g, 0,033 M) ble oppløst i etylacetat (140 ml), 10 % Pd/C (890 mg) ble tilsatt og blandingen omrørt under en hydrogenatmosfære i 6 timer.  
20 Reaksjonsblandingen ble filtrert gjennom celitt og filtratet inndampet og dette ga 3-(2-pyrimidyl)propan-1-ol som en gul olje, 4,15 g (91 %).

NMR (CDCl<sub>3</sub>) 2,1 (2H, m), 3,2 (2H, t), 3,8 (2H, t), 7,2 (1H, t), 8,7 (2H, d).  
MS funnet MH<sup>+</sup> 139.

25 3-(2-pyrimidyl)propan-1-ol ble oksidert til oppnåelse av 3-(2-pyrimidyl)propionaldehyd ved bruk av følgende Swern-betingelser. Til oksalyklorid (14,3 ml) oppløst i diklormetan (700 ml) ble det tilsatt DMSO (21,3 ml) mens temperaturen ble holdt under -60 °C. Etter 15 minutter ble alkoholen (20,8 g) som var oppløst i diklormetan (20 ml) langsomt tilsatt fulgt 30 minutter senere av trietylamin (125 ml). Etter 15 minutter fikk  
30 reaksjonsblandingen oppvarmes til romtemperatur da vann (100 ml) ble tilsatt. Oppløsningsmiddelet ble separert og det organiske laget ble vasket med vann (3 x 150 ml), tørket (MgSO<sub>4</sub>) og inndampet og dette ga en olje som ble rensset ved flash kolonnekromatografi ved eluering med etylacetat/metanol (5 %) hvilket ga produktet (8,71 g, 43 %) som en olje.

35 NMR CDCl<sub>3</sub> 3,0 (2H, t), 3,4 (2H, t), 7,1 (1H, t), 8,7 (2H, d), 9,9 (1H, s).

Ved bruk av den ovenfor beskrevne prosedyre ble følgende aldehyder fremstilt:

4-(2-pyrimidyl)butyraldehyd ved bruk av 3-butyn-1-ol istedenfor propargylalkohol.

NMR CDCl<sub>3</sub> 9,8 (1H, s), 8,6 (2H, m), 7,15 (1H, m), 3,0 (2H, m), 2,5 (2H, m), 2,2 (2H, m).

3-(2-pyrazinyl)propionaldehyd ved bruk av 2-brompyrazin istedenfor 2-brompyrimidin.

NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) 9,77 (s, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,54 (dd, 1H), 8,46 (d, 1H), 3,10 (t, 2H), 2,92 (t, 2H).

4-(2-pyrazinyl)butaraldehyd ved bruk av 2-brompyrazin istedenfor 2-brompyrimidin og 3-butyn-1-ol istedenfor propargylalkohol.

NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) 9,68 (s, 1H), 8,56 (m, 2H), 8,49 (m, 1H), 2,80 (t, 2H), 2,5 (m, 2H), 1,96 (m, 2H).

4-(4-trifluormetylpyrimidin-2-yl)butanal ved bruk av 2-klor-4-trifluorpyrimidin (CAS registreringsnummer 33034-67-2) istedenfor 2-brompyrimidin og 3-butyno-1-ol istedenfor propargylalkohol.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 9,80 (s, 1H), 8,92 (d, 1H, J=5,0 Hz), 7,47 (d, 1H, J=5,0 Hz), 3,11 (dd, 2H, J=7,5, 7,5 Hz), 2,60 (dd, 2H, J=6,1, 6,1 Hz), 2,21 (m, 3H).

4-(5-fluorpyrimidin-2-yl)butanal ved bruk av 2-klor-5-fluorpyrimidin (CAS registreringsnummer 62802-42-0) istedenfor 2-brompyrimidin og 3-butyno-1-ol istedenfor propargylalkohol.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 9,90 (s, 1H), 8,52 (s, 2H, J=5,0 Hz), 7,47-3,47 (m, 2H), 3,33 (dd, 2H, J=6,8, 6,8 Hz), 3,02 (m, 2H).

4-(4-metoksypyrimidin-2-yl)butanal ved bruk av 2-klor-4-metoksypyrimidin (CAS registreringsnummer 22536-63-6) istedenfor 2-brompyrimidin og 3-butyno-1-ol istedenfor propargylalkohol.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 9,80 (s, 1H), 8,34 (d, 1H, J=5,0 Hz), 6,55 (d, 1H, J=5,0 Hz), 3,97 (s, 3H), 2,91 (dd, 2H, J=6,8, 6,8 Hz), 2,58 (m, 2H), 2,20 (m, 2H).

4-(5-etylpyrimidin-2-yl)butanal ved bruk av 2-klor-5-etylpyrimidin (CAS registreringsnummer 111196-81-7) istedenfor 2-brompyrimidin og 3-butyno-1-ol istedenfor propargylalkohol.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 9,79 (s, 1H), 8,51 (s, 2H), 2,99 (dd, 2H,  $J=7,4$ , 7,4 Hz), 2,54 (m, 4H), 2,17 (p, 1H,  $J=7,4$  Hz), 1,04 (t, 2H,  $J=7,2$  Hz).

5-(2-pyrimidyl)pentanal ved bruk av 2-brompyrimidin og 4-pentyn-1-ol istedenfor propargylalkohol.

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 9,8 (1H, s), 8,65 (2H, m), 7,1 (1H, m), 3,0 (2H, m), 2,5 (2H, m), 1,9 (2H, m), 1,7 (2H, m).

3-(5-brompyrimidin-2-yl)propanal ved bruk av 2-jod-5-brompyrimidin istedenfor 2-brompyrimidin.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 9,90 (s, 1H), 8,70 (s, 2H), 3,30 (dd, 2H), 3,0 (dd, 2H).

4-(4-pyrimidyl)-butan-1-al, 2,4-diklorpyrimidin (4,47 g, 0,03 M) ble oppløst i trietylamin (250 ml) under argon.  $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$  (420 g, 0,006 M), CuI (28 mg, 0,000015M) og 3-butyn-1-ol (2,36 ml, 0,03M) ble tilsatt og blandingen ble rørt ved omgivelsestemperatur i 18 timer. Etter inndamping til tørrhet ble vann (250 ml) tilsatt og ekstrahert med diklormetan. De kombinerte organiske fasene ble tørket og inndampet til tørrhet. Den resterende oljen ble kromatografert ved eluering med isoheksan/etylacetat 1:1 og dette ga 4-(2-klor-4-pyrimidyl)-3-butyn-1-ol som en olje (3,3 g).

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) d 8,5 (d, 1H), 7,3 (d, 1H), 3,9 (t, 2H), 2,8 (m, 2H), 1,6 (s, 1H).

Massespektrografi, funnet:  $\text{MH}^+$  183.

Dette materialet ble hydrogenert som beskrevet ovenfor, men i nærvær av en ekvivalent trietylamin, og dette ga den ønskede mettede alkoholen som ble oksidert ved bruk av den tidligere beskrevne Swern-oksidasjonen til oppnåelse av den ønskede forbindelsen 4-(4-pyrimidyl)-butan-1-al.

NMR  $\text{CDCl}_3$  d 9,8 (s, 1H), 9,1 (s, 1H), 8,5 (d, 1H), 7,1 (d, 1H), 2,8 (t, 2H), 2,5 (t, 2H), 2,1 (m, 2H).

Massespektrografi, funnet:  $\text{MH}^-$  149.

3-(5-fluorpyrimidin-2-yl)propanal. Til en omrørt oppløsning av (E)-1-etoksy-3-(5-fluorpyrimidin-2-yl)prop-2-enyletyleter og (Z)-1-etoksy-3-(5-fluorpyrimidin-2-yl)prop-2-enyletyleter (9,7 g, 43 mM) i tørr etanol (100 ml) ved romtemperatur under en argonatmosfære ble det tilsatt 10 % palladium på aktivert trekull (1,0 g).

Reaksjonskolben ble deretter evakuert og fylt med hydrogengass. Blandingene ble deretter omrørt i 18 timer ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble så filtrert gjennom en pute av celitt og inndampet under redusert trykk og dette ga en gul olje (8,7

g, 89 %). Til en oppløsning av denne oljen (15 g, 66 mmol) i THF (200 ml) ved romtemperatur ble det tilsatt en vandig oppløsning av saltsyre (36 ml av en 2M oppløsning, 72 mmol) og reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 3 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter fortynnet med etylacetat (100 ml) og blandingens pH-verdi brakt til pH = 9 ved tilsetning av vandig natriumhydrogenkarbonatoppløsning (mettet 100 ml). Lagene ble deretter separert og den vandige fasen ekstrahert med etylacetat (3 x 100 ml). De kombinerte organiske ekstraktene ble deretter tørket ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) og inndampet under redusert trykk og dette ga 3-(5-fluorpyrimidin-2-yl)propanal (16 g) som ble benyttet uten ytterligere rensing.

<sup>1</sup>H NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 9,90 (s, 1H), s, 2H), 3,33 (dd, 2H, J=6,9, 6,9 Hz), 3,00 (dd, 2H, J=6,9, 6,9 Hz).

Utgangsmaterialet ble oppnådd ved følgende fremgangsmåte: Til en oppløsning av 2-klor-5-fluorpyrimidin (CAS registernummer 62802-42-0) (9,0 g, 68 mmol) og 1-tributylstannyl-3,3-dietoksyprop-1-en (42,8 g, 102 mmol, 5:1 blanding av E:Z isomerer) i tørr DMF (140 ml) under en atmosfære av tørr argon ble det sekvensielt tilsatt fast kaliumkarbonat (9,4 g, 68 mmol), tetraetylammoniumklorid (11,2 g, 68 mmol) og bis(trifenylfosfin)palladium(II)klorid (2,4 g, 3,4 mmol). Den resulterende blanding ble deretter oppvarmet til 120 °C i 3 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter avkjølt i romtemperatur og ble fortynnet med vann (100 ml) og dietyleter (150 ml). Denne blandingen ble deretter filtrert gjennom en celittpute. Lagene ble separert og den vandige fasen separert med dietyleter (3 x 100 ml). De kombinerte organiske ekstraktene ble deretter tørket ( $\text{MgSO}_4$ ), filtrert og fordampet under redusert trykk. Flash kromatografi (silikagel, 10 % etylacetat i heksaner) ga deretter produktet som en blekgulolje og en 3:1 blanding av E:Z isomerer (9,7 g, 63 %).

E-isomer: <sup>1</sup>H NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 8,53 (s, 2H), 6,99 (dd, 1H, J=15,4, 4,1 Hz), 6,86 (d, 1H, J=15,4 Hz), 5,14 (d, 1H, J=4,1 Hz), 3,56 (m, 4H), 1,24 (t, 6H, J=7,1 Hz).

Z-isomer: <sup>1</sup>H NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 8,57 (s, 2H), 6,65 (d, 1H, J=12,1 Hz), 6,49 (d, 1H, J=7,5 Hz), 6,09 (dd, 1H, J=12,1, 7,5 Hz), 3,70 (m, 4H), 1,21 (t, 6H, J=7,1 Hz).

En analog fremgangsmåte ble benyttet for å fremstille følgende aldehyder ved bruk av den passende substituerte 2-klorpyrimidinforbindelsen:

3-(4-metoksyprymidin-2-yl)propanal

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 9,82 (s, 1H), 8,34 (d, 1H,  $J=8,4$  Hz), 6,55 (d, 1H,  $J=7,4$  Hz), 3,91 (s, 3H), 3,28 (dd, 2H,  $J=7,4, 7,4$  Hz), 2,99 (dd, 2H,  $J=7,4, 7,4$  Hz).

3-(4-trifluormetylpyrimidin-2-yl)propanal

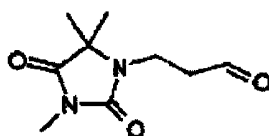
5  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 9,92 (s, 1H), 8,90 (d, 1H,  $J=5,0$  Hz), 7,47 (d, 1H,  $J=5,0$  Hz), 3,43 (dd, 2H,  $J=6,8, 6,8$  Hz), 3,07 (dd, 2H,  $J=6,8, 6,8$  Hz).

3-(5-etylpyrimidin-2-yl)propanal

10  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 9,91 (s, 1H), 8,49 (s, 2H), 3,31 (dd, 2H,  $J=6,9, 6,9$  Hz), 2,98 (dd, 2H,  $J=6,9, 6,9$  Hz), 2,61 (q, 2H,  $J=7,6$  Hz), 1,26 (t, 3H,  $J=7,6$  Hz).

3,5,5-trimetyl-1-propanalhydantoin

15



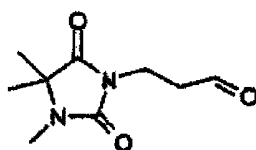
En oppløsning av 3,5,5-trimetylhydantoin (CAS (6345-19-3)) (3,5 g, 0,025 mol), 2-(2-brometyl)-1,3-dioksolan (4,8 ml, 0,041 mol),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (8,5 g, 0,062 mol),  
 20 benzyltrimetylammoniumklorid (2,23 g, 0,012 mol) i MeCN (100 ml) ble tilbakeløpskokt sammen i 24 timer. Reaksjonsblandingen fikk avkjøles til romtemperatur og ble filtrert, og filtratet ble inndampet i vakuum. Resten ble opptatt i DCM, deretter vasket med vann (X3), før inndamping i vakuum. Resten ble azeotropbehandlet med toluen (X3) og dette ga en gul olje (5,4 g). Oljen ble deretter  
 25 omrørt i THF (30 ml) med kons. HCl (4 ml) ved romtemperatur i 20 timer. Nøytralisering ble foretatt med vandig  $\text{NaHCO}_3$  og ekstraksjon foretatt med DCM (X8). De kombinerte organiske stoffene ble tørket over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  og inndampet i vakuum og dette ga en gul olje (4,3 g).

30  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 9,82 (s, 1H), 3,62 (t, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,90 (m, 2H), 1,37 (s, 6H).

30

1,5,5-trimetyl-3-propanalhydantoin

35



1,5,5-trimetylhydantoin (CAS (6851-81-6)) (5,0 g, 35,0 mol) ble tilsatt til en blanding av NaOEt (0,02 g, 0,298 mmol, katalytisk) og EtOH (8 ml) og det hele omrørt under argon. Blandingen ble oppvarmet til 30 °C før langsom tilsetning av akrolein (2,35 ml), og reaksjonen var eksoterm til 45 °C. Reaksjonsblandingen fikk avkjøles til romtemperatur og ble omrørt i ytterligere 2 timer. AcOH (0,136 ml, 2,4 mmol) og silikagel (3,5 g) ble tilsatt til blandingen før inndamping i vakuum. Produktet ble kromatografert på en silikakolonne (elueringsmiddel: 5 % aceton/DCM) og dette ga en klar olje (6,2 g). Ytterligere rensing av resten på aluminiumoksid (elueringsmiddel:DCM) ga en klar olje (2,7).

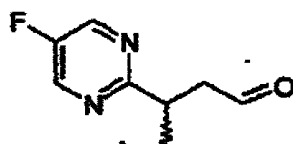
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 9,78 (s, 1H), 3,88 (t, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,82 (m, 2H), 1,37 (s, 6H).

På analog måte ble 1,5,5-trimetyl-3-butanalhydantoin fremstilt (M+H 213).

3-(3-klorfenyl)butyraldehyd. En blanding av 3-klorjodbenzen (2,38 g), palladiumacetat (20 mg), natriumbikarbonat (1,01 g) og krotylalkohol (1,28 ml) i N-metylpyrrolidon (4 ml) ble omrørt og oppvarmet ved 130 °C i 2 timer. Reaksjonsblandingen fikk avkjøles, vann (50 ml) ble tilsatt og blandingen ekstrahert med dietyleter (2 x 50 ml). De kombinerte organiske ekstraktene ble tørket og resten oppnådd ved fjerning av oppløsningsmiddelet ble rensed ved kromatografi gjennom silika ved eluering av en blanding med etylacetat og metylenklorid (1:20) hvor tittel forbindelsen var en olje, utbytte 519 mg, M-H = 181.

3-(2-pyridyl)butyraldehyd. Fremstilt ved Swern-oksidasjon av den tilsvarende alkoholen (CAS 90642-86-7).

3-(5-fluorpyrimidin-2-yl)butanal



Konsentrert saltsyre (1 ml) ble tilsatt til en omrørt oppløsning av 2-[2-(1,3-dioxolan-2-yl)-1-metyletyl]-5-fluorpyrimidin (1,1 g) i tetrahydrofuran (10 ml) ved omgivelsestemperatur. Omrøring ble foretatt i 3 timer og deretter ble fast natriumhydrogenkarbonat tilsatt til nøytral pH. Blandingen ble helt på en Chemelutpatron og vasket med etylacetat (3 x 20 ml), de kombinerte organiske materialene ble

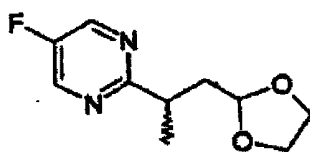
tørket over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  og inndampning foretatt i vakuum og dette ga 3-(5-fluorpyrimidin-2-yl)butanal (300 mg, 35 %) som ble benyttet uten ytterligere rensing.

Utgangsmaterialet ble fremstilt som følger:

5

### 2-[2-(1,3-dioksolan-2-yl)-1-metyletyl]-5-fluorpyrimidin

10



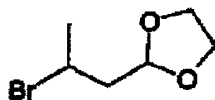
Til en omrørt suspensjon av aktivert "Rieke"-sink i tetrahydrofuran (21 ml, 1,53M) ble det tilsatt 2-(2-brompropyl)-1,3-dioksolan (6,6 g) i tetrahydrofuran (50 ml), en stigning i temperatur fra 21 °C til 40 °C ble observert, oppvarming ble foretatt ved 40 °C i 1 time, hvorefter det hele fikk avkjøles til omgivelsestemperatur før tilsetning av 2-klor-5-fluorpyrimidin (3 g) og [1,2-bis(difenylfosfino)-propan]diklornikkel(II)klorid (368 mg). Blandingen ble omrørt ved omgivelsestemperatur i 4 timer, deretter filtrert gjennom en pute av celiitt og filtratet ble inndampet under redusert trykk. Flash kromatografi (silikagel, heksan-25 % etylacetat i heksaner) ga deretter produktet som en blekgul olje (1,1 g);

20

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO): 8,81 (s, 2H), 4,73 (dd, 1H), 3,66-3,87 (m, 4H), 3,21-3,30 (m, 1H), 2,19 (ddd, 1H), 1,83 (ddd, 1H), 1,27 (d, 3H);  $m/z$  213 (M+1).

### 2-(2-brompropyl)-1,3-dioksolan

25



Krotonaldehyd (9,18 g, 108 mmol) ble tilsatt dråpevis til en omrørt oppløsning av bromtrimetylsilan (24 g, 156 mmol) ved 0 °C, omrøring ble foretatt i 1 time ved 0 °C, og deretter oppvarming til romtemperatur og omrøring i ytterligere 1 time. Etylenglykol (9,5 g, 156 mmol) og p-toluensulfonsyre (100 mg) ble tilsatt og oppløsningen ble oppvarmet til tilbakelep, og vann ble fjernet ved bruk av et Dean- og Stark-apparat. Ved fullføring av denne fjerningen ble blandingen avkjølt til romtemperatur og vasket med vandig natriumhydrogenkarbonatoppløsning (mettet, 2 x 50 ml). Resten ble rensert ved

35

vakuumdestillasjon og dette ga 2-(2-brompropyl)-1,3-dioksolan (18,8 g, 40-42 °C @ 1 mm Hg, 89 %).

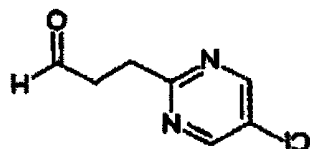
$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 5,05 (dd, 1H), 4,18-4,33 (m, 1H), 3,84-4,0 (m, 4H), 2,25 (ddd, 1H), 2,03 (ddd, 1H), 1,75 (d, 3H).

5

En analog fremgangsmåte ble benyttet for å fremstille følgende aldehyder ved bruk av passende substituert 2-klorpyrimidin og 1,3-dioksolan:

### 3-(5-klorpyrimidin-2-yl)propanal

10

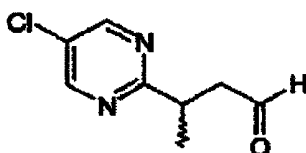


$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 9,90 (s, 1H), 8,60 (s, 2H), 3,32 (dd, 2H), 3,04 (dd, 2H).

15

### 3-(5-klorpyrimidin-2-yl)butanal

20

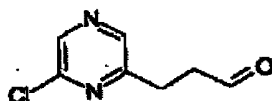


$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 9,85 (s, 1H), 8,60 (s, 2H), 3,65 (m, 1H), 3,14 (dd, 1H), 2,75 (dd, 1H), 1,39 (d, 3H).

25

### 3-[2-(6-klorpyrazinyl)]propanal

30



3-[2-(6-klorpyrazinyl)]propanaldietylacetal (200 mg, 0,82 mmol) ble behandlet med 2N saltsyre (450  $\mu\text{l}$ ) i tetrahydrofuran (2,5 ml) ved romtemperatur i 18 timer. Etter justering av pH til 8 ved bruk av mettet vandig bikarbonat, ble reaksjonsblandingen ekstrahert (X3) med etylacetat og de organiske materialene ble tørket (vannfritt natriumsulfat), filtrert og konsentrert i vakuum, hvilket ga tittelforbindelsen som en mørkebrun olje (137 mg, 98 %). Dette materialet ble benyttet uten ytterligere rensing.

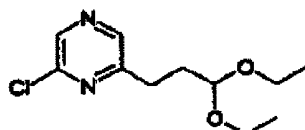
35

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,85 (1H, s), 8,4 (2H, 2 x s), 3,5 (2H, t), 3,0 (2H, t).

Utgangsmateriale ble oppnådd ved følgende fremgangsmåte:

### 3-[2-(6-klorpyrazinyl)]propynaldietylacetal

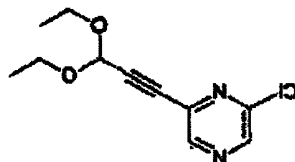
5



3-[2-(6-klorpyrazinyl)]propynaldietylacetal (5,5 g, 22,9 mmol) i etanol (55 ml) ble avgasset med argon og platina (IV) oksid (52 mg, 0,23 mmol) ble tilsatt. Reaksjonsbeholderen ble evakuert og en atmosfære av hydrogen ble innført. Etter 2 dager ble reaksjonsblandingen konsentrert i vakuum og renset ved flash kromatografi ved eluering med en gradient av 0-50 % etylacetat i isoheksan og dette ga 3-[2-(6-klorpyrazinyl)]propynaldietylacetal som en blekgul olje (1,17 g, 21 %).  
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,4 (1H, s), 8,35 (1H, s), 4,5 (1H, t), 3,75-3,55 (2H, m), 3,55-3,4 (2H, m), 2,9 (2H, dd), 2,1 (2H, dd), 1,2 (6H, t).

### 3[2-(6-klorpyrazinyl)]propynaldietylacetal

20



Til en løsning av 2,6-diklorpyrazin (1 g, 6,7 mmol) og propionaldehyddietylacetal (1,1 ml, 7,4 mmol) i acetonitril (10 ml) ved romtemperatur under en atmosfære av argon ble det tilsatt bis(trifenyfosfin)palladium(II)diklorid (94 mg, 0,13 mmol) og kobber(I)jodid (51 mg, 0,27 mmol) fulgt av trietylamin (4,7 ml, 33,6 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur over natten. Oppløsningsmiddelet ble fjernet i vakuum og resten renset ved flash kromatografi med eluering med 10-20% etylacetat i isoheksan og dette ga 3-[2-(6-klorpyrazinyl)]propynaldietylacetal som en gul olje (660 mg, 41 %).  
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,6 (1H, s), 8,55 (1H, s), 3,9-3,75 (2H, m), 3,7-3,4 (2H, m), 1,25 (6H, t).  
 m/s (EI<sup>+</sup>) 241/243 (MH<sup>+</sup>).

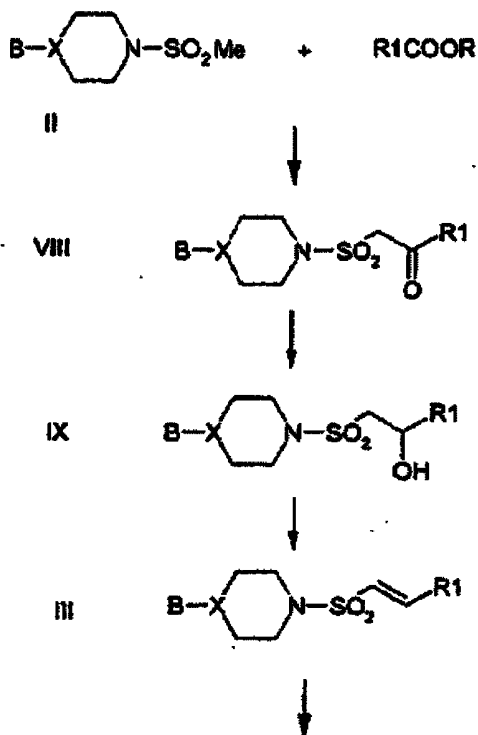
35

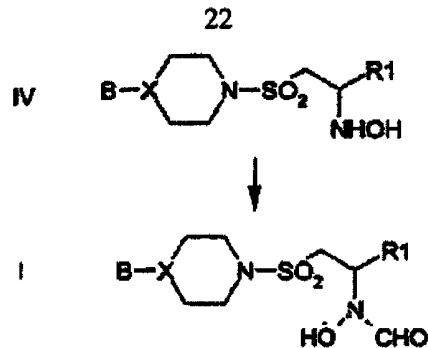
En alternativ fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel I eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller *in vivo*-hydrolyserbar ester derav innbefatter

omsetning av en forbindelse av formel II med en forbindelse av formel R1COOR til oppnåelse av en forbindelse av formel VIII, omdannelse av denne til en forbindelse av formel IX, omdannelse av forbindelsen med formel IX til en alken av formel III, som deretter omdannes til en forbindelse av formel IV som er en forløper til forbindelse I, og eventuelt deretter dannelse av et farmasøytisk akseptabelt salt eller *in vivo*-hydrolyserbar ester av forbindelsen av formel I som angitt i det nedenstående.

Passende estere av formel R1COOR kan være kommersielt tilgjengelige eller tilgjengelig på annen måte eller kan fremstilles ved bruk av for eksempel en prosedyre som er analog med den beskrevet i eksempel 10. Det vil forstås at det er mulig å benytte en hvilken som helst ester av formel R1COOR (hvor R1 er som definert tidligere): -R kan være en hvilken som helst gruppe inkludert for eksempel alkyl, aralkyl, heteroaryl osv.

15





5

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan evalueres for eksempel i følgende prøver:

10

### Prøver med isolert enzym

#### Matriks-metalloproteinasefamilie inkludert for eksempel MMP13

Rekombinant humant proMMP13 kan uttrykkes og renses som beskrevet av Knauper et al. (V. Knauper et al., (1996) *The Biochemical Journal* 271:1544-1550 (1996)). Det rensede enzymet kan benyttes til å kontrollere aktivitetshemmere som følger: rensed proMMP13 aktiveres ved bruk av 1 mM aminofenylkvikksølvsyre (APMA), 20 timer ved 21 °C; den aktiverte MMP13 (11,25 ng per prøve) innkuberes i 4-5 timer ved 35 °C i analysebuffer (0,1 M Tris-HCl, pH 7,5 inneholdende 0,1 M NaCl, 20 mM CaCl<sub>2</sub>, 0,02 mM ZnCl og 0,05 % (vekt/vol) Brij 35) ved bruk av det syntetiske substratet 7-metoksykumarin-4-yl)acetyl.Pro.Leu.Gly.Leu.N-3-(2,4-dinitrofenyl)-L-2,3-diamonopropionyl.Ala.Arg.NH<sub>2</sub> i nærvær eller fravær av inhibitorer. Aktivitet bestemmes ved måling av fluorescensen ved  $\lambda_{ex}$  328 nm og  $\lambda_{em}$  393 nm. Prosent inhibering beregnes som følger: % inhibering = (fluorescens<sub>pluss inhibitor</sub> - fluorescens<sub>bakgrunn</sub>) dividert med (fluorescens<sub>minus inhibitor</sub> - fluorescens<sub>bakgrunn</sub>).

15  
20  
25

En lignende protokoll kan benyttes for andre uttrykte og rensede pro-MMPer ved bruk av betingelser for substrater og buffere som er optimale for den spesielle MMP, for eksempel som beskrevet i C. Graham Knight et al., (1992) *FEBS Lett.* 296(3):263-266.

30

#### Adamalysinfamilie inkludert for eksempel TNF-konvertase

Forbindelsenes evne til å inhibere proTNF $\alpha$ -konvertaseenzym kan bestemmes ved bruk av en delvis rensed, isolert enzymprøve, hvor enzymet er oppnådd fra membraner av THP-1 som beskrevet av K.M. Mohler et al., (1994) *Nature* 370:218-220. Den rensede enzymaktiviteten og inhibering derav bestemmes ved inkubasjon av det delvis rensede enzymet i nærvær eller fravær av testforbindelser ved bruk av substratet 4',5'-dimetoksyfluoresceinyl Ser.Pro.Leu.Ala.Gln.Ala.Val.Arg.Ser.Ser.Ser.Arg.Cys(4-(3-

35

suksinimid-1-yl)-fluorescein)-NH<sub>2</sub> i analysebuffer (50 mM Tris HCl, pH 7,4 inneholdende 0,1 % (vekt/vol) Triton X-100 og 2 mM CaCl<sub>2</sub>) ved 26 °C i 18 timer. Inhiberingsomfanget bestemmes som for MMP13 med unntagelse for at  $\lambda_{ex}$  490 nm og  $\lambda_{em}$  530 nm ble anvendt. Substratet ble syntetisert som følger. Substratets peptiddel ble sammenbygd på Fmoc-NH-Rink-MBHA-polystyrenharpiks enten manuelt på et automatisk peptid-syntetiseringsapparat ved hjelp av standard metoder som involverer bruk av Fmoc-aminosyrer og O-benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tetrametylhuronium-heksafluorofosfat (HBTU) som koblingsmiddel med minst et 4- eller 5-gangers overskudd av Fmoc-aminosyre og HBTU. Ser<sup>1</sup> og Pro<sup>2</sup> ble dobbelkoblet. Følgende sidekjede-beskyttelsesstrategi ble benyttet: Ser<sup>1</sup>(But), Gln<sup>5</sup>(Trityl), Arg<sup>8,12</sup>(Pmc eller Pbf), Ser<sup>9,10,11</sup>(Trityl), Cys<sup>13</sup>(Trityl). Etter sammenbygging ble den N-terminale Fmoc-beskyttelsesgruppen fjernet ved behandling av Fmoc-peptidylharpiksen med DMF. Den således oppnådd aminopeptidylharpiksen ble acylert ved behandling i 1,5-2 timer ved 70 °C med 1,5-2 ekvivalenter av 4',5'-dimetoksyfluorescein-4(5)-karboksylsyre (Khanna og Ullman, (1980) Anal. Biochem. 108:156-161) som hadde blitt forhåndsaktivert med diisopropylkarbodiimid og 1-hydroksybenzotriazol i DMF). Dimetoksyfluoresceinyl-peptidet ble deretter samtidig utsatt for fjerning av beskyttelse og spaltet fra harpiksen ble behandlet med trifluoreddiksyre inneholdende 5 % av både vann og trietylsilan. Dimetoksyfluoresceinylpeptidet ble isolert ved inndamping, triturering med dietyleter og filtrering. Det isolerte peptidet ble omsatt med 4-(N-maleimido)-fluorescein i DMF inneholdende diisopropyletylamin, produktet ble renset ved RP-HPLC og til slutt isolert ved frysetørring fra vandig eddiksyre. Produktet ble karakterisert ved MALDI-TOF MS og aminosyreanalyse.

#### 25 Naturlige substrater

Aktiviteten til forbindelsene ifølge oppfinnelsen som inhibitorer av aggregasjonsbrytning kan bestemmes ved anvendelse av fremgangsmåter for eksempel basert på det som er angitt i E.C. Arner et al., (1998) Osteoarthritis and Cartilage 6:214-228; (1999) Journal of Biological Chemistry, 274 (10), 6594-6601 og antistoffene beskrevet deri. Forbindelsenes potensial til å virke som inhibitorer mot collagenaser kan bestemmes som beskrevet av T. Cawston og A. Barrett (1979) Anal. Biochem. 99:340-345.

#### Inhibering av metalloproteinaseaktivitet i celle/vev-basert aktivitet

#### 35 Test som et middel for å inhibere membransheddaser slik som TNF-konvertase

Foreliggende forbindelsers evne til å inhibere den cellulære prosesseringen av TNF $\alpha$ -produksjon kan bestemmes i THP-1-celler ved bruk av en ELISA for å detektere frigitt

TNF, vesentlig som beskrevet av K.M. Mohler et al., (1994) Nature 370:218-220. På lignende måte kan prosesseringen eller sheddingen av andre membranmolekyler slik som de beskrevet i N.M. Hooper et al., (1997) Biochem. J. 321:265-279 kan testes ved anvendelse av passende cellelinjer og med egnede antistoffer for å detektere det avkastede proteinet.

#### Test som et middel for å inhibere cellebasert invasjon

Foreliggende forbindelser evne til å inhibere migreringen av celler i en invasjonsprøve kan bestemmes som beskrevet i A. Albini et al., (1987) Cancer Research 47:3239-3245.

#### Test som et middel for å inhibere helblod-THF-sheddaseaktivitet

Foreliggende forbindelsers evne til å inhibere TNF $\alpha$ -produksjon bestemmes i en prøve med humant helblod hvor LPS anvendes for å stimulere frigivningen av TNF $\alpha$ .

Heparinisert (10 enheter/ml) humant blod oppnådd fra frivillige fortynnes 1:5 med medium (RPMI1640 + bikarbonat, penicillin, streptomycin og glutamin) og innkuberes (160  $\mu$ l) med 20  $\mu$ l av testforbindelse (triplikater) i DMSO eller passende vehikkel i 30 min ved 37 °C i en fuktet (5 % CO<sub>2</sub>/95 % luft) inkubator før tilsetning av 20  $\mu$ l LPS (E. Coli. 0111:B4; sluttkonsentrasjon 10  $\mu$ g/ml). Hver prøve innbefatter kontroller av fortynnet blod innkubert med medium alene (6 brønner/plate) eller en kjent TNF $\alpha$ -inhibitor som standard. Platene innkuberes deretter i 6 timer ved 37 °C (fuktet inkubator), sentrifugeres (2000 omdr./min i 10 min; 4 °C), plasma høstes (50-100  $\mu$ l) og lagres i 96-brønners plater ved -70 °C før etterfølgende analyse for TNF $\alpha$ -konsentrasjon ved bruk av ELISA.

#### Test som et middel for å inhibere *in vitro*-brusknedbrytning

Foreliggende forbindelsers evne til å inhibere nedbrytningen av aggregan- eller kollagenkomponenter i brusk kan bestemmes vesentlig som beskrevet av K.M. Bottomley et al., (1997) Biochem J. 323:483-488.

#### Farmakodynamisk test

For å evaluere foreliggende forbindelsers "clearance" egenskaper og biotilgjengelighet anvendes en *ex vivo*-farmakodynamisk test som utnytter de syntetiske substratprøvene i det ovenstående eller alternativt HPLC eller massespektrometrisk analyse. Dette er en generisk test som kan anvendes for å bestemme forbindelsers "clearance" hastighet over et område av forbindelser. Dyr (for eksempel rotter, marmosetter) doseres iv eller po med en oppløselig formulering av forbindelse (slik som 20 % vekt/vol DMSO, 60 % vekt/vol PEG400) og ved etterfølgende tidspunkter (for eksempel 5, 15, 30, 60, 120,

240, 480, 720, 1220 min) tas blodprøvene fra en passende beholder over i 10U heparin. Plasmafraksjoner oppnås etter sentrifugering og plasmaproteinene utfelles med acetonitril (80 % vekt/vol sluttkonsentrasjon). Etter 30 min ved -20 °C, sedimenteres plasmaproteinene ved sentrifugering og supernatantfraksjonen inndampes til tørrhet ved et Savant speed-vac-apparat. Sedimentet rekonstitueres i analysebuffer og analyseres deretter med henblikk på forbindelsesinnhold ved bruk av den syntetiske substratprøven. I korthet blir en forbindelsekonsentrasjon-responskurve satt opp for forbindelsen som gjennomgår evaluering. Seriefortynninger av de rekonstituerte plasmaekstraktene bedømmes med henblikk på aktivitet og mengden av forbindelse som er tilstede i den opprinnelige plasmaprøven beregnes ved bruk av konsentrasjon-responskurven under hensyntagen til den totale plasmafortynningsfaktoren.

#### In vivo-bestemmelse

##### Test som et anti-TNF-middel

Foreliggende forbindelsers evne som *ex vivo*-TNF $\alpha$ -inhibitorer ble bestemt i rotte. I korthet doseres grupper av Wistar Alderley Park (AP)-hannrotter (180-210 g) med forbindelse (6 rotter) eller legemiddelvehikkel (10 rotter) ved bruk av den veien som passer for eksempel peroralt (p.o.), intraperitonealt (i.p.), subkutan (s.c.). Nitti minutter senere avlives rottene ved bruk av en stigende konsentrasjon av CO<sub>2</sub> og tappes for blod via den bakre vena cava over i 5 enheter natriumheparin/ml blod. Blodprøver anbringes umiddelbart på is og sentrifugeres ved 2000 omdr./min i 10 min. ved 4 °C og de høstede plasmamaterialene fryses ved -20 °C for etterfølgende analyse av deres effekt på TNF $\alpha$ -produksjon fra LPS-stimulert humant blod. Rotteplasma prøvene tines og 175  $\mu$ l av hver prøve tilsettes til et fastsatt formatmønster i en 96 U-brønnplate. 50  $\mu$ l av heparinisert humant blod tilsettes deretter til hver brønn, blandes, og platen innkuberes i 30 min ved 37 °C (fuktet inkubator). LPS (25  $\mu$ l; sluttkonsentrasjon 10  $\mu$ g/ml) tilsettes til brønnene og inkubasjon fortsettes i ytterligere 5,5 timer. Kontrollbrønner innkuberes med 25  $\mu$ l medium alene. Plater blir deretter sentrifugert i 10 min ved 2000 omdr./min og 200  $\mu$ l av supernatantene overføres til en 96-brønners plate og fryses ved -20 °C for etterfølgende analyse av TNF-konsentrasjon ved hjelp av ELISA.

Dataanalyse ved bruk av tilpasset programvare beregner for hver forbindelse/dose:

$$\text{Prosent inhibering av TNF}\alpha = \frac{\text{Middelverdi TNF}\alpha (\text{kontroller}) - \text{Middelverdi TNF}\alpha (\text{behandlet})}{\text{Middelverdi TNF}\alpha (\text{kontroller})} \times 100$$

Test som et anti-artrittisk middel

En forbindelses aktivitet som et anti-artrittisk middel testes i den kollageninduserte artritt (CIA) som definert av D.E. Trentham et al., (1977) J. Exp. Med. 146:857. I denne modellen forårsaker oppløselig nativ type II kollagen polyartritt i rotter ved administrasjon i Freund's ufullstendige adjuvans. Lignende betingelser kan anvendes for å indusere artritt i mus og primater.

Test som et anti-kreftmiddel

En forbindelses aktivitet som et anti-kreftmiddel kan bestemmes vesentlig som beskrevet i I.J. Fidler (1978) Methods in Cancer Research 15:399-439, ved bruk av for eksempel B16-cellelinjen (beskrevet i B. Hibner et al., Abstract 283, s. 75, 10. NCI-EORTC Symposium, Amsterdam, 16-19 juni, 1998).

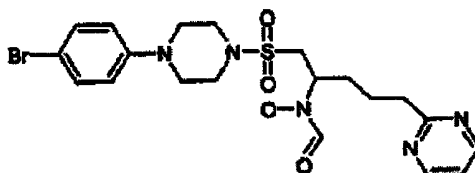
Oppfinnelsen vil nå bli illustrert, men ikke begrenset av følgende eksempler:

15

**EKSEMPEL 1**

**N-[1-([4-(4-bromfenyl)piperazino]sulfonylmetyl)-4-pyrimidin-2-ylbutyl]-N-hydroksyformamid**

20



Til en omrørt oppløsning av N-[1-([4-(4-bromfenyl)piperazino]sulfonylmetyl)-4-pyrimidin-2-ylbutyl]hydroksylamin (497 mg, 1,0 mmol) i THF (5,0 ml) og maursyre (2,5 ml) avkjølt til 0 °C ble det tilsatt en på forhånd dannet blanding av eddiksyreanhydrid (566 µl, 6,0 mmol) og maursyre (2,0 ml). Blandingen ble omrørt ved 0 °C i 1 time og fikk nå romtemperatur. Oppløsningsmidlene ble fjernet ved rotasjonsfordampning og resten rensed ved kromatografi (50 g Silika Bond Elut, elueringsmiddel 0→15 % metanol/diklormetan), rene fraksjoner ble inndampet og krystallisert fra varm etylacetat og dette ga N-[1-([4-(4-bromfenyl)piperazino]sulfonylmetyl)-4-pyrimidin-2-ylbutyl]-N-hydroksyformamid som et hvitt krystallinsk pulver (262 mg, 51 %).

NMR (300 MHz DMSO-d<sub>6</sub>) δ/ppm: 9,87 (2, 1H\*), 9,55 (s, 1H\*), 8,70 (m, 2H), 8,29 (s, 1H\*), 7,98 (s, 1H\*), 7,33 (m, 3H), 6,92 (dd, 2H), 4,68 (m, 1H\*), 4,13 (m, 1H\*), 3,55-3,31 (m, 5H, delvis skjult), 3,25-3,09 (m, 7H, delvis skjult), 1,80-1,50 (m, 4H).

\* rotamersignaler

MS: ES<sup>+</sup>, (M+H)<sup>+</sup> = 512, 514 (Br isotopmønster)

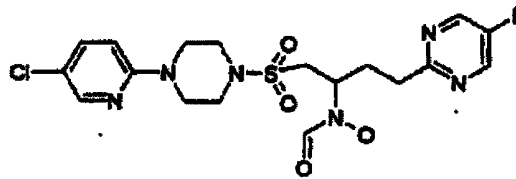
Utgangsmaterialet ble fremstilt som følger:

- 5 i) Til en oppløsning av 1-(4-bromfenyl)piperazinhydroklorid (5,09 g, 18,3 mmol) og trietylamin (7,67 ml) i diklormetan (100 ml) ble det dråpevis tilsatt metansulfonylchlorid (2,83 ml, 36,3 mmol). Blandingen ble omrørt i 1 time ved romtemperatur, og deretter ble diklormetan (100 ml) tilsatt. De organiske materialene ble vasket med vann (2x), saltoppløsning og tørket (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) og inndampet i vakuum til et gult fast stoff som krystalliserte fra etanol og ble vasket med dietyleter, hvilket ga 1-(4-bromfenyl)-4-(metansulfonyl)piperazin (4,74 g, 81 % utbytte) som et hvitt dunaktig pulver.  
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm: 7,38 (d, 2H), 6,91 (d, 2H), 3,21 (m, 8H), 2,89 (s, 3H).  
 15 MS: ES<sup>+</sup>, (M+H)<sup>+</sup> = 318, 320 (Br isotopmønster).
- ii) Til 1-(4-bromfenyl)-4-(metansulfonyl)piperazin (902 mg, 2,0 mmol) suspendert i vannfri THF (15 ml) under nitrogen, avkjølt til mellom -20 og -30°C, ble det sekvensielt tilsatt litium bis(trimetylsilyl)amid (1,0 M i THF, 4,0 ml), klortrimetylsilan (217 mg, 2,0 mmol, 253 µl) og 4-pyrimidin-2-ylbutanal (300 mg, 2,0 mmol). Blandingen ble omrørt ved -20 °C i 1 time, reaksjonen ble stoppet med mettet ammoniumkloridoppløsning og reaksjonsblandingen ble hensatt ved omgivelsestemperatur natten over. Oppløsningsmidlene ble fjernet i vakuum og resten skilt mellom diklormetan (15 ml) og vann (5 ml), de organiske materialene ble separert og kromatografert (50 g Silika Bond Elute, eluert med 0→100 % etylacetat/heksan-gradient) hvilket ga 2-(5-[4-(4-bromfenyl)piperazino]sulfonylpent-4-enyl)pyrimidin som et hvitt krystallinsk materiale (759 mg, 84 % utbytte).  
 25 MS: ES<sup>+</sup>, (M+H)<sup>+</sup> = 451, 453 (Br isotopmønster).
- 30 iii) Til en omrørt oppløsning av 2-((E)-5-[4-(4-bromfenyl)piperazino]sulfonylpent-4-enyl)pyrimidin (451 mg, 1,0 mmol) i THF (10 ml) ble det tilsatt hydroksylamin (50 % oppløsning i vann, 500 µl) og blandingen ble omrørt natten over. Oppløsningsmidlene ble fjernet i vakuum ved azeotropisk destillasjon med toluen (3x) hvilket ga N-[1-([4-(4-bromfenyl)piperazino]sulfonylmetyl)-4-pyrimidin-2-ylbutyl]hydroksylamin (497 mg, kvantitativt).  
 35

MS: ES<sup>+</sup>, (M+H)<sup>+</sup> = 484, 486 (Br isotopmønster).

### EKSEMPEL 2

N-[1-([4-(5-klorpyridin-2-yl)piperazino]sulfonylmetyl)-3-(5-fluorpyrimidin-2-yl)propyl]-N-hydroksyformamid



Eddiksyreanhydrid (0,51 ml) ble tilsatt direkte til maursyre (2,0 ml) som hadde blitt avkjølt til 0°C og deretter tilsatt til en oppløsning av 2-[4-[4-(5-klorpyridin-2-yl)piperazino]sulfonyl-3-(hydroksyamino)butyl]-5-fluorpyrimidin (0,485 g) i tetrahydrofuran (11 ml). Oppløsningen ble omrørt ved romtemperatur i 3 timer og deretter inndampet i vakuum. Den resulterende testen ble azeotropisk destillert med toluen og den ble deretter oppløst i metanol og oppvarmet til 40 °C i 30 minutter.

Oppløsningen ble inndampet til tørrhet og deretter ble dietyleter tilsatt og omrøring foretatt ved romtemperatur i 10 minutter, hvorefter fast stoff ble frafiltrert og tørket i vakuum, dette ga N-[1-([4-(5-klorpyridin-2-yl)piperazino]sulfonylmetyl)-3-(5-fluorpyrimidin-2-yl)propyl]-N-hydroksyformamid (0,218 g), smp 154-155 °C.

NMR (d<sub>6</sub>-DMSO 373 K): 2,20 (m, 2H), 2,95 (m, 2H), 3,23 (dd, 1H), 3,30 (m, 4H), 3,49 (dd, 1H), 3,60 (m, 4H), 4,42 (vbs, 1H), 6,88 (d, 1H), 7,59 (dd, 1H), 8,05 (vbs, 1H), 8,12 (dd, 1H), 8,71 (s, 2H), 9,40 (vbs, 1H);

m/z 473 (M+1).

Utgangsmaterialet ble fremstilt som følger:

- i) 1-(5-klorpyridin-2-yl)-4-(metylsulfonyl)piperazin (0,600 g) ble omrørt i vannfri tetrahydrofuran (22 ml) under argon og deretter avkjølt til -10 °C før tilsetning av litium bis(trimetylsilyl)amid (4,8 ml av en 1,0M oppløsning i tetrahydrofuran). Blandingen ble omrørt ved -10 °C i 30 minutter og en oppløsning av dietylchlorfosfat (0,345 ml) ble tilsatt. Blandingen ble omrørt ved -10 °C i 15 minutter og deretter ble 3-(5-fluorpyrimidin-2-yl)propanal (0,344 g) tilsatt, og omrøring ble foretatt ved -10 °C i ytterligere 30 minutter. Blandingen fikk oppvarmes til romtemperatur og ble deretter vasket med vandig

ammoniumklorid og ekstrahert med etylacetat. De organiske lagene ble tørket over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.

Rensing av resten på silika ved eluering med 70 % etylacetat, 30 % heksan ga en 6:4 blanding av 2-((E)-4-[4-(5-klorpyridin-2-yl)piperazino]sulfonylbut-3-enyl)-5-fluorpyrimidin og 2-((Z)-4-[4-(5-klorpyridin-2-yl)piperazino]sulfonylbuty-3-enyl)-5-fluorpyrimidin (0,44 g).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 8,55 (d, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,46 (dd, 1H), 6,85 (m, 1H), 6,60 (d, 1H), \*6,45 (m, 1H), 6,15 (d, 1H), \*6,03 (d, 1H), 3,61 (m, 4H), 3,28 (m, 2H), 3,15 (m, 4H), \*2,81 (m, 2H).

MS (ES<sup>+</sup>): 412,3 (MH<sup>+</sup>).

\* betegner underordnet isomer.

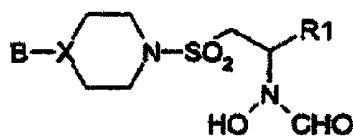
ii) Til en løsning av 2-((E)-4-[4-(5-klorpyridin-2-yl)piperazino]sulfonylbut-3-enyl)-5-fluorpyrimidin og 2-((Z)-4-[4-(5-klorpyridin-2-yl)piperazino]sulfonylbuty-3-enyl)-5-fluorpyrimidin (0,44 g) i tetrahydrofuran (5 ml) ble det tilsatt hydroksylamin (1,0 ml, 50% vandig oppløsning). Blandingen ble omrørt i 18 timer og deretter fortynnet med EtOAc (10 ml) og vasket med mettet ammoniumkloridoppløsning (10 ml). Det organiske laget ble tørket over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> og inndampet i vakuum og dette ga 2-[4-[4-(5-klorpyridin-2-yl)piperazino]sulfonyl-3-(hydroksyamino)butyl]-5-fluorpyrimidin (0,483 g).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 8,45 (s, 2H), 8,08 (d, 1H), 7,39 (dd, 1H), 6,55 (d, 1H), 5,76 (bs, 2H), 3,59 (m, 4H), 3,46 (m, 1H), 3,42 (m, 2H), 3,33 (m, 4H), 3,10 (m, 4H), 2,82 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 2,01 (m, 1H);

MS (ES<sup>+</sup>): 445,3 (MH<sup>+</sup>).

### EKSEMPEL 3

Følgende forbindelser ble fremstilt:



B	X	R1	Smp.	M+H	Fremstilt ved bruk av fremgangs måten i Eksempel
5-Cl-2-pyridyl	N	1,5,5-trimetyl-3-hydantoinCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>		517,3	2
(5-Cl-2-pyridyl)oksy	C	4-Cl-fenyl		474,3	1
5-Cl-2-pyridyl	N	3,5,5-trimetyl-1-hydantoinCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>		517,3	1
(5-Cl-2-pyridyl)oksy	C	2-pyrimidinylCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>		470,3	1
5-Cl-2-pyridyl	N	2-pyrimidin-SCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>		487	1
(5-Br-2-pyridyl)oksy	C	2-pyrimidinylCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>		528,2	1
5-Cl-2-pyridyl	N	3-(OCH <sub>2</sub> Ph)-Ph		531	1
3,4-diCl-fenyl	N	2-pyrimidinylCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>		502	1
4-Cl-fenyl	N	2-pyrimidinylCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>		468	1
5-Cl-2-pyridyl	N	3-CF <sub>3</sub> -Ph		493	1
4-Cl-fenyl	N	3-pyridyl		397,4	2
5-Cl-2-pyridyl	N	4-CF <sub>3</sub> -Ph		493	1
5-Cl-2-pyridyl	N	3-tiofenyl		431	1
5-Cl-2-pyridyl	N	2-pyrazinylCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>		469	2
5-Cl-2-pyridyl	N	2-pyrazinylCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>		455,4	2
3-Cl-fenyl	N	2-pyrimidinylCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>		468,4	2
6-Me-4-pyrimidinyl	N	2-pyrimidinylCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>		450,5	2
5-cyano-2-pyridyl	N	2-pyrazinylCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>		460,5	2
5-cyano-2-pyridyl	N	2-pyrazinylCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>		446,5	2
4-F-Ph	N	2-pyrimidinylCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>		438	1
5-CF <sub>3</sub> -2-pyridyl	N	2-pyrimidinylCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>		489	1

5-cyano-2-pyridyl	N	2-pyrimidinylCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>		446	1
5-CF <sub>3</sub> -2-pyridyl	N	2-pyrimidinylCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>		503	1
5-Cl-2-pyridyl	N	4-pyrimidinylCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>		469	1
4-F-Ph	C	2-pyrimidinylCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>		451	2
4-F-Ph	C	2-pyrimidinylCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>		437	2
5-Cl-2-pyridyl	N	2-(4-MeO-pyrimidinyl)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>		485	2
5-Cl-2-pyridyl	C	2-pyrimidinylCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>		468	2
5-Cl-2-pyridyl	C	2-pyrimidinylCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>		454	2
5-Cl-2-pyridyl	N	2-(4-CF <sub>3</sub> -pyrimidinyl)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>		523	2
5-Cl-2-pyridyl	N	2-(5-ethylpyrimidinyl)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>		483	2
5-Cl-2-pyridyl	N	2-(4-MeO-pyrimidinyl)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>		499	2
5-cyano-2-pyridyl	N	2-(4-MeO-pyrimidinyl)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>		490	2
5-Cl-2-pyridyl	N	2-(5-F-pyrimidinyl)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>		487	2
5-Br-2-pyridyl	N	2-(4CF <sub>3</sub> -pyrimidinyl)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>		583	2
5-Cl-2-pyridyl	N	2-(4CF <sub>3</sub> -pyrimidinyl)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>		537	2
5-cyano-2-pyridyl	N	2-(4CF <sub>3</sub> -pyrimidinyl)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>		528	2
5-Cl-2-pyridyl	N	2-(5-ethylpyrimidinyl)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>		497	2
5-Br-2-pyridyl	N	2-(5-ethylpyrimidinyl)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>		541/ 543	2
5-cyano-2-pyridyl	N	2-(5-ethylpyrimidinyl)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>		488	2
4-F-Ph	N	PhSO <sub>2</sub> NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>		515	1
5-Cl-2-pyridyl	C	PhCH(Me)CH <sub>2</sub>	64-65		2
4-F-Ph	N	1,5,5-trimetyl-3-hydantoinCH(Me)CH <sub>2</sub>	85		1
4-F-Ph	N	4-MeO-PhCH(Me)CH <sub>2</sub>		480	1

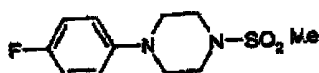
4-F-Ph	N	3-MeO-PhCH(Me)CH <sub>2</sub>		480	1
4-F-Ph	C	1,5,5-trimetyl-3-hydantoinCH(Me)CH <sub>2</sub>	77-79		1
4-Cl-Ph	N	3-Cl-PhCH(Me)CH <sub>2</sub>		500, 502	1
6-Cl-2-pyrimidinyl	N	2-pyrazinylCH(Me)CH <sub>2</sub>	79-81	470	1
5-Cl-2-pyridyl	N	2-pyridylCH(Me)CH <sub>2</sub>		468	2
5-cyano-2-pyridyl	N	2-pyridylCH(Me)CH <sub>2</sub>		459	2
5-cyano-2-pyridyl	N	2-pyrazinylCH(Me)CH <sub>2</sub>	80	460	2
5-CN-2-pyridyl	N	2-pyrimidinylCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>		474,5	1
4-Cl-fenyl	N	2-pyrimidinylCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>		482,4 5	1
5-Cl-2-pyridyl	N	2-pyrimidinylCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>		483,4	1
5-Cl-2-pyridyl	N	4-Cl-fenyl		459,3	1
5-F-2-pyridyl	N	2-pyrimidinylCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>		453,2	2
5-F-2-pyridyl	N	2-(5-F-pyrimidinyl)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>		457,1	2
5-Br-2-pyridyl	N	2-(5-F-pyrimidinyl)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>		517/ 519	2
4-Cl-fenyl	N	2-(5-F-pyrimidinyl)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>		472,1	2
5-CN-2-pyridyl	N	2-(5-F-pyrimidinyl)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>		464,1 8	2
5-CF <sub>3</sub> -2-pyridyl	N	2-(5-F-pyrimidinyl)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>		507,1 4	2
5-Cl-2-pyridyl	N	2-(5-Br-pyrimidinyl)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>		533/ 535	2
5-F-2-pyridyl	N	2-(5-Br-pyrimidinyl)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>		517/ 519	2
4-F-fenyl	N	2-(5-Br-pyrimidinyl)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>		516/ 518	2
5-F-2-pyridyl	N	2-(5-Me-pyrimidinyl)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>		453,4	2
4-Cl-fenyl	N	2-(5-Me-pyrimidinyl)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>		468,4	1
5-Br-2-pyridyl	N	2-(5-Me-pyrimidinyl)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>		513/ 515	2

5-CF <sub>3</sub> -2-pyridyl	N	2-(5-Me-pyrimidinyl)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>		503,4	2
5-F-2-pyridyl	N	2-(4-CF <sub>3</sub> -pyrimidinyl)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>		507,0 6	2
4-Cl-fenyl	N	2-(4-CF <sub>3</sub> -pyrimidinyl)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>		521,9	2
5-CF <sub>3</sub> -2-pyridyl	N	2-(4-CF <sub>3</sub> -pyrimidinyl)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>		556,9 5	2
5-Br-2-pyridyl	N	2-(4-CF <sub>3</sub> -pyrimidinyl)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>		566/ 568	2
5-Cl-2-pyridyl	N	2-(5-Cl-pyrimidinyl)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>		489/ 491	2
5-Br-2-pyridyl	N	2-(5-Cl-pyrimidinyl)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>		532/ 534	2
5-F-2-pyridyl	N	2-(5-Cl-pyrimidinyl)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>		473	2
4-F-fenyl	N	2-(5-Cl-pyrimidinyl)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>		472	2
4-Cl-fenyl	N	2-(5-Cl-pyrimidinyl)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>		488/ 490	2
5-Br-2-pyridyl	N	2-(5-Br-pyrimidinyl)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>		576/ 578/ 580	2
4-Cl-fenyl	N	2-(5-Br-pyrimidinyl)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>		531/ 533/ 535	2
5-CN-2-pyridyl	N	3-(5-pyridyl)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>		479/ 481	2
4-CF <sub>3</sub> -fenyl	N	2-pyrimidinylCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>		502	2
4-Br-fenyl	N	2-(5-F-pyrimidinyl)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>		518,3	2
3,4-DiCl-fenyl	N	2-(5-F-pyrimidinyl)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>		506,3 4	2
3-Cl-fenyl	N	2-(5-F-pyrimidinyl)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>		472,3 8	2
4-CF <sub>3</sub> -fenyl	N	2-(5-F-pyrimidinyl)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>		506,4	2
4-F-Ph	N	2-pyrimidinylCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	87-89		1
3,4-di-Cl-Ph	N	2-pyrimidinylCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>		489	1
4-Cl-Ph	N	2-pyrimidinylCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>		455	1
5-Me-2-pyridyl	N	2-pyrimidinylCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>		449	1
5-Me-2-pyridyl	N	2-pyrimidinylCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>		435	1

4-F-Me	N	2-pyrazinylCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>		452	1
4-F-Me	N	(6-Cl-2-pyrazinyl)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	91-92		2
4-F-Me	N	5-F-2-pyrimidinylCH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub>	143-4		2
4-Cl-Ph	N	2-pyrazinylCH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub>		468	1
4-F-Ph	C	5-F-2-pyrimidinylCH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub>		469	1

Utgangsmaterialene piperazin- og piperidinsulfonamider som var nødvendig for syntesen av forbindelser var tilgjengelig eller ble fremstilt som vist i det nedenstående:

5 **1-(4-fluorfenyl)-4-(metansulfonyl)piperazin**



- 10 Til en oppløsning av 1-(4-fluorfenyl)piperazin (35 g, 194 mmol) og pyridin (17,5 ml) i tørr diklormetan (200 ml) ved 0 °C ble det dråpevis tilsatt metansulfonylchlorid (20 ml, 258 mmol). Blandingen ble omrørt i 3 timer ved romtemperatur. Blandingen ble vasket med vann og ekstrahert med diklormetan (2 x 100 ml). De organiske lagene ble tørket med MgSO<sub>4</sub> og inndampet i vakuum. Resten ble tritureert og vasket med metanol, og
- 15 dette ga 1-(4-fluorfenyl)-4-(metansulfonyl)piperazin (39,35 g) som hvite krystaller.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7,00 (m, 2H), 6,90 (m, 2H), 3,40 (m, 4H), 3,20 (m, 4H), 2,83 (s, 3H).

- 20 Aryl/heteroarylpiperazinene og piperidinene benyttet som utgangsmaterialer var kommersielt tilgjengelige eller er beskrevet i den vitenskapelige litteraturen.

**1-(6-klorpyrimidin-4-yl)-4-mesylpiperazin**

En blanding av 4,6-diklorpyrimidin (39,4 g), 1-mesylpiperazinhydroklorid (55,7 g) og trietylamin (116 ml) i etanol (500 ml) ble omrørt ved tilbaketemperatur i 4 timer.

- 25 Blandingen ble deretter omrørt ved romtemperatur i 12 timer. Det faste stoffet som hadde skilt seg ut ble oppsamlet ved filtrering, oppslammingsvasket med etanol (2 x 80 ml, 160 ml) deretter med dietyleter (150 ml) og tørket for å gi 1-(6-klorpyrimidin-4-yl)-4-mesylpiperazin som et kremfarget fast stoff (71,9 g). Smp. 200-202°C.

NMR (d<sub>6</sub>-DMSO): 288 (s, 3H), 3,18 (m, 4H), 3,80 (m, 4H), 7,04 (s, 1H), 8,38 (m, 1H);

- 30 m/z 277,3 (M+1).

Ved bruk av en analog prosedyre ble 1-mesylypiperazinhydroklorid, CAS (161357-89-7) omsatt med den passende klorpyridinforbindelsen til oppnåelse av følgende forbindelser:

5



R	m/z (M+1)
5-Cl-2-pyridyl	276
5-CF <sub>3</sub> -2-pyridyl	310
5-CN-2-pyridyl	267
5-Br-2-pyridyl	320/322

10

#### 2-(4-piperidinyloksy)-5-klorpyridin

- i) NaH (2,88 g, 66 mmol, 55 % dispersjon i mineralolje) ble omrørt i tørr DME (200 ml) under argon. En blanding av 2,5-diklorpyridin (8,87 g, 60 mmol) og 4-hydrokypiperidin (6,67 g, 66 mmol) oppløst i tørr DME (200 ml) ble tilsatt dråpevis til NaH-suspensjonen i løpet av en periode på 30 minutter. Etter fullført tilsetning ble reaksjonsblandingen oppvarmet til 82 °C i 48 timer, mens den ble holdt under et teppe av argon. Reaksjonen ble langsomt stoppet med vann før fjerning av mesteparten av THF-materialet. Den vandige reaksjonsblandingen ble ekstrahert med DCM (x3). De organiske lagene ble tørket med Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> og inndampning utført i vakuum, hvilket ga 2-(4-piperidinyloksy)-5-klorpyridin som en gul olje (12,7 g, kvantitativt).

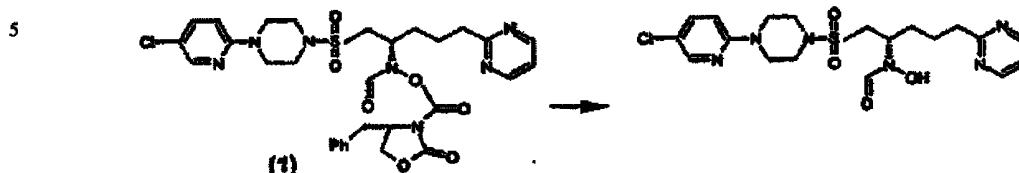
20

<sup>1</sup>H NMR (DMSO): 8,17 (d, 1H), 7,76 (dd, 1H), 6,81 (d, 1H), 4,96 (m, 1H), 2,93 (m, 2H), 2,53 (m, 2H), 1,91 (m, 2H), 1,46 (m, 2H);

25

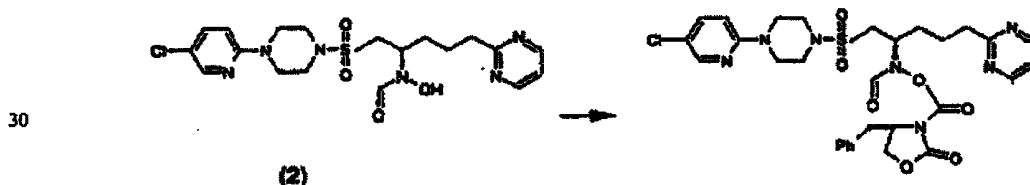
MS (ES<sup>+</sup>): 213,3 (MH<sup>+</sup>), 225,3 (MNa<sup>+</sup>).

På analog måte ble 2-(4-piperidinyloksy)-5-brompyridin fremstilt, MH<sup>+</sup> 257,3.

**EKSEMPEL 4 – oppløsning****N-[(1S)-1-({[4-(5-klorpyridin-2-yl)piperazino]sulfonyl}metyl)-4-(pyrimidin-2-yl)butyl]-N-hydorksyformamid**

- 10 Til karbamatet 1 (3,8 g, 5,66 mmol) oppløst i tHF (76 ml) ble det tilsatt metanol (76 ml) fulgt av vann (38 ml), og til denne oppløsningen ble det tilsatt litiumhydroksid monohydrat (2,37 g, 56,6 mmol). Etter omrøring i 2 timer ved romtemperatur ble oppløsningsmidlene fjernet ved redusert trykk og resten oppløst i vann (250 ml), vasket med etylacetat (200 ml) og dietyleter (2 x 250 ml). Mettet vandig ammoniumklorid ble
- 15 tilsatt inntil det vandige laget hadde en pH-verdi på ca. 8 og det ble deretter ekstrahert med diklormetan (3 x 250 ml). De kombinerte diklormetaneekstraktene ble tørket (MgSO<sub>4</sub>) og dette ga produktet som et hvitt pulver (2,2 g, 83 %). Chiral HPLC ved bruk av en Chiralpak AS-kolonne viste at produktet hadde blitt isolert i 96 % ee (antatt å ha S-stereokjemi). Smp. (fra EtOH) 124,5-126,5 °C; [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -17,2 (MeOH);
- 20 NMR CDCl<sub>3</sub> δ 9,9 (br s, 1H)\*, 8,7 (m, 2H), 8,5 (s, 1H)Æ, 8,1 (br s, 1H), 8,0 (s, 1H)\*, 7,5 (dd, 1H), 7,2 (m, 1H), 6,6 (d, 1H), 4,9 (m, 1H)\*, 4,2 (m, 1H)\*, 3,7-3,5 (m, 4H), 3,5 (m, 1H)\*, 3,4-3,2 (m, 4H), 3,3 (m, 1H)\*, 3,1-2,9 (m, 3H), 2,0-1,6 (m, 4H).  
MS for C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S (M+H) beregnet 469, funnet 469.

25 \* rotamersignaler.

*Trinn A*

- Til revers-hydrosamatet 2 (18,76 g, 40 mmol) oppløst i diklormetan (300 ml) og avkjølt til 0 °C ble det tilsatt trietylamin (10,4 ml, 75 mmol) fulgt av (4S)-4-benzyl-2-oksazolidinon-3-karbonylklorid (10,55 g, 44 mmol) (CAS nummer 139149-49-8). Etter omrøring i 3 timer ved -3 - 0 °C ble blandingen vasket med vann (250 ml), tørket (MgSO<sub>4</sub>) og inndampet og dette ga et beige farget skum (21,7 g). Diastereomerene ble

separert ved bruk av preparativ HPLC ved eluering med etylacetat/EtOH (5 %). Den mest polare diastereomeren ble isolert i et utbytte på 35 %.

MS for  $C_{30}H_{34}N_7O_7S$  (M+H) beregnet 672, funnet 672.

- 5 Forbindelse 2 ble fremstilt ved bruk av fremgangsmåtene gitt i eksempel 2: Spm. 131-134 °C;

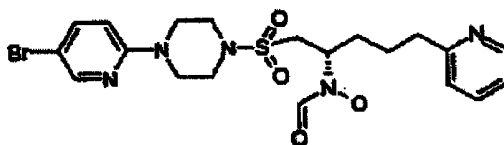
NMR (DMSO) 9,8 (1H, br), 8,7 (2H, m), 8,3 og 7,9 (1H, s), 8,1 (2H, s), 7,6 (1H, m), 6,9 (1H, m), 4,1 (1H, br m), 3,6 (4H, m), 3,2 (6H, m), 2,8 (2H, m), 1,8 (4H, m).

10 **EKSEMPEL 5**

På en måte analog med den angitt i eksempel 4 ble følgende forbindelser fremstilt:

**N-[(1S)-1-([4-(5-brompyridin-2-yl)piperazino]sulfonyl)metyl]-4-(pyridin-2-yl)butyl]-N-hydroksyformamid**

15



- 20 NMR  $CDCl_3$  d 11,9 (br s, 1H)\*, 8,5 (s, 1H)\*, 8,5-8,4 (m, 1H), 8,2 (m, 1H), 8,1 (s, 1H)\*, 7,8-7,7 (m, 1H), 7,6 (m, 1H), 7,3-7,2 (m, 2H), 6,6 (m, 1H), 5,0-4,9 (m, 1H)\*, 4,3-4,2 (m, 1H)\*, 3,7-3,6 (m, 4H), 3,6 (m, 1H)\*, 3,4-3,3 (m, 4H), 3,3 (m, 1H)\*, 3,1 (dd, 1H)\*, 2,9 (m, 1H)\*, 2,9-2,8 (m, 2H), 2,1-1,6 (m, 4H).

MS for  $C_{20}H_{26}BrN_5O_4S$  (M+H) beregnet 514, funnet 514.

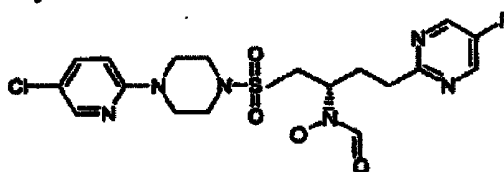
25

\* rotamersignaler

$[a]_D^{25} = -14$  (c=2,3, MeOH)

- 30 Det racemiske utgangsmaterialet ble fremstilt ved bruk av fremgangsmåten angitt i eksempel 2. M+H=512/514.

**N-[(1S)-1-([4-(5-klorpyridin-2-yl)piperazino]sulfonyl)metyl]-3-(5-fluorpyrimidin-2-yl)propyl]-N-hydroksyformamid**



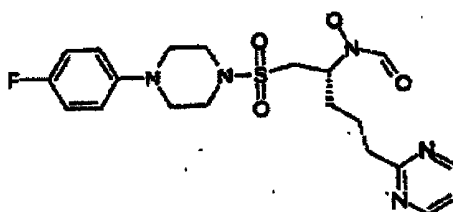
<sup>1</sup>H NMR (DMSO, 373K): 9,44 (br s, 1H), 8,70 (s, 2H), 8,10 (d, 1H, J=2,6 Hz), 8,05 (br s, 1H), 7,57 (dd, 1H, J=9,1, 2,6 Hz), 6,86 (d, 1H, J=9,1 Hz), 4,40 (br s, 1H), 3,59 (dd, 4H, J=5,3, 5,0 Hz), 3,47 (dd, 1H, J=14,6, 7,4 Hz), 3,28 (dd, 4H, J=5,3, 5,0 Hz), 3,24 (dd, 1H, J=14,6, 4,3 Hz), 2,93 (m, 2H), 2,16 (m, 2H).

MS (ESI): 473 (MH<sup>+</sup>)

$\alpha_D = -11,03$  (MeOH, c = 1,242).

Det racemiske utgangsmaterialet ble fremstilt i eksempel 2.

**N-[(1S)-1-([4-(4-fluorfenyl)piperazino]sulfonyl)metyl]-4-(pyrimidin-2-yl)butyl]-N-hydroksyformamid**



M+H 452,44; NMR CDCl<sub>3</sub> d 9,9 (br s, 1H)\*, 8,7 (m, 2H), 8,5 (s, 1H)\*, 8,05 (s, 1H)\*, 7,2 (m, 1H), 7,0-6,9 (m, 4H), 4,9 (m, 1H)\*, 4,2 (m, 1H)\*, 3,5-3,4 (m, 4H), 3,5 (m, 1H)\*, 3,2-3,1 (m, 4H), 3,3 (m, 1H)\*, 3,1-2,9 (m, 3H), 2,0-1,6 (m, 4H).

\* rotamersignaler

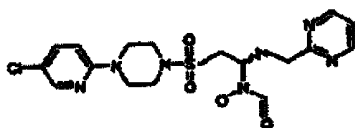
Det racemiske utgangsmaterialet ble fremstilt ved bruk av fremgangsmåten angitt i eksempel 3.

NMR (DMSO) 10,0 (1H, br s), 8,6 (2H, m), 8,2 (1H, d), 7,2 (1H, m), 6,9 (4H, m), 4,9 og 4,2 (1H, br), 3,4 (6H, m), 3,0 (6H, m), 1,9 (4H, m).

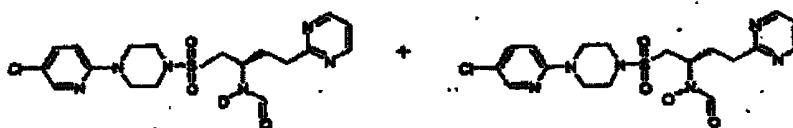
**EKSEMPEL 6 – kromatografisk oppløsning**

**N-[(1S)-1-([4-(5-klorpyridin-2-yl)piperazino]sulfonyl)metyl]-3-(pyrimidin-2-yl)propyl]-N-hydroksyformamid og N-[(1R)-1-([4-(5-klorpyridin-2-yl)piperazino]sulfonyl)metyl]-3-(pyrimidin-2-yl)propyl]-N-hydroksyformamid**

5



10



15 N-[1-([4-(5-klorpyridin-2-yl)piperazino]sulfonyl)metyl]-3-(pyrimidin-2-yl)propyl]-N-hydroksyformamid fremstilt i en racemisk form ble separert i enkelt enantiomerformer ved kromatografisk separering på en kolonne pakket med Chiralpak AD nr. AD00Cj-HK002 og eluert med etanol. Biologisk aktivitet ligger i forbindelsen eluert som nr. 2 fra kolonnen – antatt å ha S-stereokjemi.

20

1. enantiomer eluerte MH+ 455.
2. enantiomer eluerte MH+ 455.

25 Det racemiske utgangsmaterialet ble fremstilt ved bruk av fremgangsmåten angitt i eksempel 2.

MH+ = 455. NMR (DMSO) 9,9, 9,6 (1H, br s), 8,6 (2H, m), 8,3 og 7,9 (1H, s), 8,1 (1H, dd), 7,3 (1H, m), 6,9 (1H, d), 4,7 og 4,2 (1H, bred m), 3,6 (4H, m), 3,4-3,2 (6H, m), 2,8 (2H, m), 2,1 (2H, m).

30

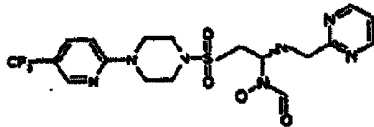
**EKSEMPEL 7 – ytterligere eksempler på kromatografisk oppløsning**

Følgende forbindelser ble oppløst ved bruk av betingelsene angitt i eksempel 6:

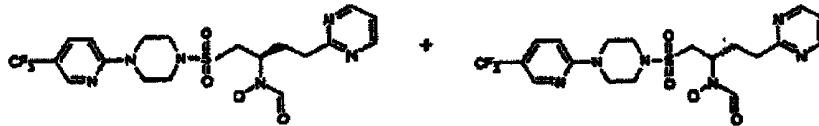
35

N-[(1S)-1-({[4-(5-trifluormetylpyridin-2-yl)piperazino]sulfonyl}metyl)-3-(pyrimidin-2-yl)propyl]-N-hydroksyformamid og N-[(1R)-1-({[4-(5-trifluormetylpyridin-2-yl)piperazino]sulfonyl}metyl)-3-(pyrimidin-2-yl)propyl]-N-hydroksyformamid

5



10



15

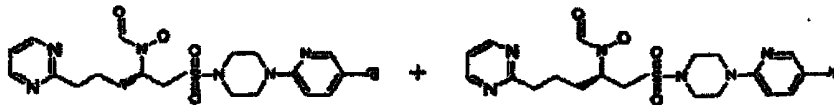
1. enantiomer eluerte M+H 489,5.
2. enantiomer eluerte M+H 489,5.

Det racemiske utgangsmaterialet ble fremstilt i eksempel 3.

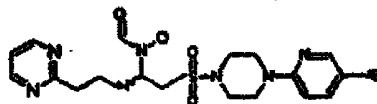
20

N-[(1S)-1-({[4-(5-bromopyridin-2-yl)piperazino]sulfonyl}metyl)-3-(pyrimidin-2-yl)propyl]-N-hydroksyformamid og N-[(1R)-1-({[4-(5-bromopyridin-2-yl)piperazino]sulfonyl}metyl)-3-(pyrimidin-2-yl)propyl]-N-hydroksyformamid

25



30



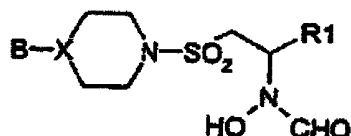
1. enantiomer eluerte M+H 513/515.
2. enantiomer eluerte M+H 513/515.

35

Det racemiske utgangsmaterialet ble fremstilt ved bruk av fremgangsmåten antydnet i eksempel 2: M+H 513/515.

**EKSEMPEL 8**

Følgende forbindelser ble fremstilt:



5

B	X	R1	Smp.	M+H	Fremstilt ved bruk av fremgangs måten i Eksempel
(5-Cl-2-pyridyl)oksy	C	2-pyrimidinylCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> (S-enantiomer)		484	4
5-CF <sub>3</sub> -2-pyridyl	N	2-pyrimidinylCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> (S-enantiomer)	141- 142	503	4
4-F-fenyl	N	2-(5-F-pyrimidinyl)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> (S-enantiomer)		456,2 4	6**
4-F-fenyl	N	2-(5-F-pyrimidinyl)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>		456,2	2
4-Br-Ph	N	2-pyrazinylCH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> blandet diastereomerer 3:1 (A:B)		512	1
4-Cl-Ph	C	2-pyrazinylCH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> Diastereomer A		467	1
4-Cl-Ph	C	2-pyrazinylCH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> blandet diastereomerer 1:2 (A:B)		467	1
4-Br-Ph	C	2-pyrazinylCH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> blandet diastereomerer 3:1 (A:B)		511	1
5-Cl-2-pyridyl	N	5-F-2-pyrimidinylCH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> blandet diastereomerer 1:2 (A:B)		487	1
4-Cl-Ph	N	5-F-2-pyrimidinylCH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> Diastereomer A	157-9		1

4-Cl-Ph	N	5-F-2- pyrimidinylCH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> Diastereomer B	164-7		1
4-Br-Ph	N	5-F-2- pyrimidinylCH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> Diastereomer A	167-9		1
4-Br-Ph	N	5-F-2- pyrimidinylCH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> Diastereomer B	183-5		1
4-Cl-Ph	C	5-F-2- pyrimidinylCH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> Diastereomer A	195-8		1
4-Cl-Ph	C	5-F-2- pyrimidinylCH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> Diastereomer B	155-8		1
3,4-di-Cl-Ph	N	5-F-2- pyrimidinylCH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> Diastereomer A	172-3		1
3,4-di-Cl-Ph	N	5-F-2- pyrimidinylCH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> Diastereomer B	172-3		1
5-CN-2-pyridyl	N	5-F-2- pyrimidinylCH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> Diastereomer A		478	1
4-F-Ph	N	(S) 5-F-2- pyrimidinylCH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> (S-enantiomer)		470	7
4-F-Ph	N	(R,S)-pyrazinylCH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> (S-enantiomer)		452	4

I tabellen ovenfor:

- \*\* indikerer forbindelsen (S-enantiomer) fremstilt ved fremgangsmåten i eksempel 6 ved bruk av kolonne Chiralpak AD (250 mm x 4,6 mm) nr. ADooCE-JJ122 og elueringsmiddel MeOH/MeCN 15/85;

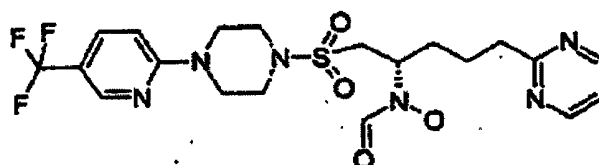
Diatereomerer A og B refererer til elueringsrekkefølgen fra en silikakolonne eluert med 3-5 % etanol i diklormetan (diastereomer A er den første fraksjonen som elueres, diastereomer B den andre).

5 **EKSEMPEL 9**

NMR-data gis for følgende forbindelser angitt i eksempel 8:

**N-[(1S)-1-({[4-(5-trifluormetylpyridin-2-yl)piperazino]sulfonyl}metyl)-4-(pyrimidin-2-yl)butyl]-N-hydroksyformamid**

10



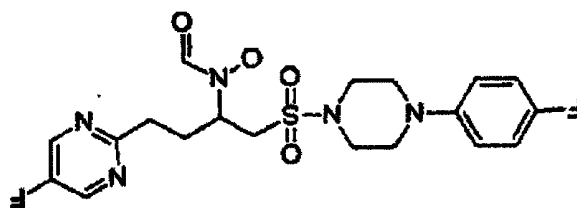
15 NMR  $\text{CDCl}_3$   $\delta$  10,1 (br s, 1H)\*, 8,7 (m, 2H), 8,5 (s, 1H)\*, 8,4 (br s, 1H), 8,1 (s, 1H)\*, 7,7 (dd, 1H), 7,2 (m, 1H), 6,7 (d, 1H), 4,9 (m, 1H), 4,2 (m, 1H)\*, 3,9-3,7 (m, 4H), 3,6 (m, 1H)\*, 3,4-3,2 (m, 4H), 3,3 (m, 1H)\*, 3,1-2,9 (m, 3H), 2,0-1,6 (m, 4H).

\* rotamersignaler

20

**N-([4-fluorfenylpiperazino]sulfonyl)metyl)-3-[(5-fluorpyrimidin-2-yl)propyl]-N-hydroksyformamid**

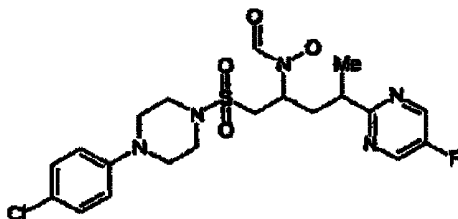
25



30  $^1\text{H}$  NMR (DMSO, 373K): 9,46 (br s, 1H), 8,73 (s, 2H), 7,08-6,96 (m, 4H), 4,42 (br s, 1H), 3,50 (dd,  $J=14,8, 7,5$  Hz, 1H), 3,35 (m, 4H), 3,28 (dd,  $J=14,8, 4,4$  Hz, 1H), 3,18 (m, 4H), 2,97, 2,97 (m, 2H), 2,21 (m, 2H).

**N-[(1R eller 1S)-([4-klorfenylpiperazino]sulfonyl)metyl]-3-[(3R eller 3S)-(5-fluorpyrimidin-2-yl)butyl]-N-hydroksyformamid (enkelt-diastereomer A)**

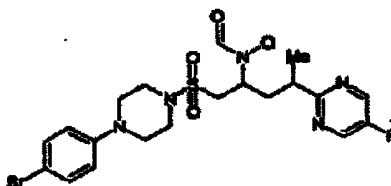
5



10  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) (2 rotamerer i omtrent like mengdeforhold): 8,72 (s, 0,5 H), 8,57 (d, 2H), 8,25 (s, 0,5H), 7,89 (s, 0,5H), 7,23 (dd, 2H), 6,83 (dd, 2H), 4,94 (sekst, 0,5H), 4,30 (m, 0,5H), 3,57 (dd, 0,5H), 3,44 (m, 2H), 3,37 (m, 2,5 H), 3,16 (m, 5,5 H), 3,02 (dd, 0,5 H), 2,52 (ddd, 0,5H), 2,35 (ddd, 0,5 H), 2,02 (dt, 0,5H), 1,89 (ddd, 0,5H), 1,40 (dd, 3H).

15 **N-[(1R eller 1S)-([4-bromfenylpiperazino]sulfonyl)metyl]-3-[(3R eller 3S)-(5-fluorpyrimidin-2-yl)butyl]-N-hydroksyformamid (enkelt-diastereomer A)**

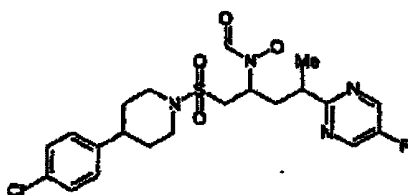
20



25  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) (2 rotamerer i omtrent like mengdeforhold): 8,72 (s, 0,5 H), 8,57 (d, 2H), 8,25 (s, 0,5H), 7,89 (s, 0,5H), 7,38 (dd, 2H), 6,80 (dd, 2H), 4,94 (sekst, 0,5H), 4,30 (m, 0,5H), 3,57 (dd, 0,5H), 3,44 (m, 2H), 3,37 (m, 2,5H), 3,16 (m, 5,5H), 3,02 (dd, 0,5H), 2,52 (ddd, 0,5H), 2,35 (ddd, 0,5H), 2,02 (dt, 0,5H), 1,89 (dt, 0,5H), 1,40 (dd, 3H).

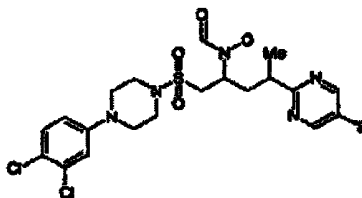
30 **N-[(1R eller 1S)-([4-klorfenylpiperidino]sulfonyl)metyl]-3-[(3R eller 3S)-(5-fluorpyrimidin-2-yl)butyl]-N-hydroksyformamid (enkelt-diastereomer A)**

35



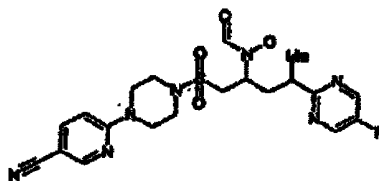
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) (2 rotamerer i omtrent like mengdeforhold): 8,69 (s, 0,5 H), 8,57 (d, 2H), 8,25 (s, 0,5H), 7,89 (s, 0,5H), 7,27 (skjult), 7,13 (dd, 2H), 4,91 (sekst, 0,5H), 4,30 (m, 0,5H), 3,87 (m, 2H), 3,57 (dd, 0,5H), 3,35 (dd, 0,5H), 3,18 (m, 1,5H), 3,00 (dd, 0,5H), 2,85 (m, 2H), 2,55 (m, 1,5H), 2,35 (ddd, 0,5 H), 2,06 (dt, 0,5H), 1,88 (m, 2,5H), 1,7 (skjult), 1,40 (dd, 3H).

**N-[(1R eller 1S)-([3,4-diklorfenylpiperazino]sulfonyl)metyl]-3-[(3R eller 3S)-(5-fluorpyrimidin-2-yl)butyl]-N-hydroksyformamid (enkelt-diastereomer A)**



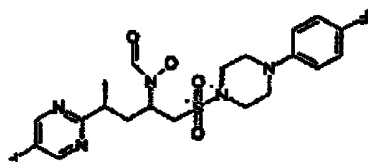
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) (2 rotamerer i omtrent like mengdeforhold): 8,62 (s, 0,5H), 8,55 (d, 2H), 8,22 (s, 0,5H), 7,86 (s, 0,5H), 7,28 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 6,73 (m, 1H), 4,92 (sekst, 0,5H), 4,30 (m, 0,5H), 3,57 (dd, 0,5H), 3,44 (m, 2H), 3,37 (m, 2,5H), 3,16 (m, 5,5H), 3,02 (dd, 0,5H), 2,52 (ddd, 0,5H), 2,37 (ddd, 0,5 H), 2,04 (dt, 0,5H), 1,89 (dt, 0,5H), 1,40 (dd, 3H).

**N-[(1R eller 1S)-([4-(5-cyanopyridin-2-yl)piperazino]sulfonyl)metyl]-3-[(3R eller 3S)-(5-fluorpyrimidin-2-yl)butyl]-N-hydroksyformamid (enkelt-diastereomer A)**



<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) (2 rotamerer i omtrent like mengdeforhold): 8,72 (s, 0,5H), 8,55 (s, 2H), 8,41 (s, 1H), 8,22 (s, 0,5H), 7,86 (s, 0,5H), 7,65 (m, 1H), 6,61 (dd, 1H), 4,92 (m, 0,5H), 4,30 (m, 0,5H), 3,78 (m, 4H), 3,57 (dd, 0,5H), 3,38 (m, 2H), 3,30 (m, 2,5H), 3,16 (m, 1,5H), 3,02 (dd, 0,5H), 2,52 (m, 0,5H), 2,37 (m, 0,5H), 2,04 (dt, 0,5H), 1,84 (dt, 0,5H), 1,40 (dd, 3H).

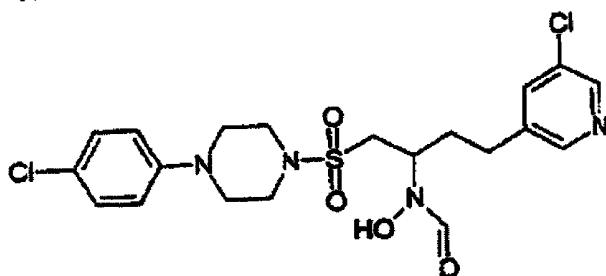
**N-[(1S)-([4-(fluorfenyl)piperazino]sulfonyl)metyl)-3-[(3S)-(5-fluorpyrimidin-2-yl)butyl]-N-hydroksyformamid**



<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 9,9-9,53 (2s, 1H), 8,78 (s, 2H), 7,98 (d, 1H), 7,12-6,91 (m, 4H), 4,8, 4,17 (2s, 1H), 3,13 (m, 4H), 3,0 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 1,22 (m, 3H).

**EKSEMPEL 10**

**1-([4-(4-klorfenyl)piperazin-1-yl]sulfonyl)metyl)-3-(5-klorpyridin-3-yl)propyl(hydroksy)formamid**



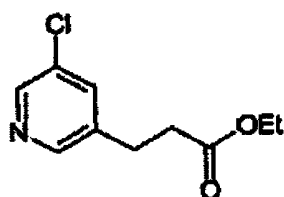
Til maursyre (400 µl, 10,8 mmol) ved 0 °C ble det tilsatt eddiksyreanhydrid (102 µl, 1,1 mmol) og blandingen ble deretter omrørt ved romtemperatur i 15 minutter. Blandingen ble deretter avkjølt til 0 °C og en oppløsning av 1-(4-klorfenyl)-4-([4-(5-klorpyridin-3-yl)-2-(hydroksyamino)butyl]sulfonyl)piperazin (100 mg, 0,22 mmol) i THF ble tilsatt dråpevis via en sprøyte. Etter omrøring ved romtemperatur i 1,5 timer ble flyktige stoffer fjernet i vakuum, og resten ble azeotropisk destillert med tolen (2 ml). Resten ble deretter oppløst i metanol (5 ml) og omrørt ved 40 °C i 1 time. Etter avkjøling til romtemperatur ble oppløsningsmiddelet inndampet og resten oppløst i metanol (0,5 ml). Dietyleter (5 ml) ble deretter tilsatt og den blakkede suspensjonen omrørt ved romtemperatur i 1 time. Det faste stoffet som skilte seg ut ble filtrert, vasket med dietyleter og tørket i vakuum, og dette ga tittelforbindelsen som et gråhvitt fast stoff (48 mg, 0,099 mmol).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO, 373K): 9,55 (br s, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,17 (br s, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,25 (m, 2H), 6,96 (m, 2H), 4,35 (br s, 1H), 3,49 (dd, 1H), 3,34 (m, 4H), 3,25 (m, 5H), 2,67 (m, 2H), 2,02 (m, 2H).

MS (ESI): 487,06, 489,04, 490,08 (MH<sup>+</sup> 2 x Cl).

Utgangsmaterialet ble fremstilt som følger:

5 (i) **Etyl 3-(5-klorpyridin-3-yl)propanoat**



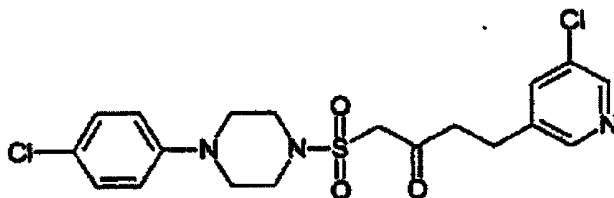
10

Til en omrørt oppløsning av etyl (2E)-3-(5-klorpyridin-3-yl)prop-2-enoat (338 mg, 1,6 mmol) (CAS nr. 163083-45-2) i tørr etanol (10 ml) ved 0 °C under en argonatmosfære ble det tilsatt fast natriumborhydrid (67 mg, 1,75 mmol). Reaksjonsblandingen fikk oppvarmes til romtemperatur og ble omrørt i 4 timer, hvorefter ytterligere natriumborhydrid (5 ml) ble tilsatt. Etter omrøring i ytterligere 18 timer ble mettet vandig ammoniumkloridoppløsning tilsatt. Flyktige stoffer ble fjernet i vakuum og resten skilt mellom vann (10 ml) og etylacetat (10 ml). Lagene ble separert og den vandige fasen ekstrahert med etylacetat (3 x 10 ml). De kombinerte organiske ekstraktene ble deretter tørket (MgSO<sub>4</sub>), filtrert og konsentrert i vakuum. Flash kromatografi (silikagel, 20 % til 100 % etylacetat i heksan) ga tittel forbindelsen (132 mg, 0,62 mmol) og den mettede alkoholen (70 mg).

20

25 (ii) **1-[[4-(4-klorfenyl)piperazin-1-yl]sulfonyl]-4-(5-klorpyridin-3-yl)butan-2-on**

30



35

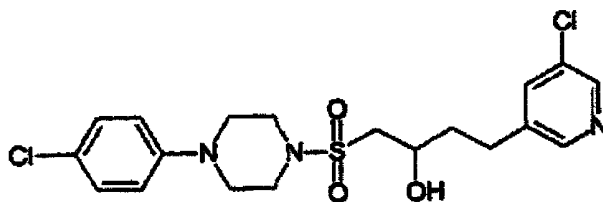
Til en omrørt oppløsning av 1-(4-klorfenyl)-4-(metylsulfonyl)piperazin (235 mg, 0,85 mmol) i tørr THF (7,5 ml) ved -10 °C under en argonatmosfære ble det i løpet av 4 minutter dråpevis tilsatt en oppløsning av LiHMDS (1,71 ml av en 1,0 M oppløsning i THF, 1,71 mmol). Oppløsningen ble deretter omrørt ved denne temperaturen i 40 minutter. En oppløsning av etyl-3-(5-klorpyridin-3-yl)propanoat (201 mg, 0,94 mmol) i THF (1 ml) ble deretter tilsatt dråpevis via sprøyte over en periode på 5 minutter.

Reaksjonsblandingen ble omrørt ved -10 °C i ytterligere 10 minutter før reaksjonen ble stoppet med mettet vandig ammoniumkloridoppløsning (5 ml). Flyktige stoffer ble fjernet i vakuum og resten ble ekstrahert med CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 5 ml). De kombinerte organiske ekstraktene ble vasket med vann (10 ml) og saltoppløsning (10 ml) før  
 5 tørking (MgSO<sub>4</sub>), filtrering og konsentrering i vakuum. Flash kromatografi (silikagel, 50 % etylacetat i heksan) ga tittel forbindelsen (228 mg, 0,52 mmol) utvunnet etyl 3-(5-klorpyridin-3-yl)propanoat (74 mg, 0,35 mmol).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 8,46 (m, 1H), 8,38 (m, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,21 (m, 2H), 6,83 (m,  
 10 2H), 3,96 (s, 2H), 3,37 (m, 4H), 3,17 (m, 6H), 2,95 (dd, 2H).

MS (ESI): 442,07, 444,06, 445,1 (MH<sup>+</sup> 2 x Cl).

(iii) 1-{{[4-(4-klorfenyl)piperazin-1-yl]sulfonyl}-4-(5-klorpyridin-3-yl)butan-2-ol

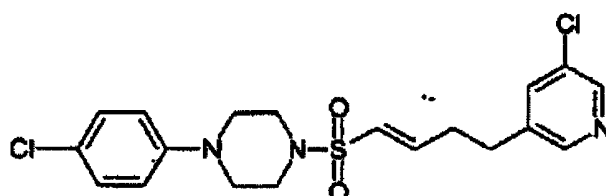


Til en omrørt oppløsning av 1-{{[4-(4-klorfenyl)piperazin-1-yl]sulfonyl}-4-(5-klorpyridin-3-yl)butan-2-on (228 mg, 0,51 mmol) i et blanding  
 oppløsningsmiddelsystem (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (1:1, 5 ml) ved romtemperatur ble det tilsatt  
 fast natriumborhydrid i en porsjon. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 40 minutter før  
 25 reaksjonen ble stoppet med vandig saltsyre (1M, 2 ml). Lagene ble deretter separert og  
 den vandige fasen ekstrahert med CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 5 ml). De kombinerte organiske  
 ekstraktene ble tørket (MgSO<sub>4</sub>), filtrert og konsentrert i vakuum. Råproduktet ble  
 deretter filtrert gjennom en plugg av silikagel ved eluering med 50 % etylacetat i heksan  
 og dette ga tittel forbindelsen (111 mg, 0,25 mmol).

30 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 8,47 (m, 1H), 8,40 (m, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,21 (m, 2H), 6,86 (m,  
 2H), 4,21 (m, 1H), 3,45 (m, 4H), 3,24 (m, 4H), 3,11 (m, 2H), 2,88 (m, 2H), 1,89 (m,  
 2H).

## (iv) 1-(4-klorfenyl)-4-(((1E)-4-(5-klorpyridin-3-yl)but-1-enyl)sulfonyl)piperazin

5

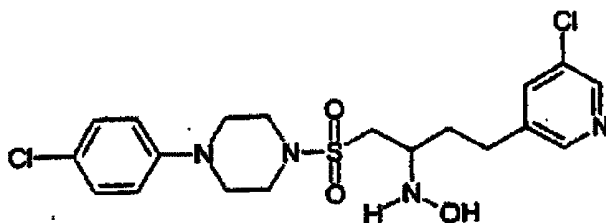


Til en omrørt oppløsning av 1-[[4-(4-klorfenyl)piperazin-1-yl]sulfonyl]-4-(5-klorpyridin-3-yl)butan-2-og lignende (111 mg, 0,25 mmol) i tørr CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2, 5 ml) ved romtemperatur ble det under en argonatmosfære tilsatt trietylaminhydroklorid (2 mg, 0,02 mmol), trietylamin (52 µl, 0,25 mmol), deretter metansulfonylchlorid (21 µl, 0,25 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 30 min ved romtemperatur og deretter ble reaksjonen stoppet ved tilsetning av mettet vandig natriumbikarbonatoppløsning (5 ml). Lagene ble separert og den vandige fasen ekstrahert med etylacetat. De kombinerte organiske ekstraktene ble deretter tørket (MgSO<sub>4</sub>), filtrert og konsentrert i vakuum. Resten ble deretter oppløst i CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2,5 ml) og behandlet med trietylamin (100 µl, 1,36 mmol). Etter 30 minutter ble reaksjonen stoppet ved tilsetning av mettet vandig natriumbikarbonatoppløsning (5 ml). Lagene ble separert og den vandige fasen ekstrahert med etylacetat (3 x 6 ml). De kombinerte organiske ekstraktene ble deretter tørket (MgSO<sub>4</sub>), filtrert og konsentrert i vakuum. Råmaterialet ble benyttet i det neste trinnet.

MS (ESI: 446,06, 428,06, 430,07 (MH<sup>+</sup> 2 x Cl)

(v) 1-(4-klorfenyl)-4-[[4-(5-klorpyridin-3-yl)-2-(hydroksyamino)butyl]sulfonyl]piperazin

30



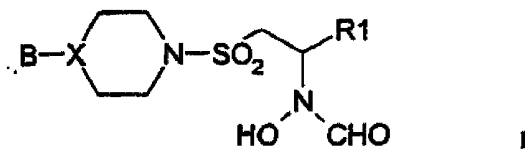
Til en omrørt oppløsning av 1-(4-klorfenyl)-4-(((1E)-4-(5-klorpyridin-3-yl)but-1-enyl)sulfonyl)piperazin (råprodukt fra det forutgående trinnet), i THF (10 ml) ved romtemperatur ble det tilsatt en oppløsning av hydroksylamin (2 ml, 50 % vandig oppløsning i vann). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 3 timer ved romtemperatur før reaksjonen ble stoppet med mettet vandig ammoniumkloridoppløsning (5 ml). Lagene

ble separert og den vandige fasen ekstrahert med etylacetat (3 x 10 ml). De kombinerte organiske ekstraktene ble deretter tørket ( $\text{MgSO}_4$ ), filtrert og konsentrert i vakuum. Resten ble deretter rensset ved flash kromatografi (silika, 100 % etylacetat) og dette ga tittelforbindelsen (100 mg, 0,22 mmol).

P a t e n t k r a v

1.

Forbindelse, k a r a k t e r i s e r t v e d at den har formel I eller  
 5 et farmasøytisk akseptabelt salt eller en *in vivo*-hydrolyserbar ester derav



hvor

10

B er en fenylgruppe som er monosubstituert ved 3- eller 4-stillingen med halogen eller trifluormetyl, eller disubstituert ved 3- og 4-stillingene med halogen (som kan være like eller forskjellige); eller

15

B er en 2-pyridyl eller 2-pyridyloksygruppe som er monosubstituert ved 4-, 5- eller 6-stillingen med halogen, trifluormetyl, cyano eller C<sub>1-4</sub>-alkyl; eller

B er en 4-pyrimidinylgruppe eventuelt substituert ved 6-stillingen med halogen eller C<sub>1-4</sub>-alkyl;

20

X er et karbon- eller nitrogenatom;

R1 er en trimetyl-1-hydantoin C<sub>2-4</sub>-alkyl- eller en trimetyl-3-hydantoin C<sub>2-4</sub>-alkylgruppe; eller

25

R1 er fenyl eller C<sub>2-4</sub>-alkylfenyl monosubstituert ved 3- eller 4-stillingen med halogen, trifluormetyl, tio eller C<sub>1-3</sub>-alkyl eller C<sub>1-3</sub>-alkoksy; eller

R1 er fenyl-SO<sub>2</sub>NHC<sub>2-4</sub>-alkyl; eller

30

R1 er 2-pyridyl eller 2-pyridyl C<sub>2-4</sub>-alkyl; eller

R1 er 3-pyridyl eller 3-pyridyl C<sub>2-4</sub>-alkyl; eller

R1 er 2-pyrimidin-SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>; eller

R1 er 2- eller 4-pyrimidinyl C<sub>2-4</sub>-alkyl eventuelt monosubstituert med en av halogen, trifluormetyl, C<sub>1,3</sub>-alkyl, C<sub>1,3</sub>-alkyloksy; eller

5

R1 er 2-pyrazinyl eventuelt substituert med halogen eller 2-pyrazinyl C<sub>2-4</sub>-alkyl eventuelt substituert med halogen.

2.

10 Forbindelse ifølge krav 1, eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller en *in vivo*-hydrolyserbar ester derav, k a r a k t e r i s e r t v e d a t

B er en fenylgruppe som er monosubstituert ved 3- eller 4-stillingen med halogen eller trifluormetyl, eller disubstituert ved 3- og 4-stillingene med  
15 halogen (som kan være like eller forskjellige); eller

B er en 2-pyridyl- eller 2-pyridyloksygruppe som er monosubstituert ved 4-, 5- eller 6-stillingen med halogen, trifluormetyl eller cyano; eller

20 B er en 4-pyrimidinylgruppe eventuelt substituert ved 6-stillingen med halogen eller C<sub>1-4</sub>-alkyl;

X er et karbon- eller nitrogenatom;

25 R1 er en trimetyl-1-hydantoin C<sub>2-4</sub>-alkyl- eller en trimetyl-3-hydantoin C<sub>2-4</sub>-alkylgruppe; eller

R1 er fenyl eller C<sub>2-4</sub>-alkylfenyl monosubstituert ved 3- eller 4-stillingen med halogen, trifluormetyl, tio eller C<sub>1,3</sub>-alkyl eller C<sub>1,3</sub>-alkoksy; eller

30

R1 er fenyl-SO<sub>2</sub>NHC<sub>2-4</sub>-alkyl; eller

R1 er 2-pyridyl eller 2-pyridyl C<sub>2-4</sub>-alkyl; eller

35

R1 er 3-pyridyl eller 3-pyridyl C<sub>2-4</sub>-alkyl; eller

R1 er 2-pyrimidin-SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>; eller

R1 er 2- eller 4-pyrimidinyl C<sub>2-4</sub>-alkyl eventuelt monosubstituert med en av halogen, trifluormetyl, C<sub>1-3</sub>-alkyl, C<sub>1-3</sub>-alkyloksy, 2-pyrazinyl eller 2-pyrazinyl C<sub>2-4</sub>-alkyl.

5

3.

Forbindelse ifølge krav 1 eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller en *in vivo*-hydrolyserbar ester derav, k a r a k t e r i s e r t v e d a t B er valgt fra 4-klorfenyl, 4-fluorfenyl, 4-bromfenyl, 4-trifluormetylfenyl, 5-klor-2-pyridyl, 10 5-brom-2-pyridyl, 5-fluor-2-pyridyl, 5-trifluormetyl-2-pyridyl, 5-cyano-2-pyridyl, 5-metyl-2-pyridyl.

4.

Forbindelse ifølge krav 3 eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller en *in vivo*-hydrolyserbar ester derav, k a r a k t e r i s e r t v e d a t B er 15 4-fluorfenyl, 5-klor-2-pyridyl eller 5-trifluormetyl-2-pyridyl.

5.

Forbindelse ifølge hvilket som helst av de foregående krav eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller en *in vivo*-hydrolyserbar ester derav, k a r a k - 20 t e r i s e r t v e d a t X er et nitrogenatom.

6.

Forbindelse ifølge hvilket som helst av de foregående krav eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller en *in vivo*-hydrolyserbar ester derav, k a r a k - 25 t e r i s e r t v e d a t R1 er valgt fra 3-klorfenyl, 4-klorfenyl, 3-pyridyl, 2-pyridylpropyl, 2- eller 4-pyrimidinyletyl (eventuelt monosubstituert med fluor), 2- eller 4-pyrimidinylpropyl, 2-(2-pyrimidinyl)propyl (eventuelt monosubstituert med fluor).

30

7.

Forbindelse ifølge krav 6 eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller en *in vivo*-hydrolyserbar ester derav, k a r a k t e r i s e r t v e d a t R1 er 2-pyrimidinylpropyl, 2-(2-pyrimidinyl)propyl (eventuelt monosubstituert med fluor) 35 eller 5-fluor-2-pyrimidinyletyl.

8.

Forbindelse ifølge krav 1 eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller en *in vivo*-hydrolyserbar ester derav, k a r a k t e r i s e r t v e d a t forbindelsen er valgt fra

5

N-[1-([4-(4-bromfenyl)piperazino]sulfonylmetyl)-4-pyrimidin-2-ylbutyl]-N-hydroksyformamid,

N-[1-([4-(5-klorpyridin-2-yl)piperazino]sulfonylmetyl)-3-(5-fluorpyrimidin-2-yl)propyl]-N-hydroksyformamid,

10 N-[(1S)-1-([4-(5-klorpyridin-2-yl)piperazino]sulfonyl)metyl]-4-pyrimidin-2-yl)butyl]-N-hydroksyformamid,

N-[(1S)-1-([4-(5-brompyridin-2-yl)piperazino]sulfonyl)metyl]-4-pyridin-2-yl)butyl]-N-hydroksyformamid,

15 N-[(1S)-1-([4-(5-klorpyridin-2-yl)piperazino]sulfonyl)metyl)-3-(5-fluorpyrimidin-2-yl)propyl]-N-hydroksyformamid,

N-[(1S)-1-([4-(4-fluorfenyl)piperazino]sulfonyl)metyl)-4-(pyrimidin-2-yl)butyl]-N-hydroksyformamid,

N-[(1S)-1-([4-(5-klorpyridin-2-yl)piperazino]sulfonyl)metyl)-3-(pyrimidin-2-yl)propyl]-N-hydroksyformamid,

20 N-[(1R)-1-([4-(5-klorpyridin-2-yl)piperazino]sulfonyl)metyl)-3-(pyrimidin-2-yl)propyl]-N-hydroksyformamid,

N-[(1S)-1-([4-(5-trifluormetylpyridin-2-yl)piperazino]sulfonyl)metyl)-3-(pyrimidin-2-yl)propyl]-N-hydroksyformamid,

25 N-[(1R)-1-([4-(5-trifluormetylpyridin-2-yl)piperazino]sulfonyl)metyl)-3-(pyrimidin-2-yl)propyl]-N-hydroksyformamid,

N-[(1S)-1-([4-(5-brompyridin-2-yl)piperazino]sulfonyl)metyl)-4-(pyrimidin-2-yl)butyl]-N-hydroksyformamid,

N-[(1R)-1-([4-(5-brompyridin-2-yl)piperazino]sulfonyl)metyl)-4-(pyrimidin-2-yl)butyl]-N-hydroksyformamid,

30 N-[(1S)-1-([4-(5-trifluormetylpyridin-2-yl)piperazino]sulfonyl)metyl)-4-(pyrimidin-2-yl)butyl]-N-hydroksyformamid,

N-([4-fluorfenylpiperazino]sulfonyl)metyl)-3-[(5-fluorpyrimidin-2-yl)propyl]-N-hydroksyformamid,

35 N-[(1R eller 1S)-([4-klorfenylpiperazino]sulfonyl)metyl)-3-[(3R eller 3S)-(5-fluorpyrimidin-2-yl)butyl]-N-hydroksyformamid,

N-[(1R eller 1S)-([4-bromfenylpiperazino]sulfonyl)metyl)-3-[(3R eller 3S)-(5-fluorpyrimidin-2-yl)butyl]-N-hydroksyformamid,

N-[(1R eller 1S)-({[4-klorfenylpiperidino]sulfonyl}metyl)-3-[(3R eller 3S)-(5-fluorpyrimidin-2-yl)butyl]-N-hydroksyformamid,

N-[(1R eller 1S)-({[3,4 -diklorfenylpiperazino]sulfonyl}metyl)-3-[(3R eller 3S)-(5-fluorpyrimidin-2-yl)butyl]-N-hydroksyformamid,

5 N-[(1R eller 1S)-({[4-(5-cyanopyridin- 2-yl)piperazino]sulfonyl}metyl)-3-[(3R eller 3S)-(5-fluorpyrimidin-2-yl)butyl]-N-hydroksyformamid,

N-[(1S)-({[4-(4-fluorfenylpiperazino]sulfonyl}metyl)-3-[(3S)-(5-fluorpyrimidin-2-yl)butyl]-N-hydroksyformamid,

10 1-({[4-(4-klorfenyl)piperazin-1-yl]sulfonyl}metyl)-3-(5-klorpyridin-3-yl)propyl(hydroksy)formamid.

9.

Forbindelse ifølge hvilket som helst av de foregående krav eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller en *in vivo*-hydrolyserbar ester derav, k a r a k -  
15 t e r i s e r t v e d at forbindelsen av formel I er den mest aktive enantiomeren.

10.

Forbindelse ifølge hvilket som helst av de foregående krav eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller en *in vivo*-hydrolyserbar ester derav, k a r a k -  
20 t e r i s e r t v e d at forbindelsen av formel I er S-enantiomeren eller S,S-enantiomeren.

11.

25 Farmasøytisk preparat, k a r a k t e r i s e r t v e d at det innbefatter en forbindelse med formel I som definert i krav 1 eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller en *in vivo*-hydrolyserbar ester derav og en farmasøytisk akseptabel bærer.

30 12.

Forbindelse av formel I som definert i krav 1 eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller en *in vivo*-hydrolyserbar ester derav, k a r a k t e r i s e r t v e d  
at forbindelsen er beregnet for bruk i en metode for terapeutisk behandling av menneske- eller dyrekroppen.

35

13.

Forbindelse av formel I som definert i krav 1 eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller en *in vivo*-hydrolyserbar ester derav, k a r a k t e r i s e r t v e d at den er beregnet for bruk som et terapeutisk middel.

5

14.

Anvendelse av en forbindelse med formel I eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller en *in vivo*-hydrolyserbar forløper derav i fremstillingen av et medikament for bruk i behandlingen av en sykdomstilstand formidlet av et eller flere metalloproteinaseenzymer.

10

15.

Anvendelse ifølge krav 14, hvor den metalloproteinaseformidlede sykdomstilstand er formidlet av et eller flere av følgende enzymer: MMP13, aggrecanase, MMP9, MMP12.

15

16.

Anvendelse av en forbindelse med formel I eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller en *in vivo*-hydrolyserbar forløper derav i fremstillingen av et medikament for bruk i behandlingen av artritt.

20

17.

Anvendelse av en forbindelse med formel I eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller en *in vivo*-hydrolyserbar forløper derav i fremstillingen av et medikament for bruk i behandlingen av aterosklerose.

25

18.

Anvendelse av en forbindelse med formel I eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller en *in vivo*-hydrolyserbar forløper derav i fremstillingen av et medikament for bruk i behandlingen av kroniske obstruktive pulmonare sykdommer.

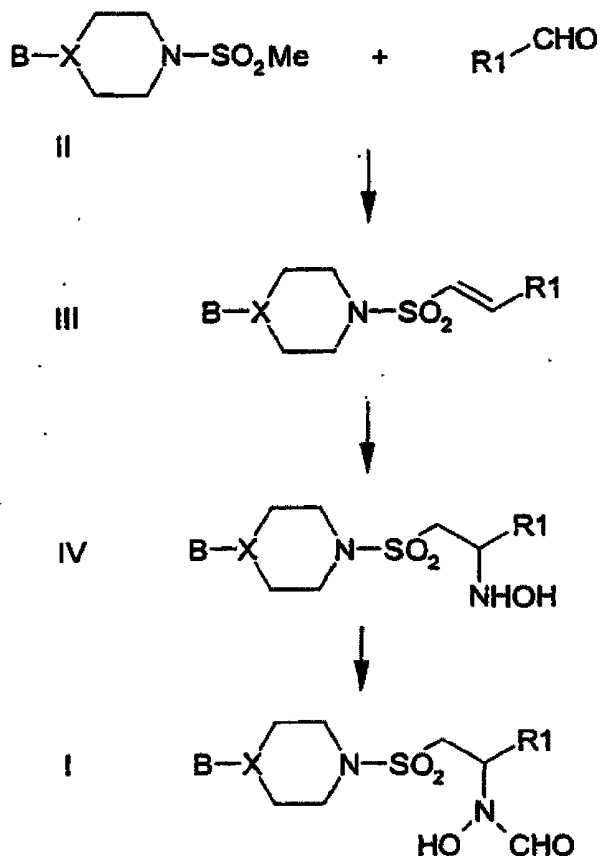
30

19.

Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel I eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller en *in vivo*-hydrolyserbar ester derav ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at fremgangsmåten innbefatter omsetning av en forbindelse med formel II med en forbindelse av formel R1CHO til oppnåelse av en alken av formel III, omdannelse av nevnte alken til en forbindelse av formel IV og deretter omdannelse av forbindelsen av formel IV til en forbindelse av formel I, og

35

eventuelt deretter dannelse av et farmasøytisk akseptabelt salt eller en *in vivo*-hydrolyserbar ester av forbindelsen av formel I, alt som angitt nedenfor:



5

20.

Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel I eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller en *in vivo*-hydrolyserbar ester derav ifølge krav 1, k a r -  
 10 a k t e r i s e r t v e d a t fremgangsmåten innbefatter omsetning av en forbindelse med formel II med en forbindelse av formel  $R_1COOR$  til oppnåelse av en forbindelse av formel VIII, omdannelse av forbindelsen av formel VIII til en forbindelse av formel IX, omdannelse av forbindelsen av formel IX til en alken av formel III, omdannelse av nevnte alken til en forbindelse av formel IV, og deretter omdannelse av  
 15 forbindelsen av formel IV til en forbindelse av formel I, og eventuelt deretter dannelse av et farmasøytisk akseptabelt salt eller *in vivo*-hydrolyserbar ester av forbindelsen av formel I, alt som angitt nedenfor:

