



(12) PATENT

(19) NO

(11) 338749

(13) B1

NORGE

(51) Int Cl.

C07D 239/28 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

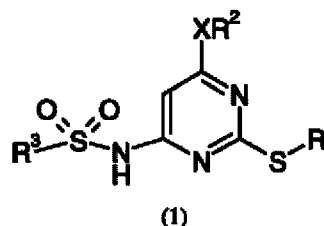
C07D 417/12 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20071594	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2005.08.23 PCT/GB2005/003257
(22)	Inng.dag	2007.03.27	(85)	Videreføringsdag	2007.03.27
(24)	Løpedag	2005.08.23	(30)	Prioritet	2004.08.28, GB, 0419235.7 2005.02.08, GB, 0502544.0
(41)	Alm.tilgj	2007.05.02			
(45)	Meddelt	2016.10.17			
(73)	Innehaver	AstraZeneca AB, SE-15185 SÖDERTÄLJE, Sverige			
(72)	Oppfinner	Premji Meghani, c/o AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, GB-LE115RH LOUGHBOROUGH, LEICESTERSHIRE, Storbritannia David Ranulft Cheshire, c/o AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, GB-LE115RH LOUGHBOROUGH, LEICESTERSHIRE, Storbritannia Rhona Jane Cox, c/o AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, GB-LE115RH LOUGHBOROUGH, LEICESTERSHIRE, Storbritannia Cherylin Francis Preston, c/o AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, GB-LE115RH LOUGHBOROUGH, LEICESTERSHIRE, Storbritannia Neal Michael Smith, c/o AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, GB-LE115RH LOUGHBOROUGH, LEICESTERSHIRE, Storbritannia Jeffrey Paul Stonehouse, c/o AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, GB-LE115RH LOUGHBOROUGH, LEICESTERSHIRE, Storbritannia			
(74)	Fullmektig	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge			
(54)	Benevnelse	Pyrimidinsulfonamidderivater som kjemokinreseptormodulatorer			
(56)	Anførte publikasjoner	WO 2004011443 A1			
(57)	Sammendrag				

Det beskrives en forbindelse med formel (1) eller et farmasøytisk akseptabelt salt, solvat eller en in vivo hydrolyserbar ester derav: samt farmasøytiske preparater omfattende disse. Forbindelsene og de farmasøytiske preparater egner seg for bruk ved behandling av kjemokin medierte sykdommer og forstyrrelser.



Foreliggende oppfinnelsen angår visse heterocykliske forbindelser, fremgangsmåter og mellomprodukter som benyttes ved deres fremstilling, farmasøytiske preparater inneholdende forbindelsene og deres anvendelse i terapi.

5 Kjemokiner spiller en viktig rolle i immun- og inflammatoriske responser i forskjellige sykdommer og forstyrrelser inkludert astma og allergisk sykdom så vel som auto-immune patologier som reumatoid artritt og aterosklerose. Disse små utskilte molekyler er en voksende superfamilie av 8-14 kDa proteiner som karakteriseres ved en konserverert cysteindel. På det nåværende tidspunktet omfatter kjemokinsuperfamilien tre grupper
10 som viser karakteristiske strukturelle deler, C-X-C, C-C og C-X₃-C familiene. C-X-C og C-C har sekvenslikhet og skiller seg fra hverandre på basisk av et enkelt aminosyre innskudd mellom det NH-proksimale par av cysteinrester. C-X₃-C familien skiller seg fra de andre to familier på basis av et trippelaminosyre innskudd mellom det NH-proksimale par av cysteinrester.

15

C-X-C kjemokinene inkluderer flere potente kjemoattraktanter og aktivatorer av neutrofiler som interleukin-8 (IL-8) and neutrofilaktiverende peptid 2 (NAP-2).

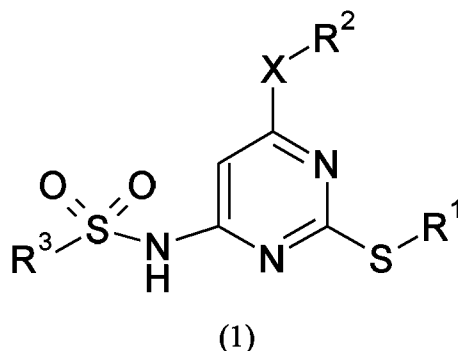
C-C kjemokiner inkluderer potente kjemoattraktanter av monocytter and lymfocytter
20 men ikke neutrofiler. Eksempler inkluderer humane monocytte kjemotaktiske proteiner. 1 – 3 (MCP-1, MCP-2 and MCP-3), RANTES (Regulated on Activation, Normal T Expressed and Secreted), eotaksin og de makrofag inflammatoriske proteiner 1 α og 1 β (MIP-1 α og MIP-1 β).

25 C-X₃-C kjemokinry (også kjent som fraktalkin) er en potent kjemoattraktant og aktivator av mikroglia i sentralnervesystemet (CNS) så vel som av monocytter, T celler, NK celler og mastceller.

Studier har vist at virkningene av kjemokinene medieres av underfamilier av G-protein
30 koblede reseptorer blant hvilke man finner reseptorene som er angitt som CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10 og CCR11 (for C-C familien); CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4 og CXCR5 (for C-X-C familien) og CX₃CR1 for C-X₃-C familien. Disse reseptorer representerer gode mål for medikamentutvikling fordi midler som modulerer disse reseptorer vil være brukbare ved
35 behandling av forstyrrelser og sykdommer som de som er nevnt ovenfor.

I foreliggende søkers WO 2004/011443 er det beskrevet aminosubstituerte pyrimidin sulfonamidr for bruk som modulatorer for kjemokinreseptorer.

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer nå en forbindelse med formel (1), eller et
5 farmasøytisk akseptabelt salt, solvat eller en *in vivo* hydrolyserbar ester derav:



10 der R¹ er C₁₋₈alkyl substituert med fenyl som eventuelt er substituert med 1, 2 eller 3 substituenten uavhengig valgt blant halo;

X er oksygen eller svovel;

15 R² er C₁₋₈alkyl substituert med 1, 2 eller 3 substituenten uavhengig valgt blant hydroksy, amino, C₁₋₆alkoksy, C₁₋₆alkylamino, di(C₁₋₆alkyl)amino, *N*-(C₁₋₆alkyl)-*N*-(fenyl)amino, *N*-C₁₋₆alkylkarbamoyl, *N,N*-di(C₁₋₆alkyl)karbamoyl, *N*-(C₁₋₆alkyl)-*N*-(fenyl)karbamoyl, karboksy, fenoksykarbonyl, -NR⁸COR⁹, -SO₂R¹⁰, -SO₂NR⁵R⁶, -NR⁸SO₂R⁹ og
20 -CONR⁵R⁶;

R³ er en gruppe -NR⁵R⁶,

25 eller R³ er monocyklisk eller bicyklisk heteroaryl, der heteroaryl er en monocyklisk eller bicyklisk aryling inneholdende 5 til 10 ringatomer der 1, 2, 3 eller 4 ringatomer er valgt blant nitrogen, svovel eller oksygen og der en heteroring kan være delvis eller helt mettet og et eller flere ringkarbonatomer kan danne en karbonylgruppe, og der hver fenyl- eller heteroarylgruppe eventuelt er substituert med 1, 2 eller 3 substituenten uavhengig valgt blant halo, cyano, nitro, fenyl, heteroaryl, -OR⁴, -NR⁵R⁶, -CONR⁵R⁶,
30 -COR⁷, -COR²⁰, -COOR⁷, -NR⁸COR⁹, -SR¹⁰, -SO₂R¹⁰, -SO₂NR⁵R⁶, -NR⁸SO₂R⁹, trifluormetyl eller C₁₋₆alkyl, der C₁₋₆alkyl eventuelt er ytterligere substituert med 1, 2

eller 3 substituenten uavhengig valgt blant halo, cyano, nitro, $-OR^{20}$, $-COOR^{20}$, $-COR^{20}$, $-NR^{18}R^{19}$, $-CONR^{18}R^{19}$, $-NR^{18}COR^{19}$, $-SO_2R^{20}$, $-SO_2NR^{18}R^{19}$, $NR^{18}SO_2R^{19}$, fenyl eller monocyklisk eller bicyklisk heteroaryl, der en heteroring kan være delvis eller helt mettet; og der hver fenyl- eller heteroarylgruppe er eventuelt substituert med 1, 2 eller 3 substituenten uavhengig valgt blant halo, cyano, nitro, $-OR^{20}$, $-NR^{5}R^6$, $-CONR^{5}R^6$, $-COR^7$, $-COOR^7$, $-NR^8COR^9$, $-SR^{10}$, $-SO_2R^{10}$, $-SO_2NR^{5}R^6$, $-NR^8SO_2R^9$, heteroaryl, C_{1-6} alkyl, der C_{1-6} alkyl eventuelt er ytterligere substituert med 1, 2 eller 3 substituenten uavhengig valgt blant halo, cyano, nitro, $-OR^{20}$, $-COOR^{20}$, $-COR^{20}$, $-NR^{18}R^{19}$, $-CONR^{18}R^{19}$, $-NR^{18}COR^{19}$, $-SO_2R^{20}$, $-SO_2NR^{18}R^{19}$, $NR^{18}SO_2R^{19}$;

eller R^3 er en gruppe valgt blant C_{3-7} karbocykl og C_{1-8} alkyl hvorved gruppen eventuelt er substituert med 1, 2 eller 3 substituenten uavhengig valgt blant halo, $-OR^4$, $-NR^5R^6$, $-CONR^5R^6$, $-COR^7$, $-COOR^7$, $-NR^8COR^9$, $-SR^{10}$, $-SO_2R^{10}$, $-SO_2NR^5R^6$, $-NR^8SO_2R^9$, fenyl eller monocyklisk eller bicyklisk heteroaryl, der en heteroring kan være delvis eller helt mettet; og der hver fenyl- eller monocyklisk eller bicyklisk heteroarylgruppe eventuelt er substituert med 1, 2 eller 3 substituenten uavhengig valgt blant halo, cyano, nitro, $-OR^4$, $-NR^5R^6$, $-CONR^5R^6$, $-COR^7$, $-COOR^7$, $-NR^8COR^9$, $-SR^{10}$, $-SO_2R^{10}$, $-SO_2NR^5R^6$, $-NR^8SO_2R^9$, C_{1-6} alkyl, eller trifluormetyl;

R^4 er hydrogen eller en gruppe valgt blant C_{1-6} alkyl og fenyl, der gruppen eventuelt er substituert med 1 eller 2 substituenten uavhengig valgt blant halo, fenyl, $-OR^{11}$ og $-NR^{12}R^{13}$;

R^5 og R^6 er uavhengig hydrogen eller en gruppe valgt blant C_{1-6} alkyl, fenyl og monocyklisk eller bicyklisk heteroaryl, der en heteroring kan være delvis eller helt mettet; der gruppen eventuelt er substituert med 1, 2 eller 3 substituenten uavhengig valgt blant halo, fenyl, $-OR^{14}$, $-NR^{15}R^{16}$, $-COOR^{14}$, $-CONR^{15}R^{16}$, $-NR^{15}COR^{16}$, $-SO_2R^{10}$, $-SO_2NR^{15}R^{16}$ og $NR^{15}SO_2R^{16}$;

eller R^5 og R^6 sammen med nitrogenatomet hvortil de er bundet danner et 4- til 7-leddet mettet heterocyklisk ringsystem som eventuelt inneholder et ytterligere heteroatom valgt blant oksygen, $-SO_{(n)}$ - (der $n = 0, 1$ eller 2) og nitrogenatomer, hvori ringen eventuelt er substituert med 1, 2 eller 3 substituenten uavhengig valgt blant fenyl, heteroaryl, $-OR^{14}$, $-COR^{20}$, $-COOR^{14}$, $-NR^{15}R^{16}$, $-CONR^{15}R^{16}$, $-NR^{15}COR^{16}$, $-SO_2R^{10}$, $-SO_2NR^{15}R^{16}$, $NR^{15}SO_2R^{16}$ eller C_{1-6} alkyl (eventuelt ytterligere substituert med 1, 2

eller 3 substituenten uavhengig valgt blant halo, $-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ og $-\text{OR}^{17}$ eller cyano, nitro, $-\text{OR}^{20}$, $-\text{COOR}^{20}$, $-\text{COR}^{20}$, $-\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$, $-\text{CONR}^{18}\text{R}^{19}$, $-\text{NR}^{18}\text{COR}^{19}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{20}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$, og $\text{NR}^{18}\text{SO}_2\text{R}^{19}$ grupper);

- 5 R^{10} er hydrogen eller en gruppe valgt blant C_{1-6} alkyl eller fenyl, der gruppen eventuelt er substituert med 1, 2 eller 3 substituenten uavhengig valgt blant halo, fenyl, $-\text{OR}^{17}$ og $-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$; og hver av R^7 , R^8 , R^9 , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} uavhengig er hydrogen, C_{1-6} alkyl eller fenyl;
- 10 R^{18} , R^{19} , og R^{20} er hydrogen eller en gruppe valgt blant C_{1-6} alkyl eller heteroaryl (der en heteroring kan være delvis eller helt mettet) eller fenyl, der gruppen eventuelt er substituert med 1, 2 eller 3 substituenten uavhengig valgt blant halo, nitro, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^4$, $-\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{CONR}^8\text{R}^9$, $-\text{COR}^7$, $-\text{COOR}^7$, $-\text{NR}^8\text{COR}^9$, $-\text{SR}^{10}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{10}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{NR}^8\text{SO}_2\text{R}^9$, C_{1-6} alkyl eller heteroaryl.

15

Visse forbindelser med formel (1) kan foreligge i stereoisomere former. Det vil være klart at oppfinnelsen omfatter alle geometriske og optiske isomerer av forbindelsene med formel (1) og blandinger derav inkludert racemater.

- 20 Syntesen av optisk aktive former kan gjennomføres ved standard teknikker innen den organiske kjemi som velkjent på området, f.eks ved syntese fra optisk aktive utgangsstoffer eller ved oppløsning av en racemisk form. Tilsvarende kan den ovenfor nevnte aktivitet evalueres ved bruk av standard laboratorieteknikker som angitt nedenfor.
- 25 Innen foreliggende oppfinnelse så skal det være klart at en forbindelse med formel (1) eller et salt, solvat eller en *in vivo* hydrolyserbar ester derav kan oppvise tautomerisme og at formeltegningene i foreliggende beskrivelse kan representere kun en av de mulige, tautomere former. Det skal være klart at oppfinnelsen omfatter enhver tautomer form og blandinger derav og er ikke begrenset til kun en tautomer form som benyttes innen
- 30 formeltegningene. Formeltegningene i foreliggende beskrivelse kan representere kun en av de mulige tautomere former og det skal være klart at beskrivelsen omfatter alle mulige tautomere former av forbindelsene som er tegnet, ikke bare den det har vært mulig å vise grafisk her.

Det skal også være klart at visse forbindelser med formel (1) og salter derav kan foreligge i solvatisert så vel som ikke-solvatisert form som f.eks hydratisert form. Det skal også være klart at oppfinnelsen omfatter alle slike solvatiserte former.

- 5 Foreliggende oppfinnelse angår forbindelser med formel (1) som beskrevet ovenfor så vel som salter derav. Salter for bruk i farmasøytiske preparater vil være farmasøytisk akseptable salter men andre salter kan være nyttige ved fremstilling av forbindelser med formel (1) og deres farmasøytisk akseptable salter. Farmasøytisk akseptable salter ifølge oppfinnelsen kan f.eks inkludere syreaddisjonssalter av forbindelsene med formel (1)
- 10 som definert ovenfor og som er tilstrekkelig basiske til å danne slike salter. Slike syreaddisjonssalter inkluderer f.eks salter med uorganiske eller organiske syrer som gir farmasøytisk akseptable anioner som med hydrogenhalogenider (særlig saltsyre eller hydrobromsyre der saltsyre er spesielt foretrukket) eller med svovel- eller fosforsyre, eller med trifluoreddik-, sitron- eller maleinsyre. Egnede salter inkluderer hydroklorider,
- 15 hydrobromider, fosfater, sulfatr, hydrogensulfatr, alkylsulfonatr, arylsulfonatr, acetatr, benzoater, citrater, maleater, fumarater, suksinater, laktater, tartrater, oksalater, metansulfonatr eller *p*-toluensulfonatr. Farmasøytisk akseptable salter ifølge oppfinnelsen kan også inkludere basiske addisjonssalter av forbindelsene med formel (1) som definert ovenfor og som er tilstrekkelig sure til å danne slike salter. Slike salter kan
- 20 dannes med en uorganisk eller organisk base som gir et farmasøytisk akseptabelt kation. Slike salter med uorganiske eller organiske baser inkluderer f.eks et alkalimetall salt, som et litium-, natrium- eller kaliumsalt, et jordalkalimetallsalt som et kalsium- eller magnesiumsalt, et ammoniumsalt eller et organisk aminsalt, for eksempel et salt med metylamin, dimetylamin, trimetylamin, trietylamin, piperidin, morfolin eller tris-(2-
- 25 hydroksyetyl)amin. Andre basiske addisjonssalter inkluderer aluminium, sink, benzatin, klorprocain, kolin, dietanolamin, etanolamin, etyldiamin, meglumin, trometamin eller procain.

- Foreliggende oppfinnelse angår videre en *in vivo* hydrolyserbar ester av en forbindelse
- 30 med formel (1). En *in vivo* hydrolyserbar ester av en forbindelse med formel (1) som inneholder en karboksy eller hydroksygruppe er for eksempel en farmasøytisk akseptabel ester som spaltes i det humane eller animalske legeme for å gi opphavssyren eller -alkoholen. Slike estere kan identifiseres ved for eksempel til et testdyr og administrere forbindelsen som test og deretter undersøke testdyrets kroppsfliuid.

Egnede, farmasøytisk akseptable estere for karboksy inkluderer C₁₋₆alkoksymetylestere for eksempel metoksymetyl, C₁₋₆alkanoyloksymetylestere som pivaloyloksymetyl, ftalidylestere, C₃₋₈cykloalkoksykarbonyloksyC₁₋₆alkyl estere som 1-cykloheksylkarbonyloksyetyl; 1,3-dioksolen-2-onylmetylestere som

5 5-metyl-1,3-dioksolen-2-onylmetyl; og C₁₋₆alkoksykarbonyloksyetylestere som 1-metoksykarbonyloksyetyl og kan dannes på en hvilken som helst karboksygruppe i forbindelsene ifølge oppfinnelsen.

Egnede farmasøytisk akseptable estere for hydroksy inkluderer uorganiske estere som

10 fosfatestere (inkludert fosforamidcykliske estere) og α -acyloksyalkyl etere og relaterte forbindelser som er et resultat av *in vivo* hydrolyse esterne brytning for å gi opphavs hydroksy gruppe(e). Eksempler på α -acyloksyalkyl etere inkluderer acetoksymetoksy og 2,2-dimetylpropionylloksymetoksy. Et valg av *in-vivo* hydrolyserbare, esterdannende grupper for hydroksy inkluderer C₁₋₁₀alkanoyl, for eksempel acetyl; benzoyl;

15 fenylacetyl; substituert benzoyl og fenylacetyl, C₁₋₁₀alkoksykarbonyl (for å gi alkyl karbonatstere), for eksempel etoksykarbonyl; di-(C₁₋₄)alkylkarbamoyl og *N*-(di-(C₁₋₄)alkylaminoetyl)-*N*-(C₁₋₄)alkylkarbamoyl (for å gi karbamatr); di-(C₁₋₄)alkylaminoacetyl og karboksyacetyl. Eksempler på ringsubstituenten på fenylacetyl og benzoyl inkluderer aminometyl, (C₁₋₄)alkylaminometyl og di-((C₁₋₄)alkyl)aminometyl,

20 og morfolino eller piperazino, linket fra et ringnitrogen atom via en metylen linker gruppe til 3- eller 4- posisjonen av benzoylringen. Andre interessante *in-vivo* hydrolyserbare estere er for eksempel, R^AC(O)O(C₁₋₆)alkyl-CO-, der R^A for eksempel, er benzyloksy-(C₁₋₄)alkyl, eller fenyl). Egnede substituenten på en fenylgruppe i slike estere er for eksempel, 4-(C₁₋₄)piperazino-(C₁₋₄)alkyl, piperazino-(C₁₋₄)alkyl og

25 morfolino-(C₁₋₄)alkyl.

I foreliggende beskrivelse inkluderer uttrykket "alkyl" både rett og forgrenet alkyl. Imidlertid er henvisning til individuelle alkylgrupper som "propyl" spesifikke kun for den rettkjedete versjon og henvisning til individuelle forgrenede alkylgrupper som *t*-butyl

30 er spesifikke kun for den forgrenede versjon. For eksempel inkluderer "C₁₋₃alkyl" metyl, etyl, propyl og isopropyl og eksempler på "C₁₋₆alkyl" inkluderer eksemplene på "C₁₋₃alkyl" og i tillegg *t*-butyl, pentyl, 2,3-dimetylpropyl, 3-metylbutyl og heksyl. Eksempler på "C₁₋₈alkyl" inkluderer eksemplene på "C₁₋₆alkyl" og i tillegg heptyl, 2,3-dimetylpentyl, 1-propylbutyl og oktyl. En analog konvensjon gjelder andre uttrykk, for

35 eksempel så inkluderer "C₂₋₆alkenyl" vinyl, allyl, 1-propenyl, 2-butenyl, 3-butenyl, 3-

metylbut-1-enyl, 1-pentenyl og 4-heksenyl og eksempler på “C₂₋₆alkynyl” inkluderer etynyl, 1-propynyl, 3-butylnyl, 2-pentynyl og 1-metylpent-2-ynyl.

“C₃₋₇karbocyklyl” er en mettet, delvis mettet eller unmettet, monocyklisk ring
 5 inneholdende 3 til 7 karbon ringatomer der en -CH₂- gruppe eventuelt kan være erstattet med -C(O)-. Egnede eksempler på “karbocyklyl” er cyklopropyl, cyklopentyl, cyklobutyl, cykloheksyl, cykloheksenyl, 4-oksocykloheks-1-yl og 3-oksocyklohept-5-en-1-yl.

10 Uttrykket “halo” henviser til fluor, klor, brom og iod.

Eksempler på “C₁₋₆alkoksy” inkluderer metoksy, etoksy, propoksy, isopropoksy, butyloksy, pentyloksy, 1-etylpropoksy og heksyloksy. Eksempler på “C₁₋₆alkylamino” inkluderer metylamino, etylamino, propylamino, butylamino og 2-metylpropylmino.
 15 Eksempler på “di(C₁₋₆alkyl)amino” inkluderer dimetylamino, *N*-metyl-*N*-etylamino, dietylamino, *N*-propyl-*N*-3-metylbutylamino. Eksempler på “*N*-(C₁₋₆alkyl)-*N*-(fenyl)amino” inkluderer *N*-metyl-*N*-fenylamino, *N*-propyl-*N*-fenylamino og *N*-(2-metylbutyl)-*N*-fenylamino. Eksempler på “*N*-(C₁₋₆alkyl)karbamoyl” er *N*-metylkarbamoyl, *N*-etylkarbamoyl og *N*-(2-etylbutylkarbamoyl). Eksempler på “*N*-(C₁₋₆alkyl)-*N*-(fenyl)karbamoyl” inkluderer *N*-metyl-*N*-fenylkarbamoyl, *N*-butyl-*N*-fenylkarbamoyl og *N*-(3-metylpentyl)-*N*-(fenyl)karbamoyl. Eksempler på “*N,N*-di(C₁₋₆alkyl)karbamoyl” inkluderer *N,N*-dimetylkarbamoyl, *N*-metyl-*N*-etylkarbamoyl og *N*-propyl-*N*-(2-metylbutyl)karbamoyl. Eksempler på “C₁₋₆alkyltio” inkluderer metyltio, etyltio, propyltio, butyltio og 2-metylbutyltio.

25 “Heteroaryl” er en monocyklisk eller bicyklisk arylring inneholdende 5 til 10 ringatomer der 1, 2, 3 eller 4 ringatomer er valgt blant nitrogen, svovel eller oksygen. Eksempler på heteroaryl inkluderer pyrrolyl, furanyl, thienyl, thiazolyl, isothiazolyl, oksazolyl, isoksazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, isoksadiazolyl, oksadiazolyl, isothiadiazolyl, thiadiazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, triazinyl, pyridinonyl, pyrimidindionyl, benzfuranyl, benzthieno, indolyl, benzimidazolyl, benzoksazolyl, benzthiazolyl, indazolyl, benzisoksazolyl, benzisothiazolyl, benztriazolyl, kinolinyl, isokinolinyl, 4*H*-kromen-4-onyl, tetrahydrokinolinyl, tetrahydroisokinolinyl, og naftiridinyl. Hensiktsmessig er heteroaryl valgt blant
 30 imidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, isoksazolyl, furanyl, thienyl, isoksazolyl, eller indazolyl. Helt mettede heterocykliske ringer inkluderer eksempler som oksetanyl,

azetidinyll, pyrrolidinyl, tetrahydrofuranyl, isoksazolidinyl, tetrahydropyranyl, piperidinyl, piperazinyl, piperazinonyl, morfolinyl, tiomorfolinyl, tiomorfolinyl-1-oksidi, tiomorfolinyl-1,1-dioksid, oksazinanonyl, kinuklidinyl, homopiperidinyl og homopiperazinyl, 9-metyl-3,9-diazabicyklo[4.2.1]nonanyl og tetrahydropyridinyl.

5

Eksempler på “en 3-8 leddet ring eventuelt inneholdende 1, 2 eller 3 atomer valgt blant O, S og NR⁸” inkluderer oksetanyl, azetidinyll, benzodiazolyl, pyrrolidinyl, tetrahydrofuranyl, isoksazolidinyl, tetrahydrotiofenyl, tetrahydropyranyl, piperidinyl, piperazinyl, piperazinonyl, morfolinyl, tiomorfolinyl, tiomorfolinyl-1-oksidi, tiomorfolinyl-1,1-dioksid, oksazinanonyl, kinuklidinyl, homopiperidinyl og homopiperazinyl tetrahydrodioksanyl. Eksempler på “et 4- to 7-leddet mettet heterocyklisk ring system” inkluderer azetidinyll, pyrrolidinyl, isoksazolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, piperazinonyl, homopiperazinyl, tiomorfolinyl, tiomorfolinyl-1-oksidi, tiomorfolinyl-1,1-dioksid, oksazinanonyl, kinuclidinyl og morfolinyl,

15

Der ytterligere substituent er valgt blant “1, 2 eller 3” grupper skal det være klart at denne definisjonen inkluderer alle substituent valgt blant en av de spesifiserte grupper eller substituentene er valgt fra to eller flere av de spesifiserte grupper. En analog betydning gjelder substituent valgt blant “1 eller 2” grupper.

20

Hensiktsmessige betydninger for R¹, R², R³, og X er som følger:

R¹ er C₁₋₈alkyl, der gruppen er substituert med fenyl som eventuelt substituert med 1, 2 eller 3 substituent uavhengig valgt blant fluor, klor, brom, metoksy, metyl og trifluormetyl.

25

X er -CH₂-, en binding, oksygen, svovel, sulfoksid, eller sulfon;

R² er C₁₋₈alkyl der gruppen eventuelt er substituert med 1, 2 eller 3 substituent uavhengig valgt blant C₁₋₆alkoksy, hydroksey og fluor; eller

R² er en 5-6 leddet ring eventuelt inneholdende 1,2 eller 3 heteroatomer valgt blant O, S, -NR⁸ og der ringen er eventuelt substituert med -OR⁴.

30

R³ er C₃₋₇karbocyklyl, C₁₋₈alkyl, -NR⁵R⁶, fenyl, monocyklisk eller bicyklisk heteroaryl der en heteroring kan være delvis eller helt mettet og et eller flere ring karbonatomer kan danne en karbonylgruppe, og der hver fenyl eller heteroaryl gruppe eventuelt er substituert med 1, 2 eller 3 substituent uavhengig valgt blant cyano, heteroaryl, -OR⁴, -NR⁵R⁶, -CONR⁵R⁶, -COR⁷⁻, -, -COR²⁰, -NR⁸COR⁹, -SO₂R¹⁰, -SO₂NR⁵R⁶, C₁₋₆alkyl

35

[eventuelt ytterligere substituert med 1, 2 eller 3 substituent uavhengig valgt blant -OR²⁰, -COR²⁰, -NR¹⁸R¹⁹, -CONR¹⁸R¹⁹, fenyl eller monocyklisk eller bicyklisk

heteroaryl, der en heteroring kan være delvis eller helt mettet; og der hver fenyl eller heteroaryl gruppe eventuelt er substitueret med 1, 2 eller 3 substituent uafhængig valgt blandt nitro, $-OR^{20}$, $-NR^5R^6$, $-NR^8COR^9$, heteroaryl, C_{1-6} alkyl (eventuelt ytterligere substitueret med 1, 2 eller 3 substituent uafhængig valgt blandt cyano, $-OR^{20}$).

5

Hensiktsmessige betydninger for R^4 - R^{17} er som følger:

R^4 er hydrogen eller C_{1-6} alkyl;

R^5 og R^6 er en gruppe valgt blandt C_{1-6} alkyl eller R^5 og R^6 sammen med nitrogenatomet hvortil de er bundet danner en 4- til 7-leddet, mettet heterocyklisk ring som eventuelt

10

indeholdende et ytterligere heteroatom valgt blandt oxygen- og nitrogenatomer.

R^7 , R^8 , R^9 , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} er uafhængig hydrogen, C_{1-6} alkyl eller fenyl.

Hensiktsmessige betydninger for R^{18} - R^{20} er som følger:

R^{18} , R^{19} og R^{20} er hydrogen, fenyl, heteroaryl, eller C_{1-6} alkyl (eventuelt ytterligere

15

substitueret med NR^8R^9).

Foretrukne betydninger for R^1 , R^2 , R^3 , og X er som følger:

R^1 er C_{1-3} alkyl (som $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-CH_2(CH_3)-$ eller $-CH_2(CH_3)CH_2-$) der gruppen er substitueret med fenyl som eventuelt er substitueret med 1, 2 eller 3

20

substituent uafhængig valgt blandt fluor og klor. Benzyl er spesielt foretrukket.

X er $-CH_2-$, en binding, oxygen, eller svovel. Oxygen er spesielt foretrukket.

R^2 er C_{1-8} alkyl, som C_{1-4} alkyl, der gruppen eventuelt er substitueret med 1 eller 2 substituent uafhængig valgt blandt C_{1-3} alkoksy (som metoksy, etoksy, cyklopropyloksy eller isopropyloksy), hydroksy og fluor, hydroksy er spesielt foretrukket; eller

25

R^2 er en 5-leddet ring som eventuelt inneholder et heteroatom valgt blandt O eller $-NR^8$ og der ringen eventuelt er substitueret med $-OR^4$.

R^3 er C_{1-3} alkyl (som metyl, etyl, isopropyl eller cyklopropyl) eller $-NR^5R^6$ (som azetidiny, pyrrolidiny, morfoliny, piperidiny, piperaziny) eller fenyl eller en

30

monocyklisk eller bicyklisk heteroaryl gruppe (som 1-metylimidazolyl eller 1,2-dimetylimidazolyl).

Foretrukne verdier for R^4 - R^{17} er som følger:

R^4 er hydrogen, eller C_{1-3} alkyl (som metyl, etyl, cyklopropyl eller isopropyl)

35

R^5 og R^6 er en gruppe valgt blandt C_{1-2} alkyl (som metyl og etyl) eller R^5 og R^6 smmen med nitrogenatomet hvortil de er bundet danner en 4- to 6-leddet mettet heterocyklisk

ring (som azetidinyll, pyrrolidinyll, piperidinyll) eller eventuelt inneholdende et ytterligere heteroatom valgt blant oksygen (som morfolinyll) eller nitrogen (som piperazinyll).

$R^7, R^8, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}$ er uavhengig hydrogen, eller C_{1-2} alkyl (som metyl eller etyl).

Foretrukne betydninger for $R^{18}-R^{20}$ er som følger:

R^{18}, R^{19} og R^{20} er hydrogen eller C_{1-6} alkyl (eventuelt ytterligere substituert med NR^8R^9).

Slike betydninger kan benyttes der det er hensiktsmessig med en hvilken som helst av definisjonene, kravene eller utførelsesformene som er beskrevet ovenfor eller nedenfor.

Spesielle forbindelser ifølge oppfinnelsen inkluderer:

- N -[2-[[[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-6-[2-hydroksy-1-(hydroksymetyl)etoksy]-4-pyrimidinyl]-1-azetidinsulfonamid
- R,S) N -[2-[[[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-6-[3,4-dihydroksybutyl]pyrimidin-4-yl]azetidin-1-sulfonamid; og
- N -[2-[[[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-6-[3-hydroksy-2-(hydroksymetyl)propyl] pyrimidin-4-yl]azetidin-1-sulfonamid
- N -(2-[[[(2,3-difluorbenzyl)tio]-6-{{[(1*R*,2*R*)-2-hydroksy-1-metylpropyl]oksy} pyrimidin-4-yl]azetidin-1-sulfonamid: og
- N -(2-[[[(2,3-difluorbenzyl)tio]-6-{{[(1*S*,2*S*)-2-hydroksy-1-metylpropyl]oksy} pyrimidin-4-yl]azetidin-1-sulfonamid
- N -[2-[[[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-6-[[[(2*S*)-2,3-dihydroksypropyl]oksy]-4-pyrimidinyl]-1-azetidinsulfonamid
- N -[2-[[[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-6-[2-hydroksy-1-(hydroksymetyl)-1-metyletoksy]-4-pyrimidinyl]-1-azetidinsulfonamid
- N -[2-[[[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-6-[(1*R*)-2-hydroksy-1-metyletoksy]-4-pyrimidinyl]-2-thiazolsulfonamid
- N -[2-[[[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-6-[(1*R*)-2-hydroksy-1-metyletoksy]-4-pyrimidinyl]-4-pyridinsulfonamid
- N -[2-[[[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-6-[(1*R*)-2-hydroksy-1-metyletoksy]-4-pyrimidinyl]-1-piperazinsulfonamid
- N -[2-[[[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-6-[(1*R*)-2-hydroksy-1-metyletoksy]-4-pyrimidinyl]-1,6-dihydro-1-metyl-6-okso-3-pyridinsulfonamid

- N*-[2-[[2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-6-[(1*R*)-2-hydroksy-1-metyletoksy]-4-pyrimidiny]-1-azetidinsulfonamid
- N*-[2-[[2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-6-[(1*R*)-2-hydroksy-1-metyletoksy]-4-pyrimidiny]-metansulfonamid
- 5 *N*-[2-[[2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-6-[(1*R*)-2-hydroksy-1-metyletoksy]-4-pyrimidiny]-4-morfolinsulfonamid
- N*-[2-[[2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-6-[(1*R*)-2-hydroksy-1-metyletoksy]-4-pyrimidiny]-1-pyrrolidinsulfonamid
- N*-[2-[[2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-6-[(1*R*)-2-hydroksy-1-metyletoksy]-4-pyrimidiny]-cyklopropansulfonamid
- 10 *N*-[2-[[2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-6-[(1*R*)-2-hydroksy-1-metyletoksy]-4-pyrimidiny]-1-metyl-1*H*-imidazol-4-sulfonamid
- N*-[2-[[2,3-Difluorfenyl)metyl]tio]-6-metoksypyrimidin-4-yl]azetidin-1-sulfonamid
- N*-[2-[[2,3-Difluorfenyl)metyl]tio]-6-metoksypyrimidin-4-yl]piperazin-1-sulfonamid
- N*-[2-[[2,3-Difluorfenyl)metyl]tio]-6-metoksypyrimidin-4-yl]-1-metyl-1*H*-imidazol-4-sulfonamid
- 15 *N*-[2-[[2,3-Difluorfenyl)metyl]tio]-6- {[(1*R*,2*R*)-2,3-dihydroksy-1-metylpropyl]oksy}-4-pyrimidiny]-1-azetidinsulfonamid
- N*-[2-[[2,3-Difluorfenyl)metyl]tio]-6- {[(1*R*,2*R*)-2,3-dihydroksy-1-metylpropyl]oksy}-4-pyrimidiny]-metansulfonamid
- 20 *N*-[2-[[2,3-Difluorfenyl)metyl]tio]-6- {[(1*R*,2*S*)-2,3-dihydroksy-1-metylpropyl]oksy}-4-pyrimidiny]-1-azetidinsulfonamid
- N*-[2-[[2,3-Difluorfenyl)metyl]tio]-6- {[(1*R*,2*S*)-2,3-dihydroksy-1-metylpropyl]oksy}-4-pyrimidiny]-1-piperazinsulfonamid
- 5-(azetidin-1-ylkarbonyl)-*N*-{2-[(2,3-difluorbenzyl)tio]-6-[(1*R*)-2-hydroksy-1-metyletoksy]pyrimidin-4-yl}furan-2-sulfonamid
- 25

Hver av de ovenfor nevnte forbindelser og de farmasøytisk akseptable salter, solvater eller *in vivo* hydrolyserbar estere derav, individuelt, er et spesielt aspekt ved oppfinnelsen.

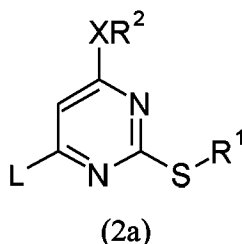
30

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer videre en fremgangsmåte for fremstilling av forbindelser med formel (1) som angitt ovenfor og som omfatter:

(a) å behandle en forbindelse med formel (2a):

35

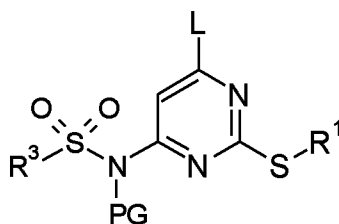
12



- der R^1 , R^2 og X er som angitt under formel (1) og L er en avspaltbar gruppe som
- 5 halogen med sulfonamider ($R^3SO_2NH_2$) der R^3 er som angitt i formel (1),
og eventuelt deretter (i), (ii), (iii), (iv), eller (v) i en hvilken som helst rekkefølge:
- i) å fjerne eventuelle beskyttende grupper;
 - ii) å konvertere forbindelsen med formel (1) til en ytterligere forbindelse med formel (1);
 - 10 iii) dannelsen av et salt;
 - iv) dannelsen av et prodrug;
 - v) dannelsen av en *in vivo* hydrolyserbar ester.

- Omsetning av forbindelser med formel (2a) der R^1 , R^2 og X er som angitt i formel (1)
- 15 med sulfonamider ($R^3SO_2NH_2$), der R^3 er som angitt i formel (1), kan gjennomføres i nærvær av en egnet base, et oppløsningsmiddel eller en katalysator, oppvarmet termisk eller ved hjelp av mikrobølger. Eksempler på egnede bases inkluderer metallkarbonat som de av cesium, kalium, litium eller natrium. Fortrinnsvis benyttes cesiumkarbonat. Egnede oppløsningsmidler inkluderer toluen og etere som anisol, tetrahydrofuran, 1,4-
- 20 dioksan, glym og diglym. Fortrinnsvis benyttes 1,4-dioksan. Temperaturen i reaksjonen kan gjennomføres mellom $10^\circ C$ og $120^\circ C$, og fortrinnsvis ved $100^\circ C$. Eksempler på egnede katalysatorer inkluderer en egnet palladium(0) kilde som palladium tris(dibenzylidenacetone)dipalladium(0) ($Pd_2(dba)_3$), eller tetrakis(trifenylfosfin)palladium ($Pd(Ph_3)_4$) (hver i 0.01-0.5 mol ekvivalenter) i nærvær av en egnet ligand som (9,9-
- 25 dimetyl-9H-xanten-4,5-diyl)bis[difenyl-fosfin (Xantphos), eller 2-dicykloheksyl-fosfino-2'-(N,N-dimetyl-amino)bifenyl eller 2-dicykloheksyl-fosfino-2',4',6'-tri-isopropyl,1,1'-bifenyl (XPHOS) (begge i 0.01-0.5 mol ekvivalenter). Fortrinnsvis er katalysatorkombinasjonen tris(dibenzylidenacetone)dipalladium(0) ($Pd_2(dba)_3$) med 2-dicykloheksyl-fosfino-2',4',6'-tri-isopropyl,1,1'-bifenyl (Xphos) i 0.01-0.5 mol
- 30 ekvivalenter i 1,4-dioksan ved $100^\circ C$ med cesium karbonat som base;
- eller (b) å behandle en forbindelse med formel (2b):

13



(2b)

- der R¹ og R³ er som angitt i formel (1), L er en avspaltbar gruppe som halogen, PG er en hensiktsmessig beskyttende gruppe eller hydrogen og der X er oksygen eller svovel,
- 5 med alkoholer HOR² eller tioler HSR² der R² er som angitt i formel (1) i nærvær av en egnet base eller et oppløsningsmiddel,
- og deretter (i), (ii), (iii), (iv), eller (v) i en hvilken som helst rekkefølge:
- i) fjerning av eventuelle beskyttende grupper;
 - ii) konvertering av forbindelsen med formel (1) til en annen forbindelse med formel (1);
 - 10 iii) dannelse av et salt;
 - iv) dannelse av en prodrug;
 - v) dannelse av en *in vivo* hydrolyserbar ester.

Eksempler på egnede baser inkluderer alkalimetall hydridne som Na eller K, eller

15 metallalkoksidene som Li, Na eller K-*tert*-butoksid, alkalimetall heksametyldisilazider som Li, Na eller K-heksametyldisilazid, eller metallkarbonater som de av Na, K eller Cs. Egnede oppløsningsmidler er *N,N*-dimetylamider, 1-metyl-2-pyrrolidinon, toluen og etere som anisol, tetrahydrofuran, 1,4-dioksan, glym og diglym.

20 Videre kan forbindelser med formel (1) der R¹ og R³ er som angitt i formel (1), L er en avspaltbar gruppe som halogen, PG er en hensiktsmessig beskyttende gruppe eller hydrogen og X er -CH₂- eller en binding fremstilles fra forbindelser med formel (2b) der R² er som definert i formel (1) ved behandling med et egnet beskyttet alken under reaksjonsbetingelser av "Heck koblings" type (Synlett, 2003, no 8 pp1133-1136) eller

25 med en egnet beskyttet borsyre eller borsyreester under reaksjonsbetingelser av typen "Suzuki kobling" (JACS, 1999, no 121, pp9550-9561, JACS 2001, no 123, pp10099-10100) i nærvær av en egnet palladiumkatalysator, ligand, salt, base og solvant med termisk eller mikrobølgeoppvarming.

30 For koblinger av "Heck" typen inkluderer egnede palladium katalysatorer, salter, baser og solventer tris(dibenzylidenacetone)dipalladium(0) (Pd₂(dba)₃), eller palladium diacetat (Pd(OAc)₂); tilsatte salter inkluderer kaliumklorid, tetra-*n*-butylammonium

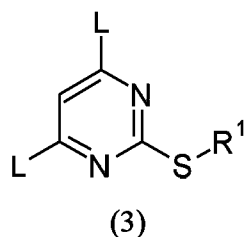
klorid; og baser inkluderer tri-*n*-butylamin og di-isopropyletylamin; og solventer eller oppløsningsmidler inkluderer *N,N*-dimetylformamid eller *N*-metyl-pyrrolidin-2-on.

For koblinger av “Suzuki” typen inkluderer eksempler på egnede

- 5 palladiumkatalysatorer, ligander, salter, baser og solventer palladium di-acetat; som ligander tri-cykloheksylfosfin, eller 2,2'-bis-dicykloheksyl-fosfino-1,1'-bifenyl eller di-*t*-butyl-fosfino-1,1'-bifenyl eller tri-*t*-butylfosfin; med salter kaliumfosfat (K_3PO_4) eller kaliumfluorid i oppløsningsmidlene tetrahydrofuran eller 1,4-dioksan.

- 10 Forbindelser med formel (2a) der R^1 , og R^2 er som angitt i formel (1), og X er oksygen eller svovel kan fremstilles fra forbindelser med formel (3) der R^1 er som definert i formel (1) og L er en avspaltbar gruppe som halogen ved behandling med alkoholer HOR^2 eller tioler HSR^2 der R^2 er som definert i formel (1) i nærvær av en egnet base og oppløsningsmiddel:

15



- Eksempler på egnede bases inkluderer alkalimetall hydridr som Na eller K, eller metall alkoksider som Li, Na eller K-*tert*-butoksid, alkalimetall heksametyldisilazider som Li, Na eller K-heksametyldisilazid, eller metallkarbonater som Na, K eller Cs. Egnede oppløsningsmidler eller solventer inkluderer *N,N*-dimetylamider, 1-metyl-2-pyrrolidinon, etere som tetrahydrofuran, 1,4-dioksan, glym og diglym. Fortrinnsvis benyttes natriumhydrid i tetrahydrofuran ved omgivelses- til tilbakeløpstemperatur.

25

- Videre kan forbindelser med formel (2a) der R^1 og R^2 er som angitt i formel (1), og X er -CH₂- eller en binding fremstilles fra forbindelser med formel (3) der R^1 er som angitt i formel (1) og L er en avspaltbar gruppe som halogen, ved behandling med et egnet beskyttet alken under “Heck koblings” reaksjonsbetingelser (Synlett, 2003, no 8 pp1133-1136) eller med en egnet beskyttet borsyre eller en ester under “Suzuki koblings” type reaksjonsbetingelser (JACS, 1999, no 121, pp9550-9561, JACS 2001, no 123, pp10099-10100) i nærvær av en egnet palladiumkatalysator, ligand, et salt, en base eller et oppløsningsmiddel med termisk eller mikrobølgeoppvarming.
- 30

For “Heck” type koblinger inkluderer eksempler på egnede palladiumkatalysatorer, salter, baseer og solventer tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0) ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$), eller palladium di-acetat ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$); tilsatte salter inkluderer kaliumklorid, tetra-n-butylammonium klorid; og baser inkluderer tri-n-butylamin eller di-isopropyletylamin; og solventer inkluderer N,N-dimetylformamid eller N-metyl-pyrrolidin-2-on. Fortrinnsvis benyttes palladium di-acetat med salt tetra-n-butylammonium klorid med basen tri-n-butylamin i oppløsningsmidlet NN,-dimetylformamid ved 95°C.

- 10 For koblinger av “Suzuki” typen inkluderer eksempler på egnede palladiumkatalysatorer, ligander, salter, baseer og solventer palladium di-acetat; med ligandene tri-cykloheksylfosfin, eller 2,2’bis-dicykloheksyl-fosfino-1,1’-bifenyl eller di-t-butyl-fosfino-1,1’-bifenyl eller tri-t-butylfosfin; med saltene kaliumfosfat (K_3PO_4) eller kaliumfluorid i oppløsningsmidlene tetrahydrofuran eller 1,4-dioksan. Fortrinnsvis benyttes palladium di-acetat med ligand 2,2’bis-dicykloheksyl-fosfino-1,1’-bifenyl med salt kaliumfosfat (K_3PO_4) i oppløsningsmidlet tetrahydrofuran under tilbakeføls-temperatur.

Forbindelser med formel (2b) der R^1 og R^3 er som angitt i formel (1), L er en avspaltbar gruppe som halogen og PG er en egnet, beskyttende gruppe eller et halogen kan fremstilles ved omsetting av forbindelser med formel (3), der R^1 er som angitt i formel (1) og L er en avspaltbar gruppe som halogen med sulfonamider ($\text{R}^3\text{SO}_2\text{NHPG}$) der R^3 er som definert i formel (1) og PG er en egnet, beskyttende gruppe eller hydrogen i nærvær av en egnet base, et solvent eller en katalysator oppvarmet termisk eller ved mikrobølger, og deretter (i) eller (ii) i en hvilken som helst rekkefølge:

- i) tilføyelse av eventuelle beskyttende grupper;
- ii) konvertering av forbindelser med formel (2b) til en annen forbindelse med formel (2b).

- 30 Eksempler på egnede bases inkluderer alkalimetall hydridne som Na eller K hydrier, eller metallalkoksider som Li, Na eller K-*tert*-butoksid, alkalimetall heksametyl-disilazider som Li, Na eller K-heksametyl-disilazid eller metallkarbonater som Na, K eller Cs karbonater. Egnede oppløsningsmidler inkluderer acetonitril, tetrahydrofuran, 1,4-dioksan, glym og diglym. Temperaturen for reaksjonen kan være mellom 10°C og 120°C. Eksempler på egnede katalysatorer inkluderer en egnet palladium(0) kilde som tetrakis(trifenyl)fosfinpalladium ($\text{Pd}(\text{Ph}_3)_4$) eller tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0)

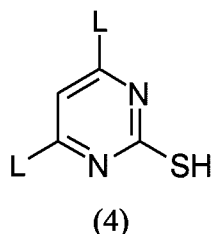
(Pd₂(dba)₃) i nærvær av en egnet ligand som (9,9-dimetyl-9*H*-xanten-4,5-diyl)bis[difenyl-fosfin (Xantphos), eller 2-dicykloheksyl-fosfino-2'-(N,N-dimetylamino)bifenyl eller 2-dicykloheksyl-fosfino-2',4',6'-tri-isopropyl,1,1'-bifenyl (XPHOS).

5

Forbindelser med formel (3) der R¹ er som angitt i formel (1) og L er halogen kan fremstilles fra forbindelser med formel (3) der R¹ er som angitt i formel (1) og L er OH ved omsetning med et halogeneringsmiddel som fosforoksyklorid. Reaksjonen kan gjennomføres i nærvær av *N,N*-dimetylanilin under tilbaketilbake.

10

Forbindelser med formel (3) der R¹ er som angitt i formel (1) og L er OH;



15

kan fremstilles fra forbindelser med formel (4) der L er OH ved omsetning med alkylhalider (R¹A) der R¹ er som angitt i formel (1) og A er halogen i nærvær av en egnet base og oppløsningsmiddel.

20

Eksempler på egnede baser inkluderer alkalimetall hydroksider som Li, Na, eller K hydroksid eller metallkarbonater som Li, Na, K eller Cs karbonater, eller metallacetat som Li, Na, K eller Cs acetat, eller metalalkoksider som Li, Na, K *tert*-butoksid.

Egnede oppløsningsmidler inkluderer vann, *N,N*-dimetylamider, 1-metyl-2-pyrrolidinon, etere som tetrahydrofuran, 1,4-dioksan, glym og diglym og alkoholer som metanol, etanol og *tert*-butanol eller acetonitril. Fortrinnsvis benyttes natriumacetat i acetonitril og vann ved 40°C.

25

Forbindelser med formel (4) er enten kommersielt tilgjengelige, er velkjente i litteraturen eller kan lett fremstilles ved kjente teknikker.

30

I hver av prosessvariantene som er skissert ovenfor for fremstilling av forbindelser med formel 1 eller et farmasøytisk akseptabelt salt, solvat eller en *in vivo* hydrolyserbar ester

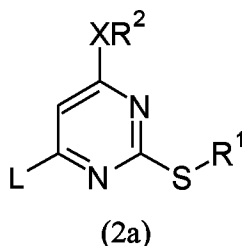
derav, representerer hvert av de angitte hensiktsmessig eller egnede materialer eller reaksjonsbetingelser, et individuelt og distinkt aspekt ved oppfinnelsen.

Det vil erkjennes av fagmannen at i fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen må visse funksjonelle grupper som hydroksyl- eller aminogrunder i utgangsreagensene eller mellomproduktene beskyttes med beskyttende grupper. Således kan fremstilling av forbindelsene med formel (1) på et egnet trinn involvere fjerning av en eller flere beskyttende grupper. Beskyttelsen og debeskyttelsen av funksjonelle grupper er fullt ut beskrevet i 'Protective Grupper i Organic Chemistry', edited by J. W. F. McOmie, Plenum Press (1973), og 'Protective Grupper i Organic Synthesis', 2nd edition, T. W. Greene & P. G. M. Wuts, Wiley-Interscience (1991).

Eksempler på hensiktsmessige, avspaltbare grupper er tilveiebragt i kjemisk standard litteratur som "Organic Chemistry" by Jonathan Clayden et al, published by Oksford University Press (3rd Edn 2005). Disse inkluderer halogen, mesylat eller tosylat grupper. Halogen, som klor er en foretrukken, avspaltbar gruppe.

En forbindelse med formel (1) kan fremstilles fra en annen forbindelse med formel (1) og en forbindelse med formel (2b) kan fremstilles fra en forbindelse med formel (2b) med kjemiske modifikasjoner. Eksempler på kjemiske modifikasjoner inkluderer standard alkylering, arylernig, heteroarylering, acylering, sulfonylering, fosforylering, aromatisk halogenering og koblingsreaksjoner. Disse reaksjoner kan benyttes for å føye til nye substituenten eller for å modifisere eksisterende substituenten. Alternativt kan eksisterende substituenten i forbindelser med formel (1) og formel (2b) modifiseres for eksempel ved oksidasjon, reduksjon, eliminering, hydrolyse eller spalting for å gi andre forbindelser med formel (1) henholdsvis formel (2b).

Forbindelser med formel (2a)



der R^1 , R^2 og X er som angitt i formel (1) og L er en avspaltbar gruppe som halogen, forutsatt at når R^1 er benzyl, X er oksygen, R^2 er metyl, er L ikke klor, eller når R^1 er benzyl, X er en binding, R^2 er propyl er L ikke klor, er beskrevet.

- 5 Forbindelsene med formel (1) kan konverteres til et farmasøytisk akseptabelt salt, solvat eller en *in vivo* hydrolyserbar ester derav som diskutert ovenfor. Saltet er fortrinnsvis et basisk addisjonssalt.

10 Forbindelsene med formel (1) har aktivitet som farmasøytika og særlig som modulatorer av kjemokin reseptor (særlig CXCR2) aktivitet og kan benyttes ved behandling (terapeutisk eller profylaktisk) av tilstander/sykdommer i mennesker og ikke-humane dyr som er eksacerbert eller forårsaket av eksessiv eller ikke-regulert produksjon av kjemokiner. Eksempler på slike tilstander/sykdommer inkluderer (hver tatt uavhengig):

- 15 (1) **den respiratoriske kanal** – obstruktive luftveissykdommer inkludert kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS); astma som bronkial, allergisk, intrinsisk, ekstrinsisk og støvastma, særlig kronisk eller inveterat astma (f.eks sen astma og luftveis hyper-responsivitet); bronkitt; akutt, allergisk, atrofisk rinitt og kronisk rinitt inkludert rhinitis caseosa, hypertrofisk rinitt, rhinitis purulenta, rhinitis
20 sicca og rhinitis medicamentosa; membranøs rinitt inkludert kruppøs, fibrinøs og pseudomembranøs rinitt og skrofuløs rinitt; sesong rinitt inkludert rhinitis nervosa (høysnue) og vasomotor rinitt; sarkoidose, farmer's lunge og relaterte sykdommer, fibroid lunge og idiopatisk interstitial pneumonia;
- 25 (2) **ben og ledd** - reumatoid artritt, seronegative spondyloartropatier (inkludert ankyloserende spondylitt, psoriatisk artritt og Reiter's sykdom), Behcet's sykdom, Sjögren's syndrom og systemisk sklerose;
- 30 (3) **hud** - psoriasis, atopisk dermatitt, kontakt dermatitt og andre eksematøse dermatider, seborrhoetisk dermatitt, Lichen planus, Pemphigus, bulløs Pemphigus, Epidermolysis bullosa, urticaria, angiodermas, vaskulitider, erytemer, kutane eosinofilier, uveitt, Alopecia areata og vernal konjunktivitt;
- 35 (4) **fordøyelseskanalen** - Coeliac sykdom, proctitt, eosinofilisk gastro-enteritt, mastocytose, Crohn's sykdom, ulcerativ kolitt, indeterminat kolitt, mikroskopisk kolitt, inflammatorisk tarmsykdom, irritabelt tarm syndrom, ikke-inflammatorisk

diarée, næringsrelaterte allergier som virker fjernt fra tarmen, f.eks migrene, rinitt og eksem;

- (5) **sentral og perifer nervesystem** - Neurodegenerative sykdommer og demens forstyrrelser, f.eks Alzheimer's sykdom, amyotrofisk lateral sklerose og andre motor neuron sykdommer, Creutzfeldt-Jacob's sykdom og andre prion sykdommer, HIV encefalopati (AIDS dements kompleks), Huntington's sykdom, frontotemporal demens, Lewy legeme dems og vaskulær demens; polyneuropatier, f.eks Guillain-Barré syndrom, kronisk inflammatorisk demyelinerende polyradikuloneuropati, multifocal motor neuropati, pleksopatier; CNS demyelinering, f.eks multippel sklerose, autt disseminert/haemorrhagisk encefalomyelitt, og subakutt skleroserende panencefalitt; neuromuskulære sykdommer, f.eks myasthenia gravis og Lambert-Eaton syndrom; spinal forstyrrelser, f.eks tropisk spastisk paraparese og stiv-manns syndrom; paraneoplastiske syndromer som cerebellær degenerering og encefalomyelitt; CNS trauma; migrene; og slag;
- (6) **andre vev- og systemiske sykdommer** - aterosklerose, ervervet immuno defektivitets syndrom (AIDS), lupus erytematose, systemisk lupus erytematose, Hashimoto's tyroiditt, type I diabetes, nefrotisk syndrom, eosinophilia fascitis, hyper IgE syndrom, lepromatøs leprosi, og idiopatisk thrombocytopenia pupura; post-operative adhesjoner og sepsis.
- (7) **allograft reaksjon** – akutt og kronisk etter for eksempel transplantasjon av nyre, hjerte, lever, lunge, benmarg, hud og cornea; og kronisk graft-versus-vert sykdom;
- (8) **cancere** – særlig ikke-småcelle lunge cancer (NSCLC), malignant melanom, prostata cancer og squamøs sarkom, og tumor metastase, ikke-melanom hudcancer og kjemoprevensjons metastaser;
- (9) **sykdommer** - der angiogenese er forbundet med øket CXCR2 kjemokin nivåer (f.eks NSCLC, diabetisk retinopati);
- (10) **cystisk fibrose**;

(11) **brannskader & kroniske hud ulcere;**

(12) **reproduktive sykdommer** – for eksempel forstyrrelser ved ovulering, menstruering og implantering, for tidlige veer, endometriose;

5

(13) **re-perfusjons skade** - i hjerte, hjerne, perifere lemmer og andre organer, inhibering av aterosklerose.

Således tilveiebringer foreliggende oppfinnelse en en forbindelse med formel (1) eller et
10 farmasøytisk akseptabelt salt, et solvat eller en *in vivo* hydrolyserbar ester derav som definert ovenfor for bruk i terapi.

Fortrinnsvis blir forbindelsene ifølge oppfinnelsen benyttet for å behandle sykdommer der kjemokinreseptoren hører til CXC kjemokin reseptor underfamilien og mer spesielt
15 mål kjemokin reseptoren er CXCR2 reseptoren.

Spesielle tilstander som kan behandles med forbindelsene ifølge oppfinnelsen er cancer, sykdommer der angiogenese er forbundet med økede CXCR2 kjemokin nivåer, og inflammatoriske sykdommer som astma, allergisk rinitt, KOLS, reumatoid artritt,
20 psoriasis, inflammatoriske tarmsykdommer, osteoartritt eller osteoporose.

Som et ytterligere aspekt ved oppfinnelsen kan forbindelsene med formel (1) ha nytte som antagonist av CX3CR1 reseptoren. Slike forbindelser forventes å være spesielt nyttige ved behandling av forstyrrelser i sentral- og perifernervesystemet og andre
25 tilstander som karakteriseres ved en aktivering av mikroglia og/eller infiltrering av leukocytter (f.eks slag/iskemi og hodetrauma). Særlig er forbindelsene indikert for bruk ved behandling av neurodegenerative forstyrrelser eller demyeliniserende sykdommer i pattedyr inkludert mennesker. Mer spesielt er forbindelsene indikert for bruk ved behandling av multippel sklerose. Forbindelsene er også indikert som nyttige ved
30 behandling av smerte, reumatoid artritt, osteoartritt, slag, aterosklerose og pulmonær arteriell hypertensjon.

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan også benyttes for å behandle sykdommer der kjemokinreseptoren hører til CCR kjemokin reseptor subfamilien, og mer spesielt der
35 mål kjemokin reseptoren er CCR2b reseptoren.

I et ytterligere aspekt tilveiebringer oppfinnelsen en forbindelse med formel (1), eller et farmasøytisk akseptabelt salt, solvat eller en *in vivo* hydrolyserbar ester derav som beskrevet ovenfor, for anvendelse som et medikament.

5 I et ytterligere aspekt tilveiebringer oppfinnelsen en forbindelse med formel (1), eller et farmasøytisk akseptabelt salt, solvat eller en *in vivo* hydrolyserbar ester derav som definert ovenfor, for behandling av human sykdommer eller –tilstander der modulering av kjemokinreseptoraktiviteten er fordelaktig.

10 I et ytterligere aspekt tilveiebringer oppfinnelsen en forbindelse med formel (1), eller et farmasøytisk akseptabelt salt, solvat eller en *in vivo* hydrolyserbar ester derav som definert ovenfor, for behandling av astma, allergisk rinitt, cancer, KOLS, reumatoid artritt, psoriasis, inflammatoriske tarmsykdommer, osteoartritt eller osteoporose.

15 I et ytterligere aspekt tilveiebringer oppfinnelsen bruken av en forbindelse med formel (1), eller et farmasøytisk akseptabelt salt, solvat eller en *in vivo* hydrolyserbar ester derav som definert ovenfor, for fremstilling av et medikament for bruk i terapi.

20 I et ytterligere aspekt tilveiebringer oppfinnelsen bruken av en forbindelse med formel (1), eller et farmasøytisk akseptabelt salt, solvat eller en *in vivo* hydrolyserbar ester derav som definert ovenfor, ved fremstilling av et medikament for behandling av humane sykdommer eller tilstander med modulering av kjemokin reseptoraktiviteten er fordelaktig.

25 I et ytterligere aspekt tilveiebringer oppfinnelsen bruken av en forbindelse med formel (1), eller et farmasøytisk akseptabelt salt, solvat eller en *in vivo* hydrolyserbar ester derav som definert ovenfor, ved fremstilling av et medikament for behandling av astma, allergisk rinitt, cancer, KOLS, reumatoid artritt, psoriasis, inflammatoriske tarm-sykdommer, osteoartritt eller osteoporose.

30 Innen oppfinnelsens konteksts inkluderer uttrykket ”terapi” også ”profylakse” hvis ikke annet spesielt er sagt.

35 For de ovenfor nevnte terapeutiske formål vil selvfølgelig den administrerte dose variere med den benyttede forbindelse, administreringsmodus, den ønskede behandling og den indikerte forstyrrelse.

Forbindelsene med formel (1) og de farmasøytisk akseptable salter, solvater eller *in vivo* hydrolyserbare estere derav kan benyttes per se men vil generelt administreres i form av et farmasøytisk preparat der formel (1) forbindelsen/saltet/solvatet/esteren (aktiv bestanddel) er i assosiasjon med en farmasøytisk akseptabel adjuvant, diluent eller bærer. Avhengig av administreringsmodus vil det farmasøytiske preparat fortrinnsvis omfatte fra 0.05 til 99 vekt-%, helst 0.05 til 80 vekt-%, og aller helst fra 0.10 til 70 vekt-%, spesielt 0.10 til 50 vekt-%, av en aktiv bestanddel idet som antydnet alle prosentandeler er angitt på vektbasis.

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer også et farmasøytisk preparat omfattende en forbindelse med formel (1), eller et farmasøytisk akseptabelt salt, solvat eller en *in vivo* hydrolyserbar ester derav som angitt ovenfor, i assosiasjon med en farmasøytisk akseptabel adjuvant, diluent eller bærer.

Det beskrives videre en fremgangsmåte for fremstilling av et farmasøytisk preparat ifølge oppfinnelsen som omfatter å blande en forbindelse med formel (1), eller et farmasøytisk akseptabelt salt, solvat eller en *in vivo* hydrolyserbar ester derav, som beskrevet ovenfor, med en farmasøytisk akseptabel adjuvant, diluent eller bærer. De farmasøytiske preparater kan administreres topisk (f.eks til lunge og/eller luftveier eller til huden) i form av oppløsninger, suspensjoner, heptafluoralkan aerosoler og tørrpulver formuleringer; eller systemisk, f.eks ved oral administrering i form av tabletter, kapsler, siruper, pulvere eller granuler eller ved parenteral administrering i form av oppløsninger eller suspensjoner, eller ved subkutan administrering eller ved rektal administrering i form av suppositorier eller transdermalt. Fortrinnsvis blir forbindelsene ifølge oppfinnelsen administrert oralt.

I tillegg til anvendelsen som terapeutiske medisiner er forbindelsene med formel (1) og deres farmasøytisk akseptable salter, solvater eller *in vivo* hydrolyserbare estere også nyttige som farmakologisk verktøy ved utvikling og standardisering av *in vitro*- og *in vivo* testsystemer for bedømmelse av effekten av kjemokinmodulerings aktivitet i laboratoriedyr som katter, hunder, kaniner, aper, rotter og mus, som del av forskningen i forbindelse med nye, terapeutiske midler.

Oppfinnelsen angår videre kombinasjonsterapier der en forbindelse med formel (1) eller et farmasøytisk akseptabelt salt, solvat eller en *in vivo* hydrolyserbar ester derav, eller et

farmasøytisk preparat eller en formulering omfattende en forbindelse med formel (1) administreres samtidig eller sekvensielt med terapi og/eller et middel for behandling av en hvilken som helst av astma, allergisk rinitt, cancer, KOLS, reumatoid artitt, psoriasis, inflammatorisk tarmsykdom, irritabelt tarmsyndrom, osteoartritt eller osteoporos.

5

Særlig og for behandling av de inflammatoriske sykdommer reumatoid artitt, psoriasis, inflammatorisk tarmsykdom, irritabelt tarmsyndrom, KOLS, astma og allergisk rinitt, kan forbindelsene ifølge oppfinnelsen kombineres med midler som TNF- α inhibitorer som anti-TNF monoklonale antistoffer (som Remicade, CDP-870 og D.sub2.E.sub7.)
 10 og TNF reseptor immunoglobulin molekyler (som Enbrel.reg.), ikke-selektive COX-1 / COX-2 inhibitorer (som piroksicam, diclofenac, propionsyrer som naproksen, flubiprofen, fenoprofen, ketoprofen og ibuprofen, fenamater som mefenaminsyre, indomethacin, sulindac, apazon, pyrazoloner som fenylbutazon, salicylater som aspirin), COX-2 inhibitorer (som meloksicam, celecoksib, rofecoksib, valdecoksib og
 15 etoricoksib) lavdose metotreksat, lefunomid; ciclesonid; hydroksyklorkin, d-penicillamin, auranofin eller parenteralt eller oralt gull. For inflammatorisk tarmsykdom og irritabel tarmforstyrrelse inkluderer ytterligere hensiktsmessige midler sulfasalazin og 5-ASA'er, topiske og systemiske steroider, immunomodulatorer og immunosuppressanter, antibiotika, probiotika og anti-integriner.

20

Foreliggende oppfinnelse angår videre kombinasjonen av en forbindelse ifølge oppfinnelsen sammen med en leukotrien biosynteseinhibitor, 5-lipoksygenas (5-LO) inhibitor eller 5-lipoksygenas aktiverende protein (FLAP) antagonist som zileuton; ABT-761; fenleuton; tepoksalin; Abbott-79175; Abbott-85761; N-(5-substituert)-
 25 tiofene-2-alkylsulfonamider; 2,6-di-tert-butylfenol hydrazoner; metoksytetrahydro-pyraner som Zeneca ZD-2138; forbindelsen SB-210661; pyridinyl-substituert 2-cyano-naftalen forbindelser som L-739,010; 2-cyanokinolin forbindelser som L-746,530; indol og kinolin forbindelser som MK-591, MK-886, og BAY x 1005.

30 Foreliggende oppfinnelse angår videre kombinasjonen av en forbindelse ifølge oppfinnelsen sammen med en reseptor antagonist for leukotriener LTB.sub4., LTC.sub4., LTD.sub4., og LTE.sub4. valgt blant gruppen bestående av fenotiazin-3-oner som L-651,392; amidino forbindelser som CGS-25019c; benzoksalaminer som ontazolast; benzenekarboksimidamider som BIIL 284/260; og forbindelser som
 35 zafirlukast, ablukast, montelukast, pranlukast, verlukast (MK-679), RG-12525, Ro-245913, iralukast (CGP 45715A), og BAY x 7195.

Foreliggende oppfinnelse angår videre kombinasjonen av en forbindelse ifølge oppfinnelsen sammen med en PDE4 inhibitor inkludert inhibitorer av isoformen PDE4D.

5

Oppfinnelsen angår videre kombinasjonen av en forbindelse ifølge oppfinnelsen sammen med en antihistaminisk H.sub1. reseptor antagonist som cetirizin, loratadin, desloratadin, feksofenadin, astemizol, azelastin, og klorfeniramin.

- 10 Foreliggende oppfinnelse angår videre kombinasjonen av en forbindelse ifølge oppfinnelsen sammen med en gastroprotektiv H.sub2. reseptor antagonist.

Foreliggende oppfinnelse angår videre kombinasjonen av en forbindelse ifølge oppfinnelsen sammen med et α .sub1.- og α .sub2.-adrenoseptor agonist vasokonstriktor
 15 sympatomimetisk middel som propylheksedrin, fenylefrin, fenylpropanolamin, pseudoefedrin, nafazolin hydroklorid, oksymetazolin hydroklorid, tetrahydrozolin hydroklorid, xylometazolin hydroklorid, og etylnorepinefrin hydroklorid.

- 20 Foreliggende oppfinnelse angår videre kombinasjonen av en forbindelse ifølge oppfinnelsen sammen med antikolinergiske midler som ipratropium bromid; tiotropium bromid; oksitropium bromid; pirenzepin; og telenzepin.

- Foreliggende oppfinnelse angår videre kombinasjonen av en forbindelse ifølge oppfinnelsen sammen med β .sub1.- til β .sub4.-adrenoseptor agonister som
 25 metaproterenol, isoproterenol, isoprenalin, albuterol, salbutamol, formoterol, salmeterol, terbutalin, orciprenalin, bitolterol mesylat, og pirbuterol; eller metylxantaniner inkludert theofyllin og aminofyllin; natrium kromglykat; eller muskarinisk reseptor (M1, M2, og M3) antagonist.

- 30 Foreliggende oppfinnelse angår videre kombinasjonen av en forbindelse ifølge oppfinnelsen sammen med enn insulinliknende vekstfaktor type I (IGF-1) mimetikum.

- Foreliggende oppfinnelse angår videre kombinasjonen av en forbindelse ifølge oppfinnelsen sammen med et inhalert glukokortikoid med reduserte systemiske
 35 bivirkninger som prednison, prednisolon, flunifast stoff, triamkinolon acetonid, beklometason dipropionat, budesonid, fluticason propionat og mometason furoat.

Foreliggende oppfinnelse angår videre kombinasjonen av en forbindelse ifølge oppfinnelsen sammen med en inhibitor av matrks metalloproteaser (MMP'er), dvs stromelysiner, kollagenaser og gelatinaser, så vel som aggreganase; særlig kollagenase-
 5 1 (MMP-1), kollagenase-2 (MMP-8), kollagenase-3 (MMP-13), stromelysin-1 (MMP-3), stromelysin-2 (MMP-10), og stromelysin-3 (MMP-11) og MMP-12.

Foreliggende oppfinnelse angår videre kombinasjonen av en forbindelse ifølge oppfinnelsen sammen med andre modulatorer av kjemokin reseptor funksjonen som
 10 CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10 og CCR11 (for C-C familien); CXCR1, CXCR3, CXCR4 og CXCR5 (for C-X-C familien) og CX₃CR1 for C-X₃-C familien.

Foreliggende oppfinnelse angår videre kombinasjonen av en forbindelse ifølge oppfinnelsen sammen med antivirale midler som Viracept, AZT, aciclovir og famciclovir, og antiseptis forbindelser som Valant.
 15

Foreliggende oppfinnelse angår videre kombinasjonen av en forbindelse ifølge oppfinnelsen sammen med kardiovaskulære midler som kalsium kanalblokkere, lipid
 20 reduserende midler som statiner, fibrater, beta-blokkere, Ace inhibitorer, Angiotensin-2 reseptor antagonist og plateaggregerings inhibitorer.

Oppfinnelsen tilveiebringer videre kombinasjonen av en forbindelse ifølge oppfinnelsen sammen med CNS midler som antidepressiva (som sertralin), anti-Parkinson
 25 medikamenter (som deprenyl, L-dopa, Requip, Mirapex, MAOB inhibitorer som selegin og rasagilin, comP inhibitorer som Tasmar, A-2 inhibitorer, dopamin gjenommtaks inhibitorer, NMDA antagonist, nikotin agonister, dopamin agonister og inhibitorer av neuronal nitrogenoksid syntase), og anti-Alzheimer medikamenter som donepezil, tacrin, COX-2 inhibitorer, propentofyllin eller metryfonat.

30 Oppfinnelsen tilveiebringer videre kombinasjonen av en forbindelse ifølge oppfinnelsen sammen med (i) tryptase inhibitorer; (ii) plate aktiverende faktor (PAF) antagonist; (iii) interleukin konverterende enzym (ICE) inhibitorer; (iv) IMPDH inhibitorer; (v) adhesjonsmolekyl inhibitorer inkludert VLA-4 antagonist; (vi) katepsiner; (vii) MAP
 35 kinase inhibitorer; (viii) glukose-6 fosfat dehydrogenase inhibitorer; (ix) kinin-B.sub1. - og B.sub2. -reseptor antagonist; (x) antigikt midler, e.g., colchicin; (xi) xanthin

oksidase inhibitorer, som allopurinol; (xii) uricosuriske midler, som probenecid, sulfinpyrazon og benzbromaron; (xiii) veksthormon sekretagoger; (xiv) transformerende vekstfaktor (TGF β); (xv) plateavledet vekstfaktor (PDGF); (xvi) fibroblast vekstfaktor, som basisk fibroblast vekstfaktor (bFGF); (xvii) granulocyt makrofag koloni
 5 stimulerende faktor (GM-CSF); (xviii) capsaicin krem; (xix) Tachykinin NK.sub1. og NK.sub3. reseptor antagonister valgt blant gruppen bestående av NKP-608C; SB-233412 (talnetant); og D-4418; (xx) elastase inhibitorer valgt blant gruppen bestående av UT-77 og ZD-0892; (xxi) TNF α konverterende enzym inhibitorer (TACE); (xxii) induisert nitrogenoksid syntase inhibitorer (iNOS) eller (xxiii) kjemoattraktant reseptor-
 10 homologt molekyll uttrykt på TH2 celler, (CRTH2 antagonister).

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan også benyttes i kombinasjon med osteoporose midler som roloksifen, droloksifen, lasofoksifen eller fosomax og immunosuppressante midler som FK-506, rapamycin, cyklosporin, azatioprin, og metotreksat;.

15

Foreliggende oppfinnelse kan også benyttes i kombinasjon med eksisterende terapeutiske midler for behandling av osteoartritt. Egnede midler for anvendelse i kombinasjon inkluderer standard ikke-steroide, anti-inflammatoriske midler (heretter angitt som NSAID'er) som piroksicam, diclofenac, propionsyrer som naproksen,
 20 flubiprofen, fenoprofen, ketoprofen og ibuprofen, fenamater som mefenaminsyre, indomethacin, sulindac, apazon, pyrazoloner som fenylbutazon, salicylater som aspirin, COX-2 inhibitorer som celecoxib, valdecoxib, rofecoxib og etoricoxib, analgetika og intraartikulære terapier som kortikosteroider og hyaluronsyrer som hyalgan og synvisc og P2X7 reseptor antagonister.

25

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan også benyttes i kombinasjon med eksisterende, terapeutiske midler for behandling av cancer. Egnede midler for anvendelse i kombinasjon inkluderer:

(i) antiproliferative/antineoplastiske medikamenter og kombinasjoner derav, som
 30 anvendt i medisinsk onkologi som alkyleringsmidler (for eksempel cis-platin, karboplatin, cyklofosfamid, nitrogensennep, melfalan, klorambucil, busulfan og nitrosoureaer); antimetabolitter (for eksempel antifolater som fluorpyrimidinr som 5-fluoruracil og tegafur, raltitrexed, metotreksat, cytosin arabinosid, hydroksyurea, gemcitabin og paklitaksel (Taxol®); antitumour antibiotika (for eksempel
 35 anthracykliner som adriamycin, bleomycin, doksorubicin, daunomycin, epirubicin, idarubicin, mitomycin-C, dactinomycin og mithramycin); antimitotiske midler (for

eksempel vinca alkaloider like vincristin, vinblastin, vindesin og vinorelbin og taksoider som taxol og taxoter); og topoisomerase inhibitorer (for eksempel epipodofyllotoksiner som etoposid og teniposid, amsacrin, topotecan og camptothecin);

- 5 (ii) cytostatiske midler som antiøstrogener (for eksempel tamoksifen, toremifen, raloksifen, droloksifen og iodoksyfen), østrogen reseptor nedregulatorer (for eksempel fulvestrant), antiandrogener (for eksempel bicalutamid, flutamid, nilutamid og cyproteron acetat), LHRH antagonister eller LHRH agonister (for eksempel goserelin, leuprorelin og buserelin), progestogener (for eksempel megestrol acetat), aromatase
10 inhibitorer (for eksempel as anastrozol, letrozol, vorazol og exemestan) og inhibitorer av 5 α -reduktase som finasterid;

- (iii) midler som inhiberer cancer celle invasjon (for eksempel metalloproteinase inhibitorer som marimastat og inhibitorer av urokinase plasminogen aktivator reseptor
15 funksjonen);

- (iv) inhibitorer av vekstfaktor funksjon for eksempel som inhibitorer som inkluderer vekstfaktor antistoffer, vekstfaktor reseptor antistoffer (for eksempel anti-erbb2 antistoff trastuzumab [Herceptin™] og anti-erbb1 antistoffet cetuximab [C225]) , farnesyl
20 transferase inhibitorer, tyrosin kinase inhibitorer og serin/treonin kinase inhibitorer, for eksempel inhibitorer av den epidermale vekstfaktor familien (for eksempel EGFR familie tyrosin kinase inhibitorer som N-(3-klor-4-fluorfenyl)-7-metoksy-6-(3-morfolinopropoksy)kinazolin-4-amin (gefitinib, AZD1839), N-(3-etynylfenyl)-6,7-bis(2-metoksyetoksy)kinazolin-4-amin (erlotinib, OSI-774) og 6-akrylamido-N-(3-klor-
25 4-fluorfenyl)-7-(3-morfolinopropoksy)kinazolin-4-amin (CI 1033)), for eksempel inhibitorer av plateavledet vekstfaktor familie og for eksempel inhibitorer av hepatocyt vekstfaktor familien;

- (v) antiangiogeniske midler som de som inhiberer effektene av vaskulær endotelial vekstfaktor, (for eksempel det anti-vaskulære endoteliale celle vekstfaktor antistoff bevacizumab [Avastin™], forbindelser som de som er beskrevet i WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 og WO 98/13354) og forbindelser som virker ved andre
30 mekansimer (for eksempel linomid, inhibitorer av integrin $\alpha v \beta 3$ funksjonen og angiostatin);

(vi) vaskulærskadende midler som Combretastatin A4 og forbindelser som beskrevet i WO 99/02166, WO00/40529, WO 00/41669, WO01/92224, WO02/04434 og WO02/08213;

- 5 (vii) antisens terapier som de som rettet mot de mål som er beskrevet ovenfor som ISIS 2503, en anti-ras antisens;

(viii) genterapiveier inkludert for eksempel veier for å erstatte feilaktige gener som aberrant p53 eller aberrant BRCA1 eller BRCA2, GDEPT (genrettet enzym pro-drug
10 terapi) veier som de som benytter cytosin deaminase, tymidin kinase eller et bakterielt nitroreduktase enzym og veier for å øke pasienttoleranse overfor kjemoterapi eller radioterapi som multi-medikament resistent genterapi; og

(ix) immunoterapi veier inkludert for eksempel eks-vivo og in-vivo veier for å øke
15 immunogenisiteten for pasientttumor celler som transfeksjon med cytokiner som interleukin 2, interleukin 4 eller granulocyt-makrofag kolonistimulerende faktor, veier for å redusere T-celle anergien, veier for å benytte transfekterte immunceller som cytokin-transfektete dendritiske celler, veier for å benytte cytokin-transfektete tumour cellelinjer og veier for å bruke anti-idiotypiske antistoffer.

Farmakologiske data

Ligand Bindingsanalyse

[¹²⁵I]IL-8 (human, rekombinant) ble ervervet fra Amersham, U.K. med en spesifikk
 5 aktivitet på 2.000Ci/mmol. Alle andre kjemikalier var av analytisk kvalitet. Høye
 nivåer av hrCXCR2 ble uttrykt i HEK 293 celler (human embryo nyre 293 celler ECACC
 nr 85120602) (Lee *et al.* (1992) *J. Biol. Chem.* 267, pp16283-16291). hrCXCR2 cDNA
 ble forsterket og klonet fra human neutrofil mRNA. DNA ble klonet inn i PCRScript
 (Stratagene) og klonene identifisert ved bruk av DNA. Den kodende sekvens ble subklonet
 10 inn den eukaryotiske ekspresjonsvektor RcCMV (Invitrogen). Plasmid DNA ble fremstilt
 ved bruk av Quiagen Megaprep 2500 og transfektert inn i HEK 293 celler ved bruk av
 Lipofectamin reagens (Gibco BRL). Celler med høyest uttrykkende klon ble høstet i
 fosfatbuffrede saltoppløsninger inneholdende 0.2% (vekt/vol) etylendiamintetraeddik-
 syre (EDTA) og sentrifugert (200g, 5min.). Cellepelletten ble resuspendert i iskald
 15 homogeniseringsbuffer [10mM HEPES (pH 7.4), 1mM ditiotritol, 1mM EDTA og en
 plate av proteaseinhibitorer (1mM fenyl metyl sulfonyl fluorid, 2µg/ml soyabønnne
 trypsin inhibitor, 3mM benzamidin, 0.5µg/ml leupeptin og 100µg/ml bacitracin)] og
 cellene satt hen for svelling i 10 minutter. Cellepreparatet ble disruptert ved bruk av en
 håndholdt glassmorter /PTFE pistel homogenisør og celle membranene høstet ved
 20 sentrifugering (45 minutter, 100,000g, 4°C). Membranpreparatet ble lagret ved -70°C i
 homogeniseringsbuffer supplert med Tyrode's saltoppløsning (137mM NaCl, 2.7mM
 KCl, 0.4mM NaH₂PO₄), 0.1%(vekt/vol) gelatin og 10%(vol/vol) glyserol.

Alle analyser ble gjennomført i 96-brønners MultiScreen 0.45µm filtreringsplater
 25 (Millipore, U.K.). Hver analyse inneholdt ~50pM [¹²⁵I]IL-8 og membraner (ekvivalent
 ~200,000 cells) i analysebuffer [Tyrode's saltoppløsning supplert med 10mM HEPES
 (pH 7.4), 1.8mM CaCl₂, 1mM MgCl₂, 0.125mg/ml bacitracin og 0.1%(vekt/vol)
 gelatin]. I tillegg ble en forbindelse med formel (I) ifølge eksemplene oppløst på
 forhånd i DMSO og satt til for å nå en sluttkonsentrasjon på 1 vol-% DMSO. Analysen
 30 ble initiert ved tilsetning av membranene og etter 1,5 time ved romtemperatur ble
 membranene høstet ved filtrering ved bruk av en Millipore MultiScreen vakuum
 manifold og vasket to ganger med analysebuffer (uten bacitracin). Ryggplaten ble
 fjernet fra MultiScreen plateenheten, filtrene tørket ved romtemperatur, stanset og og
 sådd ut på en Cobra γ-teller.

Forbindelsene med formel (I) ifølge eksemplene 1 – 156 ble funnet å ha pIC_{50} verdier som er større enn ($>$) 5.0.

Intracellulær Kalsium Mobiliseringsanalyse

5

Humane neutrofiler ble preparert fra EDTA-behandlet periferer blod som beskrevet tidligere (Baly *et al.* (1997) *Methods in Enzymology* 287 pp70-72), i lagringsbuffer [Tyrode's saltoppløsning (137mM NaCl, 2.7mM KCl, 0.4mM NaH_2PO_4) supplert med 5.7mM glukose og 10mM HEPES (pH 7.4)].

10

De kjemokine $GRO\alpha$ (human, rekombinant) ble ervervet fra R&D Systems (Abingdon, U.K.). Alle andre kjemikalier var av analytisk kvalitet. Forandringer i intracellulært fritt kalsium ble målt fluorometrisk ved lasting av neutrofiler med kalsiumsensitive fluorescent fargestoff, fluo-3, som beskrevet tidligere (Merritt *et al.* (1990) *Biochem. J.* 269, pp513-519). Celler ble lastet i 1 time ved $37^\circ C$ i lastebuffer (lagringsbuffer med 0.1% (vekt/vol) gelatin) inneholdende $5\mu M$ fluo-3 AM ester, vasket med lastebuffer og så resuspendert i Tyrode's saltoppløsning supplert med 5.7mM glukose, 0.1%(vekt/vol) bovin serum albumin (BSA), 1.8mM $CaCl_2$ og 1mM $MgCl_2$. Cellene ble pipettert inn i sortveggede, klarbunn, 96 brønn mikroplater (Costar, Boston, U.S.A.) og sentrifugert (200g, 5 minutter, romtemperatur).

20

En forbindelse med formel (I) i henhold til eksemplene ble oppløst på forhånd i DMSO og tilsatt til en sluttkonsentrasjon på 0.1 vol-% DMSO. Analyser ble initiert ved tilsetning av en A_{50} konsentrasjon $GRO\alpha$ og den transiente økning i fluo-3 fluorescens ($\lambda_{Ex}=490nm$ og $\lambda_{Em}=520nm$) fulgt ved en FLIPR (Fluormetric Imaging Plate Reader, Molecular Devices, Sunnyvale, U.S.A.).

25

Forbindelsene med formel (I) ifølge eksemplene ble testet og funnet å være antagonister av CXCR2 reseptorer i humane neutrofiler.

30

Oppfinnelsen skal illustreres ved de følgende, ikke-begrensende eksempler der, hvis ikke annet er sagt:

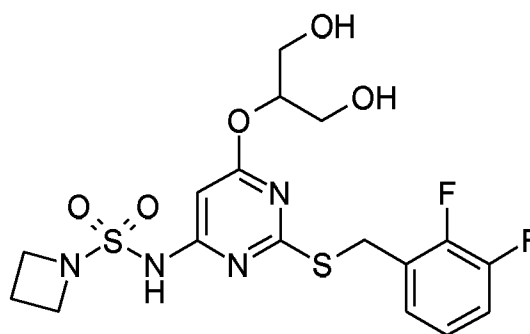
- (i) gitt kjernemagnetisk ressonans (NMR) spektra ble målt på et Varian Unity Inova 300 eller 400 MHz spektrometer. ^1H NMR data er angitt i form av delta verdier for de diagnostiske hoved protoner, gitt i deler per million (ppm) i forhold til tetrametylsilan (TMS) som indre standard.

35

- (ii) Masse spektrometri (MS) spektra ble målt på et Finnigan Mat SSQ7000 eller Micromass Platform spektrometer.
- (iii) Tittel- og subtittel forbindelsene i eksemplene og under metoder ble angitt ved bruk av ACD/navn programmet (versjoen 4.55) fra Advanced Chemical Development Inc, Canada.
- (iv) Normal fase kolonne kromatografi og normal fase HPLC ble gjennomført ved bruk av en silikakolonne. Revers fase høytrykks væske kromatografi (HPLC) rensing ble gjennomført enten ved bruk av et Vanns Micromass LCZ med en Vanns 600 pumpekontroll, Vanns 2487 detektor og Gilson FC024 fraksjonskolektor eller et Vanns Delta Prep 4000 eller et Gilson Auto Purification System, ved bruk av en Symmetry, NovaPak eller Ex-Terra revers fase silika kolonne.
- (v) De følgende forkortelser benyttes:
- | | |
|-------------------|-----------------------------|
| AcOH | eddiksyre |
| CHCl ₃ | klorform |
| DCM | diklormetan |
| DMF | <i>N,N</i> -dimetylformamid |
| DMSO | dimetylsulfoksid |
| Et ₂ O | dietyleter |
| EtOAc | etylacetat |
| MgSO ₄ | magnesiumsulfat |
| NMP | 1-metylpyrrolidin-2-on |
| THF | tetrahydrofuran |
| H ₂ O | vann |
| NH ₃ | ammoniakk |

Eksempel 1***N*-[2-[[[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-6-[2-hydroksey-1-(hydroksymetyl)etoksy]-4-pyrimidinyl]-1-azetidinsulfonamid**

5



Til en suspensjon av *N*-[2-[[[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-6-[(2-fenyl-1,3-dioksan-5-yl)oksy]-4-pyrimidinyl]-1-azetidinsulfonamid (produktet fra trinn iv) (220 mg) i
 10 metanol (5 ml)/ vann (0.1 ml) ble det satt pyridinium p-toluensulfonat (20 mg) og
 blandingen ble omrørt ved omgivelsestemperatur i 1.5 time, og så under tilbakesløp i 20
 timer. Reaksjonsblandingen ble fordampet, suspendert i vann og ekstrahert med
 etylacetat (x2). De kombinerte organiske sjikt ble tørket over magnesiumsulfat, filtrert
 og fordampet. Resten ble rensset ved kolonne kromatografi over silikagel ved bruk av en
 15 98:2 blanding av metylenklorid og metanol som elueringsmiddel for å gi
 tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff. Utbytte: 120mg

MS: APCI(+ve) 463, $[M+H]^+$

^1H NMR: (DMSO) δ 2.13 (kvintett, 2H), 3.57 (m, 4H), 3.89 (t, 4), 4.44 (s, 2H), 4.78 (t,
 20 2H), 5.13 (kvintett, 1H), 6.15 (s, 1H), 7.17 (dq, 1H), 7.36 (dq, 1H), 7.45 (dt, 1H), 11.11
 (bs, 1H);

Mellomproduktene for denne forbindelse ble fremstilt som følger:

i) 2-[(2,3-Difluorbenzyl)tio]pyrimidin-4,6-diol

25 Til en oppslemming av 2-merkaptopyrimidin-4,6-diol (55.6g) i vann (735ml) ble det
 satt natriumacetat (47.4g) under omrøring for å gi en fullstendig oppløsning i løpet av
 20 minutter. En oppløsning av 2,3-difluorbenzyl bromid (80g) i acetonitril (73.5ml) ble
 så tilsatt dråpevis i løpet av 15 minutter og den resulterende blanding varmet opp til
 40°C under omrøring i 18 timer. Etter avkjøling til omgivelsestemperatur ble det

resulterende presipitat filtrert og vasket med H₂O (1L) før tørking under vakuum ved 100°C for å gi subtittel forbindelsen som et fløtefarget fast stoff.

Utbytte: 101.5g.

- 5 ¹H NMR: δ □(DMSO) 7.74 (1H, s), 7.39 - 7.32 (2H, m), 7.21 - 7.15 (1H, m), 4.48 (2H, s).

ii) 4,6-Diklor-2-[(2,3-difluorbenzyl)tio]pyrimidin

- Til en blanding av subtittelproduktet fra trinn i) (101.5g) med benzyltrietylammonium
 10 klorid (8.6g) i 1,2-dimetoksyetan (550ml) ble det satt fosfor oksyklorid (70ml) og
 blandingen ble varmet opp til 85°C i 5 timer. Reaksjonen ble tillatt avkjølt og opp-
 løsningsmidler og overskytende fosfor oksyklorid ble fjernet under vakuum før
 fordeling mellom etylacetat og isvann. Sjøktene ble separert og tørket (MgSO₄) de
 organiske væsker konsentrert under vakuum for å gi råproduktet som en blek brun olje
 15 som størket under henstand. Råproduktet ble renset ved kolonne kromatografi (4%
 EtOAc / iso-heksan) for å gi subtittel forbindelsen som et hvitt fast stoff. Utbytte: 90g.

¹H NMR: δ (DMSO) 7.74 (1H, s), 7.39-7.32 (2H, m), 7.21-7.15 (1H, m) 4.48 (2H, s)

- 20 **iii) 4-klor-2-[[[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-6-[(2-fenyl-1,3-dioksan-5-yl)oksy]-pyrimidin**

- Til en oppløsning av 2-fenyl-1,3-dioksan-5-ol (484mg) i vannfri tetrahydrofuran (10ml)
 ble det ved 0°C satt 60% natriumhydrid (110mg) og blandingen ble varmet opp til
 tilbaketilbake i 25 minutter. Etter henstand for avkjøling til romtemperatur ble 4,6-diklor-
 25 2-[(2,3-difluorbenzyl)tio]pyrimidin (produktet fra trinn (ii) (75 mg) tilsatt og reaksjonen
 ble varmet opp til tilbaketilbake i ytterligere 90 minutter. Reaksjonsblanding ble tillatt
 avkjøling, fortynnet med vann og ekstrahert med etylacetat (x3). De kombinerte
 organiske sjikt ble tørket over magnesiumsulfat, filtrert og fordampet. Resten ble renset
 ved kolonne kromatografi på silika ved bruk av en 95:5 til 90:10 blanding av iso-heksan
 30 og etylacetat som elueringsmiddel for å gi subtittelforbindelsen som et hvitt fast stoff.
 Utbytte: 350mg

MS: APCI(+ve) 451 [M+H⁺]

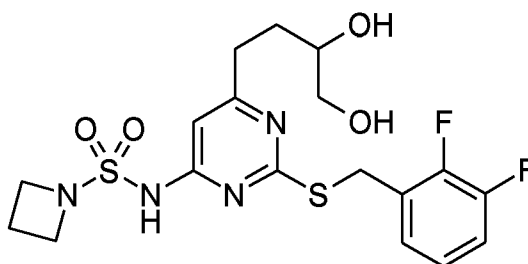
- 35 **iv) N-[2-[[[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-6-[(2-fenyl-1,3-dioksan-5-yl)oksy]-4-pyrimidinyl]-1-azetidinsulfonamid**

- En blanding av azetidin-1-sulfonamid (420mg), tris(dibenzylidenacetone)dipalladium (0) (71 mg), 2-dicykloheksylfosfino-2',4',6'-tri-isopropyl-1,1'-bifenyl (XPPOS) (37mg), cesium karbonat (380mg) og 4-klor-2-[[[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-6-[(2-fenyl-1,3-dioksan-5-yl)oksy]-pyrimidin (350mg) i vannfri dioksan (8ml) ble varmet opp til
- 5 tilbakeløp i en mikrobølgeovn til 100°C, 300W, åpen beholder med avkjøling i 10 minutter. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med metylenklorid, filtrert gjennom arbocel og filtratet fordampet. Resten ble renset ved kolonne kromatografi på silika ved bruk av en 80:20 til 70:30 blanding av iso-heksan og etylacetat som elueringsmiddel for å gi subtittelforbindelsen som et hvitt fast stoff.
- 10 Utbytte: 220mg.

MS: APCI(+ve) 551 [M+H⁺]

Eksempel 2

- 15 **(R,S) N-[2-[[[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-6-[3,4-dihydroksybutyl]pyrimidin-4-yl]azetidin-1-sulfonamid**



- 20 En oppløsning av N-[2-[[[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-6-[2-(2,2-dimetyl[1,3]dioksolan-4-yl)-etyl]-pyrimidin-4-yl]azetidin-1-sulfonamid (produktet fra trinn iii) (43mg) og pyridinium *para*-toluensulfonat (43mg) i metanol (1ml) og en dråpe vann ble varmet opp til 60°C i 1,5 time. Oppløsningen ble avkjølt og oppløsningsmidlet fordampet under redusert trykk. Resten ble oppløst i diklormetan og vasket med vann, tørket
- 25 (MgSO₄) og oppløsningsmidlet fordampet under redusert trykk. Det gjenværende, gule fast stoff ble renset ved preparativ plate kromatografi og eluert med etylacetat. Det isolerte produkt ble oppløst i diklormetan og oppløsningsmidlet fordampet at romtemperatur under redusert trykk for å gi tittelproduktet som et hvitt fast stoff.
- Utbytte 20mg.

30

MS: APCI(-ve) 459 [M-1]

¹H NMR: δ (DMSO) 11.18 (s,1H), 7.44 (t,1H), 7.33 (q,1H), 7.14 (m,1H), 6.66 (s,1H), 4.57(d,1H), 4.51 (t,1H), 4.45 (s,2H), 3.93 (t,4H), 3.41 (m,1H), 3.26 (m,1H), 2.71 (m,1H), 2.65 (m,1H), 2.12 (p,2H), 1.82 (m,1H), 1.53 (m,1H).

5 Mellomproduktene for denne forbindelse ble fremstilt som følger:

i) (cis/trans) 4-Klor-2-[[2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-6-[2-(2,2-dimetyl[1,3]dioksolan-4-yl)- vinyl]-pyrimidin

En blanding av 4,6-diklor-2-[(2,3-difluorbenzyl)tio]pyrimidin (produkt fra eksempel 1
10 trinn ii) (0.5g), tris(dibenzylideneaceton)dipalladium(0) (45mg), 2,2-dimetyl-4-vinyl-1,3-dioksolan (630mg), tri-*n*-butylamin (610mg) og tetra-*n*-butylammonium klorid (460mg) i vannfri N,N-dimetylformamid (6.5ml) ble varmet opp til 90°C i 3 timer og så omrørt ved romtemperatur over natten. Reaksjonsblandingen ble fordelt mellom etylacetat og vann. Den organiske fase ble vasket med vann og brine, tørket (MgSO₄)
15 og oppløsningsmidlet fordampet under redusert trykk. Resten ble renset ved flash silika-gel kromatografi og eluert med 10% dietyl eter i *iso*-heksan for å gi subtittelforbindelsen som en gul, viskøs olje. Utbytte: 98mg.

MS: APCI (+ve) 399 [M+1]

20

ii) (R,S) 4-Klor-2-[[2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-6-[2-(2,2-dimetyl[1,3]dioksolan-4-yl)etyl]- pyrimidin

En oppløsning av produktet fra trinn i) (96.8mg) i etanol (10ml) ble hydrogenert over platinaoksid (5mg) under et trykk på 3 atmosfærer i 2 dager. Ytterligere platinaoksid
25 (20mg) ble tilsatt og blandingen hydrogenert i ytterligere 3 dager ved 5 atmosfærer. Katalysatoren ble filtrert (Celite) og filtratet fordampet under redusert trykk. Resten ble renset ved flash silika-gel kromatografi og eluert med 10% dietyl eter i *iso*-heksan for å gi subtittelforbindelsen som en viskøs olje. Utbytte: 33mg.

MS: APCI (+ve) 401 [M+1]

30

iii) (R,S) N-[2-[[2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-6-[2-(2,2-dimetyl[1,3]dioksolan-4-yl)-etyl]-pyrimidin-4-yl]azetidin-1-sulfonamid

En oppløsning av produktet fra trinn ii) (47mg), tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0) (6mg), azetidin-1-sulfonamid (62mg), 2-dicykloheksyl-fosfino-2',4',6'-tri-
35 isopropyl,1,1'-bifenyl (XPHOS) (6mg) og cesium karbonat (52mg) i vannfri dioksan (1ml) ble varmet opp til 100°C i 45min. Reaksjonsblandingen ble fordelt mellom

etylacetat og vann. Eddiksyre (0.2ml) ble tilsatt og den separerte, organiske fase vasket med vann og brine, tørket (MgSO₄) og oppløsningsmidlet fordampet under redusert trykk. Resten ble rensset ved flash silika-gel kromatografi eluting med 40% etylacetat i *iso*-heksan for å gi subtitteforbindelsen som en gul viskøs olje. Utbytte: 46mg.

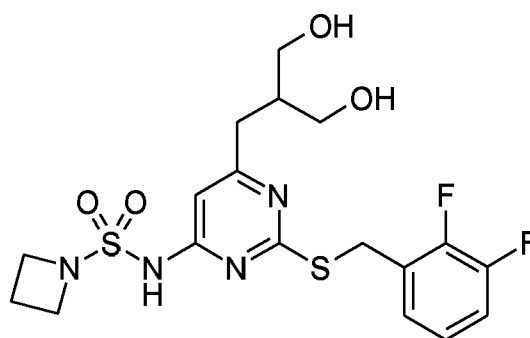
5

MS: APCI (+ve) 501 [M+1]

Eksempel 3

***N*-[2-[[[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-6-[3-hydroksy-2-(hydroksymetyl)propyl]pyrimidin-4-yl]azetidin-1-sulfonamid**

10



En oppløsning av *N*-[2-[[[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-6-[(2,2-dimetyl-1,3-dioksan-5-yl)metyl]-4-pyrimidinyl]azetidin-1-sulfonamid (produktet fra trinn ii) (78mg) og pyridinium *para*-toluensulfonat (79mg) i metanol (1.8ml) og en dråpe vann ble varmet opp til 60°C i 15 min. Oppløsningen ble avkjølt og oppløsningsmidlet fordampet under redusert trykk. Resten ble oppløst i diklormetan og vasket med 2N saltsyre og vann, tørket (MgSO₄) og oppløsningsmidlet fordampet under redusert trykk for å gi en gul viskøs gul olje (17mg). De vandige væsker ble kombinert, pH verdien justert til 5 med vandig natrium bikarbonat og så ekstrahert med etylacetat. Den organiske oppløsning ble tørket (MgSO₄) og oppløsningsmidlet fordampet under redusert trykk. Den gjenstående viskøse olje ble oppløst i diklormetan og oppløsningsmidlet fordampet ved romtemperatur under redusert trykk for å gi tittelproduktet som et hvitt fast stoff.

25

Utbytte 62mg.

MS: APCI (-ve) 459 [M-1]

¹H NMR: δ (DMSO) 11.17 (s,1H), 7.44 (t,1H), 7.33 (m,1H), 7.14 (m,1H), 6.65 (s,1H), 4.45 (s,4H), 3.92 (t,4H), 3.38 (m,4H), 2.57 (d,2H), 2.12 (p,2H), 1.98 (m,1H)

30

Mellomproduktene for denne forbindelse ble fremstilt som følger:

i) 4-klor-2-[[[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-6-[(2,2-dimetyl-1,3-dioksan-5-yl)metyl]pyrimidin

- 5 En oppløsning av 0.5M 9-borabicyklo[3.3.1]nonan (9-BBN) i tetrahydrofuran (17.12ml) og 2,2-dimetyl-5-metylen-1,3-dioksan (Tet. Lett. (1988) 29 (45) 5703 – 5706) (1.3g) ble varmet opp ved 45°C i 18 timer. Oppløsningen ble avkjølt og satt til en blanding av palladium(II) acetat, kaliumfosfat (1.16g), (bifenyl-2-yl)dicykloheksyl-fosfin (0.14g) og 4,6-diklor-2-[(2,3-difluorbenzyl)tio]pyrimidin (1.5g) omrørt under nitrogen.
- 10 Blandingen ble varmet opp i en mikrobølgeovn til 70°C, 250W i til sammen 1,5 time og så til 70°C på en varmeplate i 2 dager. Reaksjonsblandingen ble adsorbert på silika-gel, oppløsningsmidlet fordampet under redusert trykk og resten renses ved flash silika-gel kromatografi og eluert med 20% etylacetat i *iso*-heksan for å gi en gul olje. Oljen ble ytterligere renses ved flash silika-gel kromatografi og eluert med diklormetan for å gi
- 15 subtittel produktet som en viskøs olje. Utbytte: 110mg.

MS: APCI (-ve) 399 [M-1]

ii) N-[2-[[[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-6-[(2,2-dimetyl-1,3-dioksan-5-yl)metyl]-4-pyrimidinyl]azetidin-1-sulfonamid

- 20 En oppløsning av produktet fra trinn i) (109mg), tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0) (14mg), azetidin-1-sulfonamid (145mg), 2-dicykloheksyl-fosfino-2',4',6'-tri-isopropyl,1,1'-bifenyl (XPHOS)(14mg) og cesium karbonat (120mg) i vannfri dioksan (2.3ml) ble varmet opp til 100°C i 45 min. Reaksjonsblandingen ble fordelt mellom etylacetat og vann. Eddiksyre (0.2ml) ble tilsatt og den separerte, organiske fase ble
- 25 vasket med vann og brine, tørket (MgSO₄) og oppløsningsmidlet fordampet under redusert trykk. Resten ble renses ved flash silika-gel kromatografi og eluert med 40% etylacetat i *iso*-heksan for å gi subtittelforbindelsen som en gul, viskøs olje.
- Utbytte: 78mg.

30

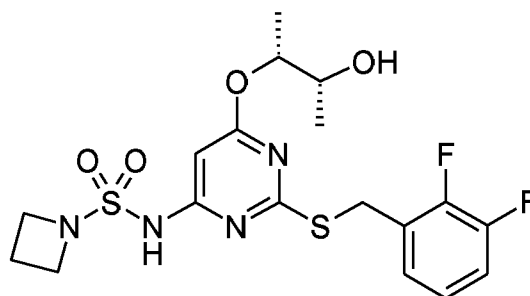
MS: APCI (-ve) 499 [M-1]

Eksempel 4

N-(2-[(2,3-difluorbenzyl)tio]-6-[(1R,2R)-2-hydrokso-1-metylpropyl]oksy}pyrimidin-4-yl)azetidin-1-sulfonamid

35

38



Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til prosedyren som skissert i eksempel 1 trinn (iv) ved bruk av en blanding av azetidin-1-sulfonamid (150mg), tris(dibenzylidenacetone)dipalladium (0) (25 mg), 2-dicykloheksylfosfino-2',4',6'-tri-
 5 isopropyl-1,1'-bifenyl (XPHOS) (25mg), cesium karbonat (244mg) og (2*R*,3*R*)-3-({6-klor-2-[(2,3-difluorbenzyl)tio]pyrimidin-4-yl}oksy)butan-2-ol (200mg) i vannfri dioksan (10ml). Rensingen skjedde ved revers fase HPLC og eluering med acetonitril / vandig 0.1% ammoniumacetat og man oppnådde tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff. Utbytte: 79mg

10 MS: APCI (+ve) 461 [M+1]

¹H NMR: δ (CDCl₃) 7.26-7.22 (1H, m), 7.10-6.99 (2H, m), 6.33 (1H, s), 5.07–5.00 (1H, m), 4.37 (2H, s), 4.02 (4H, t), 3.89-3.82 (1H, m), 2.25 (2H, kvintett), 1.26-1.21(6H, m)

15 Mellomproduktene for denne forbindelse ble fremstilt som følger:

i) (2*R*,3*R*)-3-({6-klor-2-[(2,3-difluorbenzyl)tio]pyrimidin-4-yl}oksy)butan-2-ol

Til en oppløsning av (2*R*,3*R*)-butan-2,3-diol (250mg) og 4,6-diklor-2-[(2,3-
 20 **difluorbenzyl)tio]pyrimidin (produktet fra eksempel 1 trinn (ii)) (427mg) i vannfri tetrahydrofuran (20ml) ble det ved omgivelsestemperatur tilsatt 60% natrium hydrid (33.4mg). Etter omrøring i 15 minutter ble reaksjonsblandingen fordelt mellom vandig ammonium klorid oppløsning og etylacetat. De organiske væsker ble samlet opp, tørket (MgSO₄) og oppløsningsmidlene fjernet under vakuum for å gi subtittelforbindelsen**
 25 **som en fargeløs gummi. Utbytte: 525mg.**

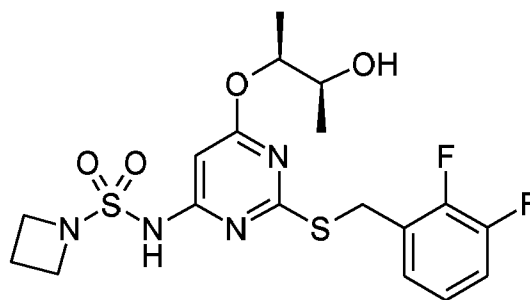
MS: APCI(+ve) 361 [M+H⁺]

Eksempel 5

***N*-(2-[(2,3-difluorbenzyl)tio]-6-[(1*S*,2*S*)-2-hydroksy-1-metylpropyl]oksy}pyrimidin-4-yl)azetidin-1-sulfonamid**

30

39



Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til prosedyren som skissert i eksempel 4 ved bruk av en blanding av azetidin-1-sulfonamid (150mg), tris(dibenzylidenaceton)-
 5 dipalladium (0) (25 mg), 2-dicykloheksylfosfino-2',4',6'-tri-isopropyl-1,1'-bifenyl (XPHOS) (25mg), cesium karbonat (244mg) og (2*S*,3*S*)-3-((6-klor-2-[(2,3-difluorbenzyl)tio]pyrimidin-4-yl}oksy)butan-2-ol (200mg) i vannfri dioksan (10ml). Rensing ved revers fase HPLC og eluering med acetonitril / vandig 0.1% ammonium acetat ga tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff. Utbytte: 60mg

10 MS: APCI (+ve) 461 [M+1]

¹H NMR: δ (CDCl₃) 7.25-7.21 (1H, m), 7.10-6.99 (2H, m), 6.32 (1H, s), 5.07–5.00 (1H, m), 4.37 (2H, s), 4.02 (4H, t), 3.88-3.81 (1H, m), 2.26 (2H, kvintett), 1.26-1.21(6H, m)

15 Mellomproduktene for denne forbindelse ble fremstilt som følger:

i) (2*S*,3*S*)-3-((6-klor-2-[(2,3-difluorbenzyl)tio]pyrimidin-4-yl}oksy)butan-2-ol

Subtittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til prosedyren som skissert i eksempel 4
 20 trinn (i) ved bruk av (2*S*,3*S*)-butan-2,3-diol (250mg) og 4,6-diklor-2-[(2,3-difluorbenzyl)tio]pyrimidin (produktet fra eksempel 1 trinn (ii)) (427mg) i vannfri tetrahydrofuran (20ml) og 60% natriumhydrid (33.4mg) for å gi subtittelforbindelsen som en fargeløs gummi. Utbytte: 440mg.

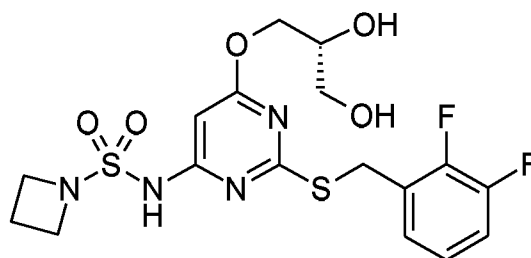
25 MS: APCI(+ve) 361 [M+H⁺]

Eksempel 6

***N*-[2-[[[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-6-[[[(2*R*)-2,3-dihydroksypropyl]oksy]-4-pyrimidiny]-1-azetidinsulfonamid**

30

40



Til en oppløsning av *N*-[2-[[[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-6-[(2*S*)-1,4-dioksaspiro[4.5]dec-2-ylmetoksy]-4-pyrimidinyl]-1-azetidinsulfonamid (produktet fra trinn ii) (0.34g) i metanol (5ml)/ H₂O (0.1ml) ble det satt pyridinium p-toluensulfonat (78mg) og blandingen ble omrørt under tilbakeløp u 2 timer og så ved omgivelses-temperatur i 20 timer. Reaksjonsblandingen ble fordampet, suspendert i H₂O og ekstrahert med EtOAc (x2). De kombinerte, organiske sjikt ble tørket (MgSO₄), filtrert og fordampet. Resten ble rensset ved kolonne kromatografi over silikagel ved bruk av DCM/MeOH (98:2) som elueringsmiddel for å gi tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff. Utbytte: 0.15g

MS: APCI(+ve) 463 [M+H⁺]

¹H NMR: δ (DMSO) 2.13 (kvintett, 2H), 3.42 (m, 2H), 3.77 (m, 1H), 3.82 (t, 4H), 4.16 (dd, 1H), 4.35 (dd, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.67 (t, 1H), 4.97 (d, 1H), 6.16 (s, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 11.13 (br s, 1H);

Mellomproduktene for denne forbindelse ble fremstilt som følger:

i) 4-klor-2-[[[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-6-[(2*S*)-1,4-dioksaspiro[4.5]dec-2-ylmetoksy]-pyrimidin

Subtittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til prosedyren som skissert i eksempel 1 trinn iii) ved bruk av (2*S*)-1,4-dioksaspiro[4.5]decan-2-metanol (0.46g) og 4,6-diklor-2-[[[(2,3-difluorbenzyl)tio]pyrimidin (produktet fra eksempel 1 trinn ii) (0.75g) i THF (8ml) og 60% natrium hydrid (39mg) for å gi subtittelforbindelsen som et blekgult fast stoff. Utbytte: 0.70g.

MS: APCI(+ve) 403/405 [M+H⁺]

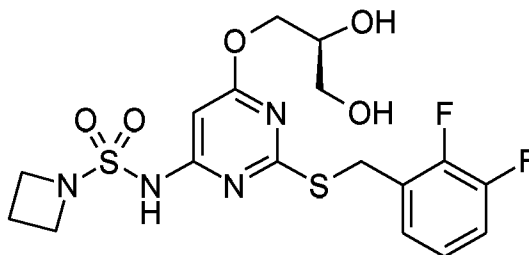
ii) *N*-[2-[[[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-6-[(2*S*)-1,4-dioksaspiro[4.5]dec-2-ylmetoksy]-4-pyrimidinyl]-1-azetidinsulfonamid

Subtittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til prosedyren som skissert i eksempel 1 trinn iv) ved bruk av en blanding av azetidin-1-sulfonamid (fremstilt i henhold til WO 04/011443, 0.25g), tris(dibenzylidenacetone)dipalladium (0) (83mg), 2-dicykloheksylfosfino-2',4',6'-tri-*isopropyl*-1,1'-bifenyl (XPHOS) (43mg), cesium karbonat (0.44g) og 4-klor-2-[[[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-6-[(2*S*)-1,4-dioksaspiro[4.5]dec-2-ylmetoksy]-pyrimidin (0.40g) i dioksan (8ml). Rensing skjedde ved kolonne kromatografi over silikagel ved bruk av EtOAc/*iso*heksan (1:9 til 1:2 gradient) som elueringsmiddel for å gi subtittelforbindelsen som en blekgul olje. Utbytte: 0.34g

MS: APCI(+ve) 543 [M+H⁺]

Eksempel 7

N-[2-[[[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-6-[(2*S*)-2,3-dihydroksypropyl]oksy]-4-pyrimidiny]-1-azetidinsulfonamid



Til en oppløsning av *N*-[2-[[[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-6-[(4*R*)-2,2-dimetyl-1,3-dioksolan-4-yl]metoksy]-4-pyrimidiny]-1-azetidinsulfonamid (produktet fra trinn ii) (0.48g) i metanol (5 ml)/ H₂O (0.1ml) ble det satt pyridinium *p*-toluensulfonat (0.12g) og blandingen ble omrørt under tilbaketrekning i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble fordampet, suspendert i H₂O og ekstrahert med EtOAc (x2). De kombinerte, organiske sjikt ble tørket (MgSO₄), filtrert og fordampet. Resten ble trituret med DCM for å gi tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff. Utbytte: 0.30g

MS: APCI(+ve) 463 [M+H⁺]

¹H NMR: δ (DMSO) 2.15 (kvintett, 2H), 3.42 (m, 2H), 3.77 (m, 1H), 3.90 (t, 4H), 4.17 (dd, 1H), 4.35 (dd, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.67 (t, 1H), 4.98 (d, 1H), 6.16 (s, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 11.13 (br s, 1H);

Mellomproduktene for denne forbindelse ble fremstilt som følger:

i) 4-klor-2-[[[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-6-[[[(4*R*)-2,2-dimetyl-1,3-dioksolan-4-yl]metoksy]-pyrimidin

Subtittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til prosedyren som skissert i eksempel 1
 5 trinn iii) ved bruk av 2,2-dimetyl-(4*R*)-1,3-dioksolan-4-metanol (0.26g) og 4,6-Diklor-
 2-[(2,3-difluorbenzyl)tio]pyrimidin (produktet fra eksempel 1 trinn ii) (0.50g) i THF
 (5ml) og 60% natriumhydrid (79mg) for å gi subtittelforbindelsen som en klar, fargeløs
 olje. Utbytte: 0.47g.

10 MS: APCI(+ve) 403/405 [M+H⁺]

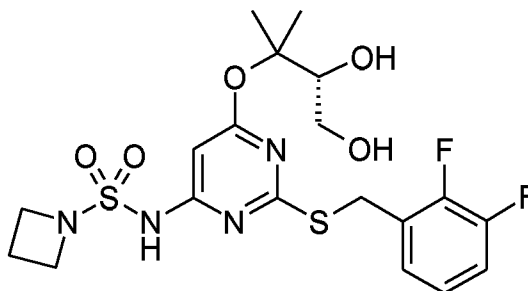
ii) *N*-[2-[[[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-6-[[[(4*R*)-2,2-dimetyl-1,3-dioksolan-4-yl]metoksy]-4-pyrimidinyl]-1-azetidinsulfonamid

Subtittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til prosedyren som skissert i eksempel 1
 15 trinn iv) ved bruk av en blanding av azetidin-1-sulfonamid (fremstilt i henhold til WO
 04/011443, 0.24g), tris(dibenzylidenacetone)dipalladium (0) (0.11g), 2-
 dicykloheksylfosfino-2',4',6'-tri-*isopropyl*-1,1'-bifenyl (XPHOS) (55mg), cesium
 karbonat (0.57g) og 4-klor-2-[[[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-6-[[[(4*R*)-2,2-dimetyl-1,3-
 dioksolan-4-yl]metoksy]-pyrimidin (0.47g) i dioksan (8ml). Rensingen skjedde ved
 20 kolonne kromatografi på silika ved bruk av EtOAc/*isohexan* (3:7) som elueringsmiddel
 for å gi subtittelforbindelsen som et blekgult fast stoff. Utbytte: 0.49g

MS: APCI(+ve) 503 [M+H⁺]

25 **Eksempel 8**

***N*-[2-[[[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-6-[[[(2*R*)-2,3-dihydrokso-1,1-dimetylpropyl]oksy]-4-pyrimidinyl]-1-azetidinsulfonamid**



Til en suspensjon av *N*-[2-[[[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-6-[1-[(4*R*)-2,2-dimetyl-1,3-dioksolan-4-yl]-1-metyletoksy]-4-pyrimidiny]-1-azetidinsulfonamid (produktet fra trinn iii) 0.34g) i DCM (9ml) ble tilsatt jern (III) klorid heksahydrat (0.61g) og blandingen ble omrørt ved omgivelsestemperatur i 35 min. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med mettet natrium hydrogenkarbonat løsning og ekstrahert med DCM (x3). De kombinerte, organiske sjikt ble tørket (MgSO₄), filtrert og fordampet. Resten ble rensert ved kolonne kromatografi over silikagel ved bruk av MeOH/DCM (99:1 til 98:2 gradient) som elueringsmiddel for å gi tittelforbindelsen som et hvitt skum. Utbytte: 0.20g

MS: APCI(+ve) 489 [M+H⁺]

¹H NMR: δ (DMSO) 1.41 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 2.16 (kvintett, 2H), 3.32 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.91 (t, 4H), 4.46 (m, 3H), 4.98 (d, 1H), 6.06 (s, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 11.06 (br s, 1H)

Mellomproduktene for denne forbindelse ble fremstilt som følger:

i) α,α-2,2-tetrametyl-(4*R*)-1,3-dioksolan-4-metanol

Til vannfri cerium (III) klorid (8.1g heptahydrat tørket under høyvakuum ved 150°C i 20 timer) ble det satt THF (10ml) og deretter metyllithium (1.6M, 11.7ml) og reaksjonsblandingen ble omrørt ved omgivelsestemperatur i 10 min. En oppløsning av 2,2-dimetyl-(4*R*)-1,3-dioksolan-4-karboksytsyre metylester (1g) i THF (5ml) ble tilsatt og blandingen omrørt ved omgivelsestemperatur i 1.5 time. Reaksjonsblandingen ble quenched ved langsom tilsetning av H₂O (10ml) og så ekstrahert med Et₂O (x2). De kombinerte, organiske sjikt ble tørket (MgSO₄), filtrert og fordampet for å gi subtittel forbindelsen som en gul olje. Utbytte: 0.40g.

¹H NMR: δ (CDCl₃) 1.16 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 3.83 (m, 1H), 3.96 (m, 2H)

ii) 4-klor-2-[[[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-6-[1-[(4*R*)-2,2-dimetyl-1,3-dioksolan-4-yl]-1-metyletoksy]-pyrimidin

Subtittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til prosedyren som skissert i eksempel 1 trinn iii) ved bruk av α,α-2,2-tetrametyl-(4*R*)-1,3-dioksolan-4-metanol (0.32g) og 4,6-Diklor-2-[(2,3-difluorbenzyl)tio]pyrimidin (produktet fra eksempel 1 trinn ii) (0.56g) i

THF (5ml) og 60% natrium hydrid (80mg) for å gi subtittelforbindelsen som en blekgul olje. Utbytte: 0.43g.

¹H NMR: δ (CDCl₃) 1.16 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 3.87 (dd, 1H),
s 4.02 (dd, 1H), 4.35 (t, 1H), 4.41 (s, 2H), 6.38 (s, 1H), 7.04 (m, 2H), 7.26 (m, 1H)

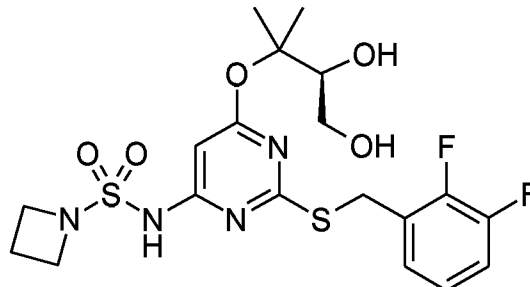
iii) *N*-[2-[[[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-6-[1-[(4*R*)-2,2-dimetyl-1,3-dioksolan-4-yl]-1-metyletoksy]-4-pyrimidinyl]-1-azetidinsulfonamid

Subtittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til prosedyren som skissert i eksempel 1 trinn iv) ved bruk av en blanding av azetidin-1-sulfonamid (fremstilt i henhold til WO 04/011443, 0.20g), tris(dibenzylidenacetone)dipalladium (0) (91mg), 2-
 5 dicykloheksylfosfino-2',4',6'-tri-*isopropyl*-1,1'-bifenyl (XPHOS) (42mg), cesium karbonat (0.49g) og 4-klor-2-[[[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-6-[1-[(4*R*)-2,2-dimetyl-1,3-dioksolan-4-yl]-1-metyletoksy]-pyrimidin (0.43g) i dioksan (8ml). Rensingen skjedde ved kolonne kromatografi over silikagel ved bruk av EtOAc/*iso*heksan (2:8) som
 10 elueringsmiddel for å gi subtittelforbindelsen som et blekgult skum. Utbytte: 0.43g

MS: APCI(-ve) 529 [M+H]

Eksempel 9

15 *N*-[2-[[[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-6-[[[(2*S*)-2,3-dihydroksey-1,1-dimetylpropyl]oksy]-4-pyrimidinyl]-1-azetidinsulfonamid



20 Til en suspensjon av *N*-[2-[[[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-6-[1-[(4*S*)-2,2-dimetyl-1,3-dioksolan-4-yl]-1-metyletoksy]-4-pyrimidinyl]-1-azetidinsulfonamid (produktet fra trinn iii) (0.37g) i DCM (10ml) ble tilsatt jern (III) klorid heksahydrat (0.66g) og blandingen ble omrørt ved omgivelsestemperatur i 1 time. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med mettet natrium hydrogenkarbonat oppløsning og ekstrahert med DCM
 25 (x3). De kombinerte, organiske sjikt ble tørket (MgSO₄), filtrert og fordampet. Resten ble rensset ved kolonne kromatografi over silikagel ved bruk av MeOH/DCM (99:1 til 98:2 gradient) som elueringsmiddel for å gi tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff. Utbytte: 0.16g

30 MS: APCI(+ve) 489 [M+H⁺]

¹H NMR: δ (DMSO) 1.42 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 2.15 (kvintett, 2H), 3.33 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.90 (t, 4H), 4.44 (m, 3H), 4.98 (d, 1H), 6.06 (s, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 11.06 (br s, 1H)

- 5 Mellomproduktene for denne forbindelse ble fremstilt som følger:

i) α,α-2,2-tetrametyl-(4*S*)-1,3-dioksolan-4-metanol

Til vannfri cerium (III) klorid (8.1g heptahydrat tørket under høyvakuum ved 150°C i 20 timer) ble det satt THF (10ml) og så metyllitium (1.6M, 11.7ml) og reaksjons-
 10 blandingen ble omrørt ved omgivelsestemperatur i 10min. En oppløsning av 2,2-dimetyl- (4*S*)-1,3-dioksolan-4-karboksylsyre metylester (1g) i THF (5ml) ble tilsatt og blandingen ble omrørt ved omgivelsestemperatur i 1.5 time. Reaksjonsblanding ble quenched ved langsom tilsetning av H₂O (10ml) og så ekstrahert med Et₂O (x2). De kombinerte, organiske sjikt ble tørket (MgSO₄), filtrert og fordampet for å gi subtittel
 15 forbindelsen som en gul olje. Utbytte: 0.75g.

¹H NMR: δ (CDCl₃) 1.15 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 3.84 (m, 1H), 3.97 (m, 2H)

20 **ii) 4-klor-2-[[[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-6-[1-[(4*S*)-2,2-dimetyl-1,3-dioksolan-4-yl]-1-metyletoksy]-pyrimidin**

Subtittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til prosedyren som skissert i eksempel 1 trinn iii) ved bruk av α,α-2,2-tetrametyl-(4*S*)-1,3-dioksolan-4-metanol (0.32g) og 4,6-Diklor-2-[(2,3-difluorbenzyl)tio]pyrimidin (produktet fra eksempel 1 trinn ii) (0.56g) i
 25 THF (5ml) og 60% natrium hydrid (80mg) for å gi subtittelforbindelsen som en fargeløs olje. Utbytte: 0.37g.

¹H NMR: δ (CDCl₃) 1.15 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), □1.55 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 3.88 (dd, 1H), 4.02 (dd, 1H), 4.35 (t, 1H), 4.41 (s, 2H), 6.38 (s, 1H), 7.03 (m, 2H), 7.26 (m, 1H)

30

iii) *N*-[2-[[[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-6-[1-[(4*S*)-2,2-dimetyl-1,3-dioksolan-4-yl]-1-metyletoksy]-4-pyrimidinyl]-1-azetidinsulfonamid

Subtittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til prosedyren som skissert i eksempel 1 trinn iv) ved bruk av en blanding av azetidin-1-sulfonamid (fremstilt i henhold til WO
 35 04/011443, 0.17g), tris(dibenzylidenacetone)dipalladium (0) (78 mg), 2-dicykloheksylfosfino-2',4',6'-tri-*isopropyl*-1,1'-bifenyl (XPPOS) (40mg), cesium

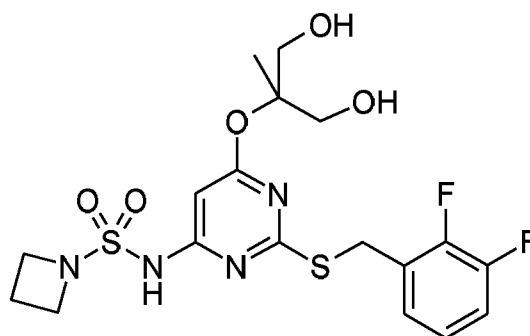
karbonat (0.42g) og 4-klor-2-[[[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-6-[1-[(4*S*)-2,2-dimetyl-1,3-dioksolan-4-yl]-1-metyletoksy]-pyrimidin (0.37g) i dioksan (8ml). Rensingen skjedde ved kolonne kromatografi over silikagel ved bruk av EtOAc/*iso*heksan (2:8 til 3:7 gradient) som elueringsmiddel for å gi subtittelforbindelsen som en blekgul olje.

5 Utbytte: 0.37g

MS: APCI(-ve) 529 [M+H]

Eksempel 10

10 ***N*-[2-[[[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-6-[2-hydroksy-1-(hydroksymetyl)-1-metyletoksy]-4-pyrimidinyl]-1-azetidinsulfonamid**



15 Til en suspensjon av *N*-[2-[[[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-6-[(2,2,5-trimetyl-1,3-dioksan-5-yl)oksy]-4-pyrimidinyl]-1-azetidinsulfonamid (produktet fra trinn ii) (0.46g) i DCM (15ml) ble tilsatt jern (III) klorid heksahydrat (0.85g) og blandingen omrørt ved omgivelsestemperatur i 30 min. En mettet oppløsning av natrium hydrogenkarbonat ble tilsatt og så ekstrahert med DCM (x4). De kombinerte, organiske sjikt ble tørket

20 (MgSO₄), filtrert og fordampet. Resten ble rensset ved kolonne kromatografi over silikagel ved bruk av a MeOH/DCM (99:1 til 98:2 gradient) som elueringsmiddel for å gi tittelforbindelsen som et hvitt skum. Utbytte: 100mg

MS: APCI(-ve) 475 [M+H]

25 ¹H NMR: δ (DMSO) 1.43 (s, 3H), 2.15 (kvintett, 2H), 3.63 (dd, 2H), 3.73 (dd, 2H), 3.92 (t, 4H), 4.44 (s, 2H), 4.78 (t, 2H), 6.09 (s, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 11.06 (s, 1H)

Mellomproduktene for denne forbindelse ble fremstilt som følger:

i) 4-klor-2-[[[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-6-[(2,2,5-trimetyl-1,3-dioksan-5-yl)oksy]-pyrimidin

Subtittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til prosedyren som skissert i eksempel 1 trinn iii) ved bruk av 2,2,5-trimetyl-1,3-dioksan-5-ol (som fremstilt i *Synthesis*, 1998, p879) (0.29g) og 4,6-diklor-2-[(2,3-difluorbenzyl)tio]pyrimidin (produktet fra eksempel 1 trinn ii) (0.51g) i THF (5ml) og 60% natrium hydrid (80mg) for å gi subtittel-

forbindelsen som en gul olje. Utbytte: 0.44g.

¹H NMR: δ (CDCl₃) 1.16 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 3.85 (d, 2H), 4.14 (d, 2H), 4.38 (s, 2H), 6.48 (s, 1H), 7.04 (m, 2H), 7.26 (m, 1H)

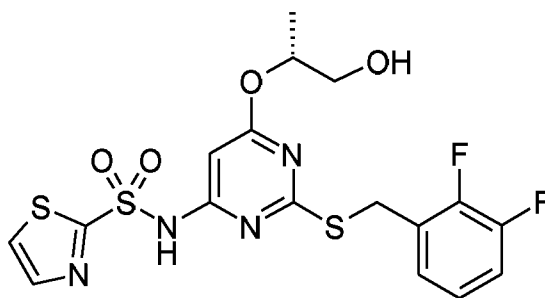
ii) N-[2-[[[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-6-[(2,2,5-trimetyl-1,3-dioksan-5-yl)oksy]-4-pyrimidinyl]-1-azetidinsulfonamid

Subtittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til prosedyren som skissert i eksempel 1 trinn (iv) ved bruk av en blanding av azetidin-1-sulfonamid (fremstilt i henhold til WO 04/011443, 0.22g), tris(dibenzylidenacetone)dipalladium (0) (97mg), 2-dicykloheksylfosfino-2',4',6'-tri-*isopropyl*-1,1'-bifenyl (XPHOS) (50mg), cesium karbonat (0.52g) og 4-klor-2-[[[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-6-[(2,2,5-trimetyl-1,3-dioksan-5-yl)oksy]-pyrimidin (0.44g) i dioksan (10ml). Rensingen skjedde ved kolonne kromatografi over silikagel ved bruk av EtOAc/*isohexan* (2:8 til 3:7 gradient) som elueringsmiddel for å gi subtittelforbindelsen som en blekgul olje. Utbytte: 0.46g

MS: APCI(+ve) 517 [M+H⁺]

Eksempel 11

N-[2-[[[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-6-[(1*R*)-2-hydroksey-1-metyletoksy]-4-pyrimidinyl]-2-tiazolsulfonamid



Til en oppløsning av 2-[[2-[[[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-6-[(2-thiazolylsulfonyl)amino]-4-pyrimidinyl]oksy]-(2*R*)-propansyre etylester (produktet fra trinn ii) (0.11g) i THF (3ml) ble det satt litium borhydrid (2M oppløsning i THF, 0.23ml) og blandingen ble omrørt ved omgivelsestemperatur i 20 timer. Reaksjons-
 5 blandingen ble avkjølt til 0°C, quenched med 0.5M HCl oppløsning og det vandige ekstrahert med EtOAc (x2). De kombinerte, organiske sjikt ble tørket (MgSO₄), filtrert og fordampet. Resten ble rensset ved kolonne kromatografi over silikagel ved bruk av MeOH/DCM (99:1 to 98:2 gradient) som elueringsmiddel for å gi tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff. Utbytte: 15mg

10

MS: APCI(+ve) 475 [M+H⁺]

¹H NMR: δ (CDCl₃) 1.44 (d, 3H), 3.72 (m, 2H), 4.34 (q, 2H), 5.25 (m, 1H), 5.29 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 7.03 (m, 2H), 7.17 (t, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.98 (s, 1H)

15

Mellomproduktene for denne forbindelse ble fremstilt som følger:

i) 2-[[6-klor-2-[[[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-4-pyrimidinyl]oksy]-(2*R*)-propansyre etylester

Subtittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til prosedyren som skissert i eksempel 1
 20 trinn iii) ved bruk av 2-hydroksy-(2*R*)-propansyre etylester (1.45ml) og 4,6-diklor-2-[[[(2,3-difluorbenzyl)tio]pyrimidin (produktet fra eksempel 1 trinn ii) (3g) i THF (40ml) og 60% natrium hydrid (0.55g) for å gi subtittelforbindelsen som en klar, fargeløs olje. Utbytte: 2.85g.

25

MS: APCI(+ve) 389/391 [M+H⁺]

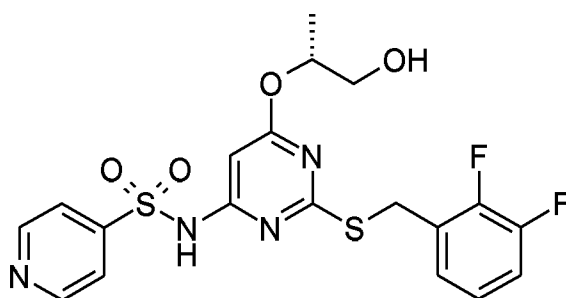
ii) 2-[[2-[[[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-6-[(2-thiazolylsulfonyl)amino]-4-pyrimidinyl]oksy]-(2*R*)-propansyre etylester

Subtittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til prosedyren som skissert i eksempel 1
 30 trinn (iv) ved bruk av en blanding av 2-thiazolsulfonamid (0.17g), tris(dibenzylidenacetone)dipalladium (0) (64mg), 2-dicykloheksylfosfino-2',4',6'-tri-*isopropyl*-1,1'-bifeny (XPHOS) (33mg), cesium karbonat (0.34g) og 2-[[6-klor-2-[[[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-4-pyrimidinyl]oksy]-(2*R*)-propansyre etylester (0.27g) i dioksan (5ml). Rensingen skjedde ved kolonne kromatografi på silika ved bruk av
 35 EtOAc/*iso*heksan (1:9 til 1:1 gradient) som elueringsmiddel for å gi subtittel-forbindelsen som en blekgul olje. Utbytte: 0.11g

MS: APCI(+ve) 517 [M+H⁺]

Eksempel 13

- 5 ***N*-[2-[[[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-6-[(1*R*)-2-hydroksey-1-metyletoksy]-4-pyrimidinyl]-4-pyridinsulfonamid**



- 10 Til en oppløsning av *N*-[2-[[[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-6-[(1*R*)-1-metyl-2-(trifenylnmetoksy)etoksy]-4-pyrimidinyl]-4-pyridinsulfonamid (produktet fra trinn iv) (100mg) i MeOH (10ml) ble det satt p-toluensulfonsyre (31mg) og anisol (0.15g). Reaksjonen ble så omrørt ved romtemperatur i 18 timer. Reaksjonen ble fordelt mellom EtOAc (100ml) og H₂O (100ml). Det vandig sjikt ble så ekstrahert ytterligere med
- 15 EtOAc (2x100ml). De kombinerte, organiske sjikt ble tørket (MgSO₄), filtrert og fordampet. Resten ble rensed ved revers fase HPLC ved bruk av TFA (0.2%)/MeCN for å gi tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff. Utbytte: 50mg.

MS: APCI(+ve) 496 [M+H⁺]

- 20 ¹H NMR: δ (DMSO) 1.13 (d, 3H), 4.30 (s, 2H), 5.06-5.12 (m, 1H), 6.0 (s, 1H), 7.07-7.38 (m, 3H), 7.84 (d, 2H), 8.86 (d, 2H)

Mellomproduktene for denne forbindelse ble fremstilt som følger:

- 25 **i) 4-pyridinsulfonamid**

- En oppløsning av 4-pyridintion (3.33g) i c.HCl (22.5ml) og H₂O (6ml) ble gjennomboblet med klorgass ved romtemperatur i 3 timer. Reaksjonsblandingen ble så helt på is (15g), og oppslemmingen overført til iskald 0.88 ammoniakk (120ml). Blandingen ble så omrørt ved romtemperatur over natten før konsentrering under
- 30 vakuum inntil et fast stoff begynte å presipitere. På dette tidspunkt ble reaksjons-

blandingen ble avkjølt over natten i kjøleskap og faststoffet samlet ved filtrernig og ga et gult fast stoff. Utbytte: 1.51g.

^1H NMR: δ (DMSO) 7.73 (s, 2H), 7.75 (d, 2H), 8.84 (d, 2H)

5

ii) (2*R*)-1-(trifenylmetoksy)-2-propanol

Til en suspensjon av (2*R*)-1,2-propandiol (1.9ml) i toluen (20ml) ble det satt trietylamin (8.3ml) og 4-dimetylaminopyridin (32mg). Blandingen ble isavkjølt og 1,1',1''-(klormetylidyne)tris-benzen (6.6g) ble tilsatt og blandingen omrørt ved omgivelses-
temperatur i 20 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med toluen og så ekstrahert
med ammoniumklorid oppløsning (x2), deretter brine (x1) og det organiske sjikt tørket
(MgSO₄), filtrert og fordampet. Den resulterende olje ble trituret med *iso*-heksan for å
gi subtittelforbindelsen som et hvitt fast stoff. Utbytte: 4g

^1H NMR: δ (CDCl₃) 1.09 (d, 3H), 2.34 (d, 1H), 2.97 (dt, 1H), 3.15 (dd, 1H), 3.97 (m, 1H), 7.23 (m, 3H), 7.28 (m, 6H), 7.45 (m, 6H)

iii) 4-klor-2-[[[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-6-[(1*R*)-1-metyl-2-(trifenylmetoksy)etoksy]-pyrimidin

Subtittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til prosedyren som skissert i eksempel 1
trinn (iii) ved bruk av (2*R*)-1-(trifenylmetoksy)-2-propanol (1.35g) og 4,6-diklor-2-
[[[(2,3-difluorbenzyl)tio]pyrimidin (produktet fra eksempel 1 trinn (ii) (1g) i THF (15ml)
og 60% natrium hydrid (0.18g) for å gi subtittelforbindelsen som en blekgul olje.
Utbytte: 1.8g.

25

MS: APCI(+ve) 589 [M+H⁺]

iv) *N*-[2-[[[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-6-[(1*R*)-1-metyl-2-(trifenylmetoksy)etoksy]-4-pyrimidinyl]-4-pyridinsulfonamid

En blanding av 4-pyridinsulfonamid (produktet fra trinn i) (0.21g),
tris(dibenzylidenacetone)dipalladium (0) (50 mg), 2-dicykloheksylfosfino-2',4',6'-tri-
isopropyl-1,1'-bifenyl (XPHOS) (50mg), cesium karbonat (0.66g) og 4-klor-2-[[[(2,3-
difluorfenyl)metyl]tio]-6-[(1*R*)-1-metyl-2-(trifenylmetoksy)etoksy]-pyrimidin
(produktet fra trinn iii) (0.40g) i dioksan (20ml) ble varmet opp til tilbakesløp i en
mikrobølgeovn ved 100°C, 300W, åpen beholder under avkjøling i 3 timer. Reaksjons-
blandingen ble fortynnet med DCM, filtrert gjennom arbocel og filtratet fordampet.

35

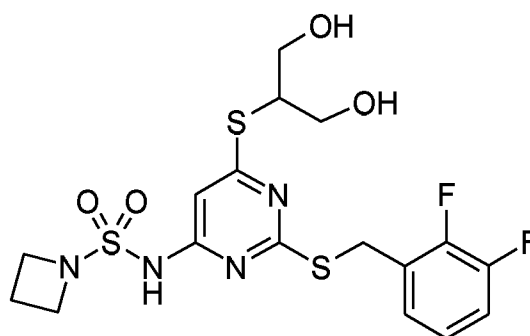
Resten ble rensset ved revers fase HPLC ved bruk av et TFA (0.2%)/MeCN system for å gi tittelforbindelsen som et gult fast stoff. Utbytte: 0.21g.

MS: APCI(+ve) 711 [M+H⁺]

¹H NMR: δ (DMSO) 8.85 - 8.76 (m, 2H), 7.83 - 7.73 (m, 2H), 7.26 - 7.17 (m, 18H), 6.03 (s, 1H), 5.44 - 5.35 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.08 - 3.01 (m, 2H), 1.22 - 1.14 (m, 3H)

Eksempel 19

***N*-[2-[[[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-6-[[2-hydroksy-1-(hydroksymetyl)etyl]tio]-pyrimidin-4-yl]azetidin-1-sulfonamid**



En oppløsning av *N*-[2-[[[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-6-[(2-fenyl-1,3-dioksan-5-yl)tio]pyrimidin-4-yl]azetidin-1-sulfonamid (produktet fra trinn ii) (0.11g) og pyridinium *para*-toluensulfonat (99mg) i metanol (5ml) og H₂O (2 dråper) ble varmet opp til 60°C i 1 time. Oppløsningen ble avkjølt og oppløsningsmidlet fordampet under redusert trykk. Resten ble oppløst i EtOAc, vasket med H₂O, tørket (MgSO₄) og filtrert. Oppløsningsmidlet ble fordampet under redusert trykk og resten rensset ved flash kromatografi over silikagel og eluert med EtOAc/*iso*-heksan (8:2) for å gi subtittelproduktet som en gul gummi. Denne ble oppløst i DCM og metanol, filtrert gjennom trekull og filtratet fordampet under redusert trykk. Det resulterende faststoff ble tørket under høyvakuum ved 40°C for å gi tittelproduktet som et hvitt fast stoff. Utbytte: 50mg

MS: APCI(-ve) 477 [M-H]

¹H NMR: δ (DMSO) 2.13 (m, 2H), 3.66 (octet, 4H), 3.92 (t, 5H), 4.49 (s, 2H), 4.99 (t, 2H), 6.65 (s, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.36 (m, 2H), 11.18 (s, 1H).

Mellomproduktene for denne forbindelse ble fremstilt som følger:

i) 4-Klor-2-[[[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-6-[(2-fenyl-1,3-dioksan-5-yl)tio]pyrimidin

Natrium metoksid (0.1ml of 25 – 30% metanol oppløsning) ble satt til en oppløsning av etyl *S*-(2-fenyl-1,3-dioksan-5-yl)etantioat (0.12g; fremstilt i henhold til prosedyren i *Chem. Pharm. Bull.*, **2000**, 48, (5), p694-707) i THF (2ml). Etter omrøring i 15 min ble produktet fra Eksempel 1, trinn ii) (0.12g) tilsatt. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 18 timer. Oppløsningsmidlet ble fordampet under redusert trykk og resten renses ved flash kromatografi over silikagel og eluert med Et₂O /*iso*-heksan (1:9) for å gi subtittelproduktet som et beigefarget fast stoff. Utbytte: 0.18g.

MS: APCI(+ve) 467/469 [M+H]

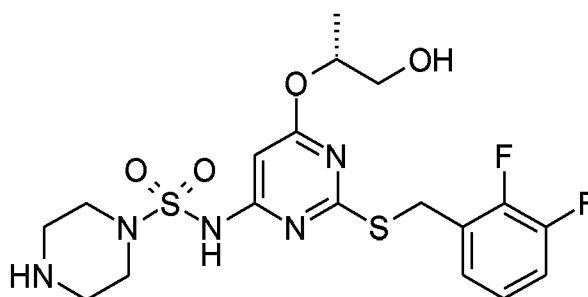
ii) *N*-[2-[[[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-6-[(2-fenyl-1,3-dioksan-5-yl)tio]pyrimidin-4-yl]azetidin-1-sulfonamid

Subtittelforbindelsen ble fremstilt rfra azetidin-1-sulfonamid (fremstilt i henhold til WO 04/011443, 0.11g) og 4-klor-2-[[[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-6-[(2-fenyl-1,3-dioksan-5-yl)tio]pyrimidin (produktet fra trinn i) (0.17g) i henhold til prosedyren som angitt i eksempel 1, trinn iv). Resten ble renses ved flash kromatografi over silikagel og eluert med EtOAc/*iso*-heksan (2:8) for å gi subtittelforbindelsen som en fargeløs olje. Utbytte: 0.11g

MS: APCI(+ve) 567 [M+H]

Eksempel 20

***N*-[2-[[[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-6-[(1*R*)-2-hydroksy-1-metyletoksy]-4-pyrimidinyl]-1-piperazinsulfonamid**



Til en oppløsning av 4-[[[2-[[[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-6-[(1*R*)-2-hydroksy-1-metyletoksy]-4-pyrimidinyl]amino]sulfonyl], 1,1-dimetyletylester-1-piperazinkarboksylysyre (produktet fra trinn ii) (0.23g) i DCM (3ml) ble det satt

trifluoreddiksyre (3ml. Reaksjonsblandingen ble så omrørt ved romtemperatur i 1 time. Oppløsningsmidlet ble fjernet og resten rensset ved revers fase HPLC ved bruk av en TFA (0.2%)/MeCN metode for å gi tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff. Utbytte: 77mg

5

MS: APCI(+ve) 476 [M+H⁺]

¹H NMR: δ (DMSO) 1.13 (d, 3H), 3.01-3.05 (m, 4H), 3.13-3.17 (m, 4H), 4.34-4.41 (m, 2H), 4.79 (s, 1H), 4.97-5.05 (m, 1H), 5.84 (s, 1H), 7.10-7.16 (m, 1H), 7.27-7.34 (m, 1H), 7.39-7.45 (m, 1H)

10

Mellomproduktene for denne forbindelse ble fremstilt som følger:

(i) 4-[[[2-[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-6-[(1*R*)-2-hydroksy-1-metyletoksy]-4-pyrimidinyl]amino]sulfonyl], 1,1-dimetyletylester-1-piperazinkarboksylysyre

15 En blanding av 4-(aminosulfonyl)-1,1-dimetyletylester-1-piperazinkarboksylysyre (produktet fra eksempel 15 trinn i) (0.40g), tris(dibenzylidenaceton)dipalladium (0) (50 mg), 2-dicykloheksylfosfino-2',4',6'-tri-*is*opropyl-1,1'-bifenyl (XPHOS) (50mg), cesium karbonat (1g) og (2*R*)- propansyre-2-[[6-klor-2-[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-4-pyrimidinyl]oksy]-, etylester (produktet fra eksempel 11 trinn i) (0.40g) i dioksan
20 (20ml) ble varmet opp til tilbakebøp i en mikrobølgeovn ved 100°C, 300W, åpen beholder med avkjøling i 20 min. Reaksjonsblandingen ble filtrert gjennom arbocel og så separert mellom EtOAc (200ml) og H₂O (200ml) og det vandig ble så ekstrahert videre med EtOAc (2x200ml). De kombinerte, organiske sjikt ble tørket (MgSO₄), filtrert og fordampet for å gi subtittelforbindelsen som en klar olje.

25 Utbytte: 0.93g.

MS: APCI(+ve) 618 [M+H⁺]

(ii), 4-[[[2-[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-6-[(1*R*)-2-hydroksy-1-metyletoksy]-4-pyrimidinyl]amino]sulfonyl]-, 1,1-dimetyletylester-1-piperazinkarboksylysyre

30 Til en oppløsning av 4-[[[2-[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-6-[(1*R*)-2-hydroksy-1-metyletoksy]-4-pyrimidinyl]amino]sulfonyl], 1,1-dimetyletylester-1-piperazinkarboksylysyre (produktet fra trinn i) (0.93g) i THF (20ml) ble det satt 2M LiBH₄ i THF (3.0ml). Reaksjonsblandingen ble så varmet opp i en mikrobølgeovn til
35 50°C, 300W, åpen beholder med avkjøling i 10 min. Reaksjonsblandingen ble så quenched med 2N HCl og de flyktige stoffer fordampet. Resten ble så separert mellom

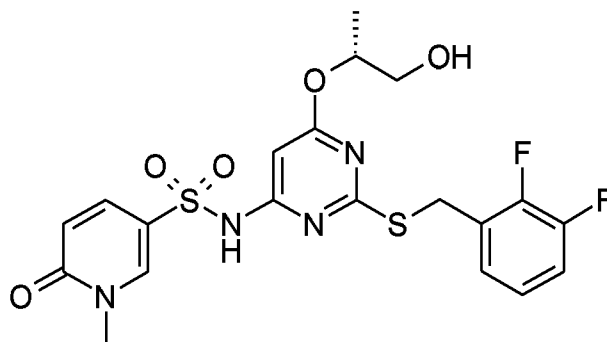
EtOAc (200ml) og H₂O (200ml), de vandige så ekstrahert ytterligere med EtOAc (2x200ml). De kombinerte, organiske sjikt ble tørket (MgSO₄), filtrert og fordampet og resten renset ved revers fase HPLC ved bruk av en TFA (0.2%)/MeCN metode for å gi tittelforbindelsen som en klar olje.

5 Utbytte: 0.23g.

MS: APCI(+ve) 576 [M+H⁺]

Eksempel 22

10 ***N*-[2-[[[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-6-[(1*R*)-2-hydroksey-1-metyletoksy]-4-pyrimidinyl]-1,6-dihydro-1-metyl-6-okso-3-pyridinsulfonamid**



15 Til en oppløsning av *N*-[2-[[[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-6-[(1*R*)-1-metyl-2-(trifenylnmetoksy)etoksy]-4-pyrimidinyl]-1,6-dihydro-1-metyl-6-okso-3-pyridinsulfonamid (produktet fra trinn ii) (0.16g) i MeOH (10ml) ble tilsatt *p*-toluensulfonsyre (50mg) og anisol (0.22g). Reaksjonen ble så omrørt ved romtemperatur i 18 timer. Reaksjonsblandingen ble fordelt mellom EtOAc (100ml) og
 20 H₂O (100ml). Det vandige sjikt ble så ekstrahert videre med EtOAc (2x100ml). De kombinerte, organiske sjikt ble tørket (MgSO₄), filtrert og fordampet. Resten ble renset ved revers fase HPLC ved bruk av TFA (0.2%)/MeCN for å gi et hvitt fast stoff.
 Utbytte: 9mg.

25 MS: APCI(+ve) 499 [M+H⁺]

¹H NMR: δ (CD₃OD) 1.12 (d, 3H), 3.47 (s, 3H), 3.50-3.53 (m, 2H), 4.30-4.33 (m, 2H), 5.08-5.19 (m, 1H), 5.95 (s, 1H), 6.45 (d, 1H), 6.93-7.11 (m, 2H), 7.14-7.21 (m, 1H), 7.69-7.74 (m, 1H), 8.39 (d, 1H)

30 Mellomproduktene for denne forbindelse ble fremstilt som følger:

i) [(1,6-dihydro-1-metyl-6-okso-3-pyridinyl)sulfonyl]-, 1,1-dimetyletylester karbaminsyre

Klorsulfonyl isocyanat (6ml) ble tilsatt dråpevis til en oppløsning av 2-metyl-2-propanol (6.5ml) i DCM (75ml) ved 0°C. Etter 5min ble 1-metyl-2(1*H*)-pyridinon (9ml) tilsatt dråpevis etterfulgt av *N,N*-diisopropyletylamin (14.5ml) også tilsatt dråpevis. Reaksjonsblandingen ble deretter gitt lov til å varmes opp til romtemperatur i løpet av 1 timer. H₂O (100ml) ble tilsatt til reaksjonsblandingen og det organiske sjikt ble separert. Det vandige ble deretter ytterligere ekstrahert med DCM (2x100ml). De kombinerte, organiske sjikt ble tørket (MgSO₄), filtrert og fordampet for å gi subtittelforbindelsen som en blekgul olje. Utbytte: 7g

¹H NMR: δ (CDCl₃) 1.45 (s, 9H), 3.62 (s, 3H), 6.60-6.64 (m, 1H), 7.69-7.74 (m, 1H), 8.21-8.24 (m, 1H)

ii) 4-pyridinsulfonamid-*N*-[2-[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-6-[(1*R*)-1-metyl-2-(trifenylmetoksy)etoksy]-4-pyrimidinyl]

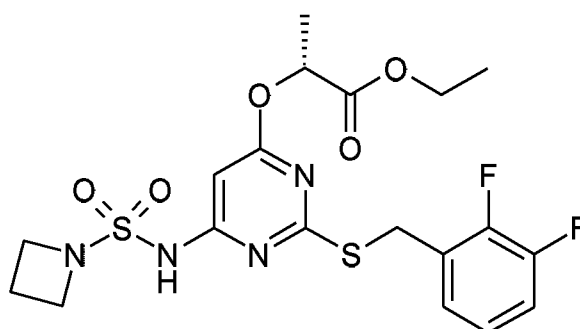
En blanding av [(1,6-dihydro-1-metyl-6-okso-3-pyridinyl)sulfonyl]-, 1,1-dimetyletylester karbami syre (produktet fra trinn i) (0.60g), tris(dibenzylidenacetone)dipalladium (0) (50 mg), 2-dicykloheksylfosfino-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-bifenyl (XPHOS) (50mg), cesium karbonat (1 g) og 4-klor-2-[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-6-[(1*R*)-1-metyl-2-(trifenylmetoksy)etoksy]-pyrimidin (produktet fra eksempel 13 trinn iii), 0.40g) i dioksan (20ml) ble varmet opp til tilbaketilbake i en mikrobølgeovn til 100°C, 300W, åpen beholder med avkjøling i 3 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med DCM, filtrert gjennom arbocel og filtratet fordampet. Resten ble rensset ved revers fase HPLC ved bruk av et TFA (0.2%)/MeCN system for å gi subtittelforbindelsen som et gult fast stoff. Utbytte: 0.12g.

MS: APCI(+ve) 741 [M+H⁺]

¹H NMR: δ (DMSO) 1.16-1.23 (m, 3H), 3.06 (d, 2H), 3.35 (s, 3H), 4.33-4.41 (m, 2H), 5.39-5.47 (m, 1H), 6.06 (s, 1H), 6.47 (d, 1H), 7.04-7.11 (m, 2H), 7.17-7.34 (m, 17H), 7.67-7.71 (m, 1H), 8.54-8.56 (m, 1H)

Eksempel 23

2-[[6-[(1-azetidiny)sulfonyl]amino]-2-[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-4-pyrimidinyl]oksy]-(2*R*)-propansyre etylester

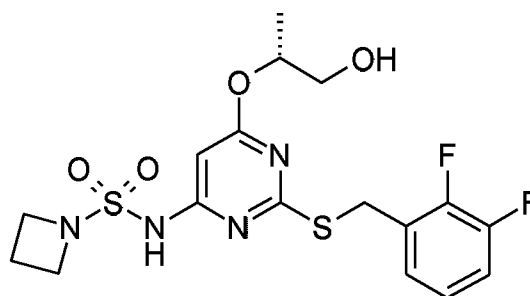


- Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til prosedyren som skissert i eksempel 1 trinn
 5 (iv) ved bruk av en blanding av azetidin-1-sulfonamid (fremstilt i henhold til WO 04/011443, (0.61g), tris(dibenzylidenacetone)dipalladium (0) (0.15g), 2-dicykloheksylfosfino-2',4',6'-tri-*isopropyl*-1,1'-bifenyl (XPHOS) (105mg), cesium karbonat (0.77g), 2-[[6-klor-2-[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-4-pyrimidinyl]oksy]-(2*R*)-propansyre etylester (produktet fra eksempel 11, trinn i) (0.61g) og dioksan (15ml).
 10 Rensingen skjedde ved kolonne kromatografi over silikagel ved bruk av MeOH/DCM (5:95) som elueringsmiddel, fulgt av revers fase HPLC (symmetry som stasjonær fase og TFA/acetonitril som den mobile fase) for å gi tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff. Utbytte: 46mg

- 15 MS: APCI(+ve) 489 [M+H⁺]
¹H NMR: δ (DMSO) 1.12 (t, 3H), 1.49 (d, 3H), 2.14 (kvintett, 2H), 3.92 (t, 4H), 4.05 - 4.16 (m, 2H), 4.42 (dd, 2H), 5.26 (q, 1H), 6.21 (s, 1H), 7.12 - 7.21 (m, 1H), 7.31 - 7.41 (m, 2H), 11.24 (s, 1H)

20 **Eksempel 24**

***N*-[2-[[2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-6-[(1*R*)-2-hydroksey-1-metyletoksy]-4-pyrimidinyl]- 1-azetidinsulfonamid**



Til en suspensjon av 2-[[6-[(1-azetidinylsulfonyl)amino]-2-[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-4-pyrimidinyl]oksy]-(2*R*)-propansyre etylester, (produktet fra eksempel 23) (0.40g) i THF (10ml) ble det dråpevis satt 2M litium borhydrid i THF
 5 (0.82ml) og blandingen ble omrørt ved omgivelsestemperatur i i 20 timer. Reaksjonsblanding ble avkjølt til 0°C og quenched med 1M vandig saltsyre. Den resulterende blanding ble ekstrahert med EtOAc (x2). De kombinerte, organiske sjikt ble vasket med 1M vandig saltsyre, så brine og så tørket (MgSO₄), filtrert og fordampet. Resten ble
 10 elueringsmiddel. Den resulterende olje ble triturert med DCM for å gi tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff. Utbytte: 0.25g

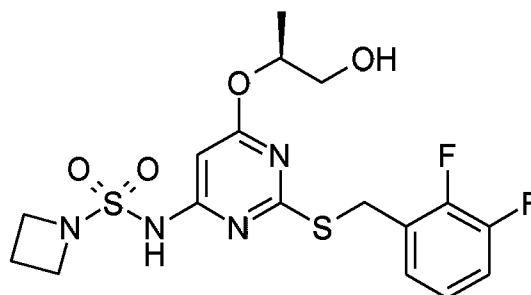
MS: APCI(-ve) 445 [M-H]

¹H NMR δ (CD₃OD) □ 1.15 (d, 3H), 2.11 (kvintett, 2H), 3.54 (d, 2H), 3.88 (t, 4H), 4.36
 15 (dd, 2H), 5.16 (dt, 1H), 6.12 (s, 1H), 6.93 - 7.12 (m, 2H), 7.22 - 7.31 (m, 1H)

Eksempel 25

***N*-[2-[[[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-6-[(1*S*)-2-hydroksey-1-metyletoksy]-4-pyrimidinyl]-1-azetidinulfonamid**

20



Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til prosedyren som angitt i eksempel 24 ved bruk av 2-[[6-[(1-azetidinylsulfonyl)amino]-2-[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-4-pyrimidinyl]oksy]-(2*S*)-propansyre, etylester, (produktet fra trinn ii) (0.28g), THF (8ml)
 25 og 2M litium borhydrid i THF (0.57ml). Rensingen skjedde ved kolonne kromatografi over silika ved bruk av EtOAc/*iso*heksan (2:3) som elueringsmiddel for å gi tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff. Utbytte: 0.15g

30 MS: APCI(-ve) 445 [M-H]

¹H NMR: δ (CD₃OD) 1.27 (d, 3H), 2.23 (kvintett, 2H), 3.66 (d, 2H), 4.00 (t, 4H), 4.48 (dd, 2H), 5.28 (q, 1H), 6.24 (s, 1H), 7.05 - 7.23 (m, 2H), 7.33 - 7.43 (m, 1H)

Mellomproduktene for denne forbindelse ble fremstilt som følger:

5

i) 2-[[6-klor-2-[[[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-4-pyrimidinyl]oksy]-(2*S*)-propansyre etylester

Subtittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til prosedyren som skissert i eksempel 1 trinn iii) ved bruk av 4,6-diklor-2-[(2, 3-difluorbenzyl)tio]pyrimidin (produkt fra eksempel 1 trinn ii) (0.77g), THF (15ml), 2-hydroksy-(2*S*)-propansyre etylester (0.40ml) og 60% natriumhydrid (0.14g) for å gi subtittelforbindelsen som en klar, fargeløs olje. Utbytte: 1g

MS: APCI(+ve) 389/391 [M+H⁺]
¹H NMR: δ (DMSO) 1.13 (t, 3H), 1.51 (d, 3H), 3.99 - 4.17 (m, 2H), 4.37 - 4.50 (m, 2H), 5.28 - 5.38 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.13 - 7.23 (m, 1H), 7.28 - 7.42 (m, 2H)

ii) 2-[[6-[(1-azetidinylsulfonyl)amino]-2-[[[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-4-pyrimidinyl]oksy]-(2*S*)- propansyre etylester

Subtittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til prosedyren som skissert i eksempel 1 trinn (iv) ved bruk av en blanding av azetidin-1-sulfonamid (fremstilt i henhold til WO 04/011443, 0.13g), tris(dibenzylidenacetone)dipalladium (0) (58mg), 2-dicykloheksylfosfino-2',4',6'-tri-*isopropyl*-1,1'-bifenyl (XPHOS) (42mg), cesium karbonat (0.31g), 2-[[6-klor-2-[[[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-4-pyrimidinyl]oksy]-(2*S*)-propansyre etylester (produkt fra trinn i) (0.25g) og dioksan (10ml). Rensingen skjedde ved kolonne kromatografi over silikagel ved bruk av EtOAc/*iso*heksan (3:7) som elueringsmiddel for å gi subtittelforbindelsen som en klar, fargeløs olje. Utbytte: 0.28g

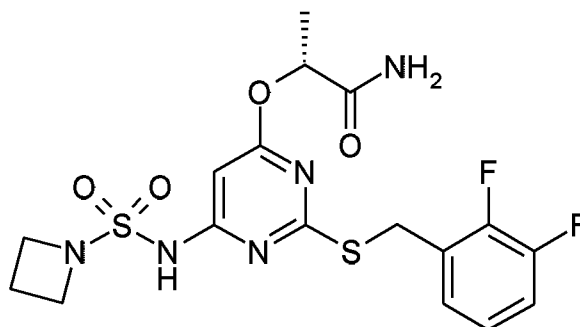
MS: APCI(+ve) 489 [M+H⁺]

30

Eksempel 26

2-[[6-[(1-azetidinylsulfonyl)amino]-2-[[[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-4-pyrimidinyl]oksy]-(2*R*)- propanamid

60



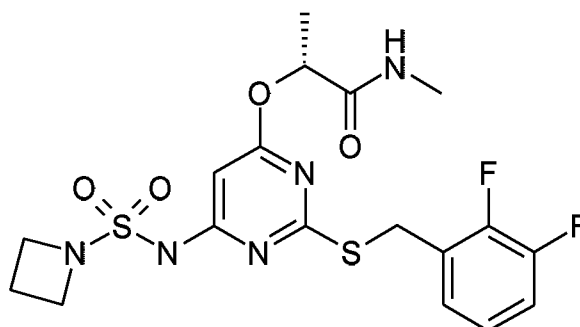
Til en oppløsning av 2-[[6-klor-2-[[[(2,3-difluorofenyl)metyl]tio]-4-pyrimidinyl]oksy]-(2R)-propansyre etylester (produktet fra eksempel 23) (103mg) i metanol (8ml) ble det boblet ammoniakk-gass ved 0°C. Den resulterende blanding ble omrørt i et forseglet rør ved omgivelsestemperatur i 48 timer. Oppløsningsmidlet ble fordampet under redusert trykk og det resulterende faststoff triturerert med eter for å gi tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff. Utbytte: 88mg

MS: APCI(+ve) 460 [M+H⁺]

¹H NMR: δ (DMSO) 1.43 (d, 3H), 2.13 (kvintett, 2H), 3.91 (t, 4H), 4.45 (dd, 2H), 5.21 (q, 1H), 6.23 (s, 1H), 7.13 - 7.20 (m, 2H), 7.31 - 7.43 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 11.17 (s, 1H)

Eksempel 27

2-[[6-[(1-azetidinylsulfonyl)amino]-2-[[[(2,3-difluorofenyl)metyl]tio]-4-pyrimidinyl]oksy]-N-metyl-(2R)-propanamid



20

Til en oppløsning av 2-[[6-klor-2-[[[(2,3-difluorofenyl)metyl]tio]-4-pyrimidinyl]oksy]-(2R)-propansyre etylester (produktet fra eksempel 23) (100mg) i etanol (1.5ml) ble det satt 8M metylamin i etanol. Den resulterende blanding ble omrørt i et forseglet rør ved omgivelsestemperatur i 16 timer. Oppløsningsmidlet ble fordampet under redusert

trykk. Rensing skjedde ved revers fase HPLC (symmetry som stasjonær fase og TFA/acetonitril som mobil fase) for å gi tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff.

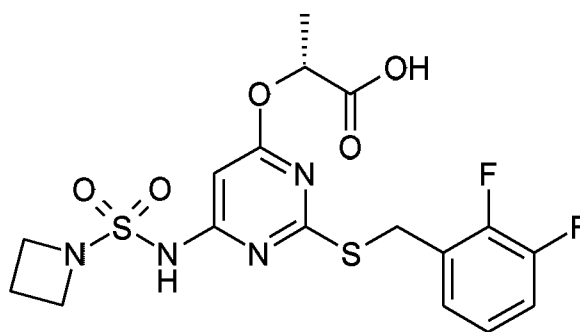
Utbytte: 60mg

5 MS: APCI(+ve) 474 [M+H⁺]

¹H NMR: δ (DMSO) 1.41 (d, 3H), 2.14 (kvintett, 2H), 2.57 (d, 3H), 3.92 (t, 4H), 4.43 (dd, 2H), 5.26 (q, 1H), 6.23 (s, 1H), 7.12 - 7.21 (m, 1H), 7.30 - 7.41 (m, 2H), 8.00 - 8.07 (m, 1H), 11.18 (s, 1H)

10 **Eksempel 28**

2-[[6-[(1-azetidinylsulfonyl)amino]-2-[[[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-4-pyrimidinyl]oksy]-(2R)- propansyre



15

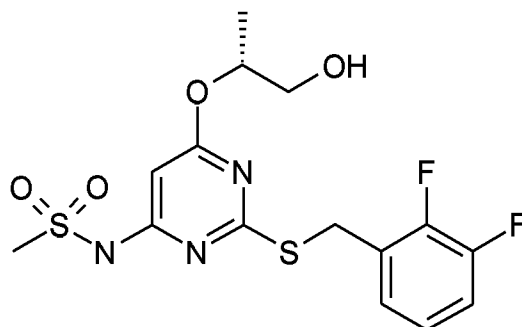
Til en oppløsning av 2-[[6-klor-2-[[[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-4-pyrimidinyl]oksy]-(2R)-propansyre etylester (produktet fra eksempel 23) (0.24g) i metanol (1ml) ble det satt 1M vandig natrium hydroksid (1ml). Den resulterende blanding ble omrørt ved omgivelsestemperatur i 16 timer. Reaksjonsblandingen ble surgjort ved bruk av 2M vandig HCl, og så ekstrahert med EtOAc (x2). De kombinerte, organiske væsker ble vasket med brine og så tørket (MgSO₄), filtrert og fordampet. Den resulterende olje ble triturerert med DCM/*iso*-heksan for å gi tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff. Utbytte: 0.20g

25 MS: APCI(-ve) 459 [M-H⁻]

¹H NMR: δ (DMSO) 1.49 (d, 3H), 2.13 (kvintett, 2H), 3.91 (t, 4H), 4.43 (dd, 2H), 5.23 (q, 1H), 6.19 (s, 1H), 7.12 - 7.21 (m, 1H), 7.30 - 7.42 (m, 2H)

Eksempel 29

***N*-[2-[[[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-6-[(1*R*)-2-hydrokso-1-metyletoksy]-4-pyrimidinyl]-metansulfonamid**



5

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til prosedyren som skissert i eksempel 24 ved bruk av en blanding av 2-[[2-[[[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-6-[(metylsulfonyl)amino]-4-pyrimidinyl]oksy]-(2*R*)-propansyre etylester, (produktet fra trinn i) (0.28g), THF (8ml) og 2M litium borhydrid i THF (1.3ml). Rensing ved revers fase HPLC (symmetry som stasjonær fase og TFA/acetonitril som mobil fase). Den resulterende olje ble trituret med toluen, DCM, så eter/*iso*-heksan for å gi tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff. Utbytte: 0.18g

MS: APCI(-ve) 440 [M-H]

¹H NMR: δ (DMSO) 1.17 (d, 3H), 3.29 (s, 3H), 3.47 - 3.50 (m, 3H), 4.47 (dd, 2H), 5.09 - 5.18 (m, 1H), 5.99 (s, 1H), 7.13 - 7.21 (m, 1H), 7.29 - 7.43 (m, 2H), 11.14 (s, 1H)

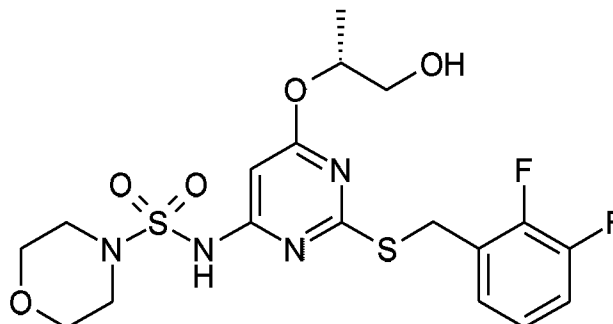
Mellomproduktet for denne forbindelse ble fremstilt som følger:

i) 2-[[2-[[[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-6-[(metylsulfonyl)amino]-4-pyrimidinyl]oksy]-(2*R*)-propansyre etylester

Subtittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til prosedyren som skissert i eksempel 1 trinn iv) ved bruk av en blanding av metansulfonamid (93mg), tris(dibenzylidenacetone)-dipalladium (0) (71 mg), 2-dicykloheksylfosfino-2',4',6'-tri-*iso*propyl-1,1'-bifenyl (XPHOS) (52mg), cesium karbonat (0.38g), 2-[[6-klor-2-[[[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-4-pyrimidinyl]oksy]-(2*R*)-propansyre etylester (produktet fra eksempel 23 trinn i) (0.30g) og dioksan (10ml). Rensing skjedde ved kolonne kromatografi over silika ved bruk av EtOAc/*iso*heksan (1:1) som elueringsmiddel for å gi subtittelforbindelsen som en olje. Utbytte: 0.28g

MS: APCI(+ve)448 [M+H⁺]

30

Eksempel 30***N*-[2-[[[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-6-[(1*R*)-2-hydroksey-1-metyletoksy]-4-pyrimidinyl]-4-morfolinsulfonamid**

5

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til prosedyren som skissert i eksempel 24 ved bruk av en blanding av 2-[[2-[[[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-6-[(4-morfolinylsulfonyl)amino]-4-pyrimidinyl]oksy]-(2*R*)-propansyre etylester, (produktet fra trinn i) (0.34g), THF (8ml) og 2M litium borhydrid i THF (1ml). Rensing ved revers fase HPLC (symmetry som stasjonær fase og ammonium acetat/acetonitril som mobil fase) for å gi tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff. Utbytte: 0.25g

MS: APCI(-ve) 475 [M-H]

¹H NMR: δ (DMSO) 1.16 (d, 3H), 3.11 (s, 4H), 3.42 - 3.53 (m, 2H), 3.59 (t, 4H), 4.43 (dd, 2H), 4.84 (t, 1H), 5.10 (q, 1H), 5.98 (s, 1H), 7.12 - 7.19 (m, 1H), 7.29 - 7.37 (m, 1H), 7.39 - 7.45 (m, 1H)

Mellomproduktet for denne forbindelse ble fremstilt som følger:

20

i) 2-[[2-[[[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-6-[(4-morfolinylsulfonyl)amino]-4-pyrimidinyl]oksy]-(2*R*)-propansyre etylester

Subtittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til prosedyren som skissert i eksempel 1 trinn iv) ved bruk av en blanding av 4-morfolinsulfonamid (fremstilt i henhold til WO 04/011443, 0.19g), tris(dibenzylidenacetone)dipalladium (0) (71 mg), 2-dicykloheksylfosfino-2',4',6'-tri-*is*opropyl-1,1'-bifenyl (XPHOS) (52mg), cesium karbonat (0.38g), 2-[[6-klor-2-[[[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-4-pyrimidinyl]oksy]-(2*R*)-propansyre etylester (produktet fra eksempel 23 trinn i) (0.30g) og dioksan (10ml). Rensingen skjedde ved kolonne kromatografi over silikagel ved bruk av

25

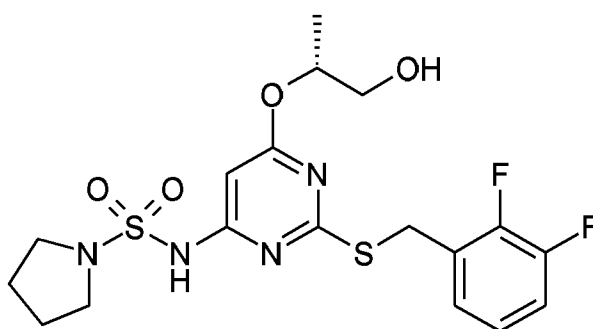
EtOAc/*iso*heksan (1:1) som elueringsmiddel for å gi subtittelforbindelsen som en olje.
Utbytte: 0.34g

MS: APCI(+ve) 519 [M+H⁺]

5

Eksempel 31

***N*-[2-[[[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-6-[(1*R*)-2-hydroksey-1-metyletoksy]-4-pyrimidinyl]-1-pyrrolidinsulfonamid**



10

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til prosedyren som angitt i eksempel 24 ved bruk av en blanding av 2-[[2-[[[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-6-[(1-pyrrolidinylsulfonyl)-amino]-4-pyrimidinyl]oksy]-(2*R*)-propansyre etylester, (produktet fra trinn i) (0.38g),
15 THF (8ml) og 2M litium borhydrid i THF (1.3ml). Rensing ved revers fase HPLC (symmetry som stasjonær fase og TFA/acetonitril som mobil fase). Den resulterende oljen ble triturerert med metanol, toluen, DCM og så eter/*iso*-heksan for å gi tittel-forbindelsen som et hvitt fast stoff. Utbytte: 0.15g

20 MS: APCI(-ve) 459 [M-H⁻]

¹H NMR: δ (DMSO) 1.16 (d, 3H), 1.75 - 1.82 (m, 4H), 3.27 - 3.38 (m, 4H), 3.44 - 3.51 (m, 2H), 4.45 (dd, 2H), 5.10 - 5.18 (m, 1H), 5.97 (s, 1H), 7.13 - 7.20 (m, 1H), 7.29 - 7.42 (m, 2H), 10.91 (s, 1H)

25 Mellomproduktet for denne forbindelse ble fremstilt som følger:

i) 2-[[2-[[[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-6-[(1-pyrrolidinylsulfonyl)amino]-4-pyrimidinyl]oksy]-(2*R*)-propansyre etylester

Subtittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til prosedyren som angitt i eksempel 1, trinn
30 iv) ved bruk av en blanding av 1-pyrrolidinsulfonamid (fremstilt i henhold til WO

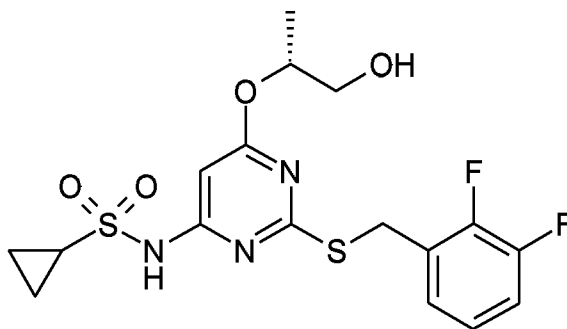
04/011443, 0.19g), tris(dibenzylidenacetone)dipalladium (0) (71 mg), 2-dicykloheksylfosfino-2',4',6'-tri-*isopropyl*-1,1'-bifenyl (XPHOS) (52mg), cesium karbonat (0.38g), 2-[[6-klor-2-[[[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-4-pyrimidinyl]oksy]-(2*R*)-propansyre etylester (produktet fra eksempel 23 trinn i) (0.30g) og dioksan (10ml).

- 5 Rensingen skjedde ved kolonne kromatografi over silikagel ved bruk av EtOAc/*iso*heksan (1:1) som elueringsmiddel for å gi subtittelforbindelsen som en olje. Utbytte: 0.38g

MS: APCI(+ve) 475 [M+H⁺]

10 **Eksempel 32**

***N*-[2-[[[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-6-[(1*R*)-2-hydroksey-1-metyletoksy]-4-pyrimidinyl]-cyklopropansulfonamid**



15

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til prosedyren som skissert i eksempel 24 ved bruk av 2-[[6-[(cyklopropylsufonyl)amino]-2-[[[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-4-pyrimidinyl]oksy]-(2*R*)-propansyre etylester, (produktet fra trinn i) (0.30g), THF (8ml) og 2M litium borhydrid i THF (2ml). Rensing ved revers fase HPLC (symmetry som stasjonær fase og TFA /acetonitril som mobil fase). Den resulterende oljen ble trituret med metanol, toluen, DCM og så eter/*iso*-heksan for å gi tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff. Utbytte: 0.20g

20

MS: APCI(-ve) 430 [M-H⁻]

25

¹H NMR: δ (DMSO) 1.00 - 1.10 (m, 4H), 1.17 (d, 3H), 2.93 - 3.04 (m, 1H), 3.47 - 3.50 (m, 2H), 4.47 (s, 2H), 5.08 - 5.20 (m, 1H), 6.06 (s, 1H), 7.11 - 7.21 (m, 1H), 7.28 - 7.45 (m, 2H), 11.10 (s, 1H)

Mellomproduktet for denne forbindelse ble fremstilt som følger:

30

i) 2-[[6-[(cyklopropylsulfonyl)amino]-2-[[[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-4-pyrimidinyl]oksy]-(2*R*)-propansyre etylester

Subtittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til prosedyren som skissert i eksempel 1, trinn iv) ved bruk av en blanding av cyklopropansulfonamid (fremstilt i henhold til WO 2003/099274, 0.14g), tris(dibenzylidenacetone)dipalladium (0) (71 mg), 2-dicykloheksylfosfino-2',4',6'-tri-*isopropyl*-1,1'-bifenyl (XPHOS) (52mg), cesium karbonat (0.38g), 2-[[6-klor-2-[[[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-4-pyrimidinyl]oksy]-(2*R*)-propansyre etylester (produktet fra eksempel 23 trinn i) (0.30g) og dioksan (10ml).

Rensingen skjedde ved kolonne kromatografi over silikagel ved bruk av

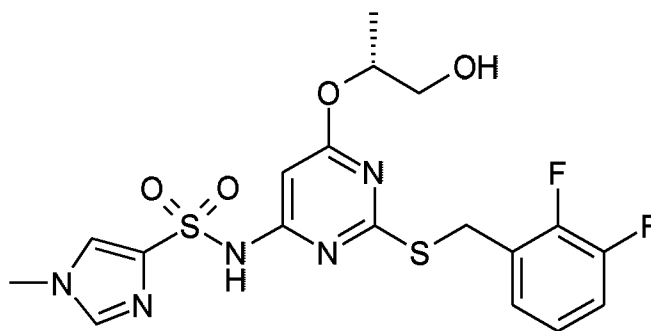
EtOAc/*iso*heksan (1:1) som elueringsmiddel for å gi subtittelforbindelsen som en olje.

Utbytte: 0.30g

MS: APCI(+ve) 503 [M+H⁺]

Eksempel 33

***N*-[2-[[[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-6-[(1*R*)-2-hydroksey-1-metyletoksy]-4-pyrimidinyl]-1-metyl-1*H*-imidazol-4-sulfonamid**



Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til prosedyren som skissert i eksempel 24 ved bruk av 2-[[2-[[[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-6-[[[(1-metyl-1*H*-imidazol-4-yl)sulfonyl]amino]-4-pyrimidinyl]oksy]-(2*R*)-propansyre etylester (produktet fra trinn i) (0.28g), THF (8ml) og 2M litium borhydrid i THF (0.81ml). Rensing ved revers fase HPLC (symmetry som stasjonær fase og TFA/acetonitril som mobil fase). Den resulterende oljen ble trituret med toluen, metanol og så eter/*iso*-heksan for å gi tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff. Utbytte: 0.12g

MS: APCI(-ve) 470 [M-H]

^1H NMR: δ (DMSO) 1.14 (d, 3H), 3.46 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 4.39 (t, 2H), 5.01 - 5.14 (m, 1H), 6.17 (s, 1H), 7.09 - 7.19 (m, 1H), 7.27 - 7.42 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 11.55 (s, 1H)

- 5 Mellomproduktet for denne forbindelse ble fremstilt som følger:

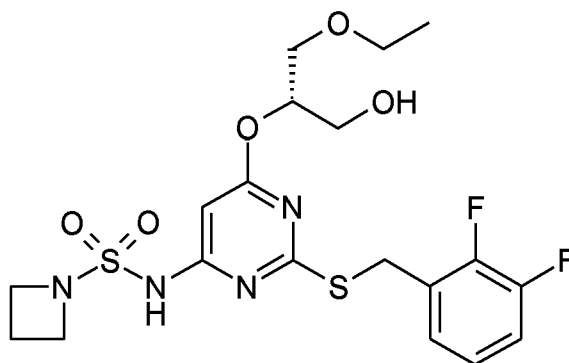
i) 2-[[2-[[[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-6-[[[(1-metyl-1*H*-imidazol-4-yl)sulfonyl]amino]-4-pyrimidinyl]oksy]- (2*R*)-propansyre etylester

- Subtittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til prosedyren som angitt i eksempel 1, trinn
 10 iv) ved bruk av en blanding av 1-metyl-1*H*-imidazol-4-sulfonamid (0.19g),
 tris(dibenzylidenacetone)dipalladium (0) (71 mg), 2-dicykloheksylfosfino-2',4',6'-tri-
isopropyl-1,1'-bifenyl (XPHOS) (52mg), cesium karbonat (0.38g), 2-[[6-klor-2-[[[(2,3-
 difluorfenyl)metyl]tio]-4-pyrimidinyl]oksy]- (2*R*)-propansyre etylester (produktet fra
 eksempel 23 trinn i) (0.30g) og dioksan (10ml). Rensingen skjedde ved kolonne
 15 kromatografi over silikagel ved bruk av EtOAc/*iso*heksan (1:1) som elueringsmiddel for
 å gi subtittelforbindelsen som en olje. Utbytte: 0.28g

MS: APCI(+ve) 514 $[\text{M}+\text{H}^+]$

20 **Eksempel 34**

***N*-[2-[[[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-6-[(1*S*)-2-etoksy-1-(hydroksymetyl)etoksy]-4-pyrimidinyl]-1-azetidinsulfonamid**



25

Til en oppløsning av *N*-[2-[[[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-6-[(1*R*)-2-[[[(1,1-dimetyletyl)dimetylsilyl]oksy]-1-(etoksymetyl)etoksy]-4-pyrimidinyl]-1-azetidinsulfonamid, (produktet fra trinn v) (0.79g) i THF (10ml) ble det satt en 1M oppløsning av tetrabutylammoniumfluorid i THF (2.4ml) under omrøring, ved

omgivelsestemperatur, i løpet av 72 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med H₂O og ekstrahert med EtOAc (x2). Det organiske sjikt ble vasket med H₂O og så brine og tørket (MgSO₄), filtrert og fordampet. Den resulterende olje ble rensert ved revers fase HPLC (symmetry som stasjonær fase og TFA/acetonitril som mobil fase) og så trituret med DCM fulgt av eter/*iso*-heksan for å gi tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff.
Utbytte: 0.28g

MS: APCI(-ve) 489 [M-H]⁺

¹H NMR: δ (DMSO) 1.06 (t, 3H), 2.13 (kvintett, 2H), 3.36 - 3.46 (m, 2H), 3.54 - 3.59 (m, 4H), 3.91 (t, 4H), 4.46 (dd, 2H), 4.88 (t, 1H), 5.25 (kvintett, 1H), 6.12 (s, 1H), 7.12 - 7.19 (m, 1H), 7.30 - 7.38 (m, 1H), 7.40 - 7.45 (m, 1H), 11.14 (s, 1H)

Mellomproduktene for denne forbindelse ble fremstilt som følger:

i) (4*R*)- 4-(etoksymetyl)-2,2-dimetyl-1,3-dioksolan

Til en oppløsning av 2,2-dimetyl-1, 3-dioksolan-4-metanol (1.5g), i dimetylfomylamid (30ml), 60% natrium hydrid (0.50g) ble porsjonsvis tilsatt ved 0°C og det hele så varmet opp til romtemperatur. Iodetan (3.5ml) ble satt til blandingen ved 0°C og så omrørt i 16 timer ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble filtrert og filtratet fortynnet med H₂O og ekstrahert med EtOAc. Det organiske sjikt ble vasket med H₂O (x2) og så brine og tørket (MgSO₄), filtrert og fordampet. Rensingen skjedde ved kolonne kromatografi over silikagel ved bruk av EtOAc/Et₂O (1:1) som elueringsmiddel for å gi subtittelforbindelsen som en klar, fargeløs olje. Utbytte: 1g

¹H NMR: δ (DMSO) 1.10 (t, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 3.32 - 3.50 (m, 4H), 3.54 - 3.62 (m, 1H), 3.93 - 4.01 (m, 1H), 4.11 - 4.20 (m, 1H)

ii) (2*S*)-3-etoksy-1,2-propandiol

En oppløsning av (4*R*)- 4-(etoksymetyl)-2,2-dimetyl-1,3-dioksolan (produktet fra trinn i) (1g) i 80% iseddiksyre (30ml) ble omrørt ved omgivelsestemperatur i 48 timer. Oppløsningsmidlet ble fordampet, azeotropert med metanol, etanol og toluen og så gjenoppløst i DCM, tørket (MgSO₄), filtrert og fordampet for å gi subtittelforbindelsen som en gul olje. Utbytte: 0.55g.

¹H NMR: δ (DMSO) 1.10 (t, 3H), 3.22 - 3.44 (m, 6H), 3.54 (kvintett, 1H), 4.45 (t, 1H), 4.58 (d, 1H)

iii) (2*R*)- 1-[[[(1,1-dimetyletyl)dimetylsilyl]oksy]-3-etoksy-2-propanol

Til en oppløsning av (2*S*)-3-etoksy-1,2-propandiol (produktet fra trinn ii) (0.50g) i DCM (30ml) ble tilsatt tert-butyldimetylsilyl klorid (0.88g), trietylamin (0.43ml) og 4-
 5 (dimetylamino)pyridin (31mg) ved 0°C. Oppløsningen ble så varmet opp til omgivelsestemperatur og omrørt i 16 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med H₂O og ekstrahert med EtOAc. Det organiske sjikt ble vasket med brine og fordampet. Rensingen skjedde ved kolonne kromatografi over silikagel ved bruk av EtOAc/*iso*heksan (2:8) som elueringsmiddel for å gi subtittelforbindelsen som en olje.
 10 Utbytte: 0.69g

¹H NMR: δ (DMSO) 0.07 (s, 6H), 0.90 (s, 9H), 1.14 (t, 3H), 3.28 - 3.65 (m, 7H), 4.70 (d, 1H)

15 iv) 4-klor-2-[[[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-6-[(1*R*)-2-[[[(1,1-dimetyletyl)dimetylsilyl]oksy]-1-(etoksymetyl)etoksy]-pyrimidin

Subtittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til prosedyren som skissert i eksempel 1 trinn iv) ved bruk av 4,6-diklor-2-[(2, 3-difluorbenzyl)tio]pyrimidin (produktet fra eksempel 1 trinn ii) (0.43g), (2*R*)-1-[[[(1,1-dimetyletyl)dimetylsilyl]oksy]-3-etoksy-2-
 20 propanol (produktet fra trinn iii) (0.47g), THF (20ml) og 60% natrium hydrid (67mg), for å gi subtittelforbindelsen som en fargeløs olje. Utbytte: 0.7g

MS: APCI(+ve) 505/507 [M+H⁺]

¹H NMR: δ (DMSO) 0.03 (s, 6H), 0.80 (s, 9H), 1.09 (t, 3H), 3.39 - 3.50 (m, 2H), 3.60
 25 (d, 2H), 3.75 - 3.81 (m, 2H), 4.49 (s, 2H), 5.35 - 5.44 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.14 - 7.23 (m, 1H), 7.32 - 7.43 (m, 2H)

30 v) *N*-[2-[[[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-6-[(1*R*)-2-[[[(1,1-dimetyletyl)dimetylsilyl]oksy]-1-(etoksymetyl)etoksy]-4-pyrimidinyl]-1-azetidinsulfonamid

Subtittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til prosedyren som skissert i eksempel 1 trinn (iv) ved bruk av en blanding av azetidin-1-sulfonamid (fremstilt i henhold til WO 04/011443, 0.29g), tris(dibenzylidenaceton)dipalladium (0) (0.13g), 2-
 dicykloheksylfosfino-2',4',6'-tri-*iso*propyl-1,1'-bifenyl (XPHOS) (93mg), cesium
 35 karbonat (0.68g), 4-klor-2-[[[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-6-[(1*R*)-2-[[[(1,1-dimetyletyl)dimetylsilyl]oksy]-1-(etoksymetyl)etoksy]-pyrimidin (produktet fra trinn

iv) (0.70g) og dioksan (15ml). Rensingen skjedde ved kolonne kromatografi over silikagel ved bruk av EtOAc/*iso*heksan (3:7) 70:30 som elueringsmiddel, for å gi tittel-forbindelsen som et hvitt fast stoff. Utbytte: 0.22g

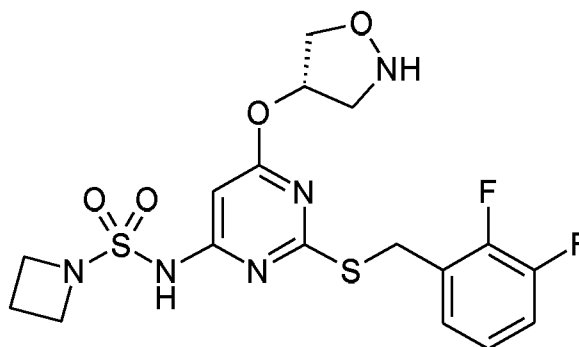
5 MS: APCI(+ve) 605 [M+H⁺]

¹H NMR: δ (DMSO) 0.02 (s, 6H), 0.84 (s, 9H), 1.04 - 1.11 (m, 3H), 2.08 - 2.18 (m, 2H), 3.53 - 3.59 (m, 2H), 3.72 - 3.77 (m, 2H), 3.86 - 3.94 (m, 4H), 3.99 - 4.07 (m, 2H), 4.49 (s, 2H), 5.34 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 7.10 - 7.20 (m, 1H), 7.29 - 7.45 (m, 2H), 11.17 (s, 1H)

Eksempel 41

N-[2-[[[(2,3-Difluorfenyl)metyl]tio]-6-[(S)-isoksazolidin-4-yl]oksy]pyrimidin-4-yl]azetidin-1-sulfonamid

5



1,1-dimetyletyl (S)-4-[6-(azetidin-1-sulfonylamino)-2-[[[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio]pyrimidin-4-yloksy]isoksazolidin-2-karboksylat (produktet fra trinn ii) (0.14g) og trifluoreddiksyre (1ml) i diklormetan (2ml) ble omrørt ved romtemperatur i 30min. Oppløsningsmidlet ble fordampet under redusert trykk og resten azeotropert med toluen (3x). Resten ble renset ved revers fase HPLC og eluert med acetonitril / 0.1% vandig ammonium acetat blandinger for å gi tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff. Utbytte: 80mg.

15

MS: APCI(+ve) 458 [M+H]

¹H NMR: δ (DMSO) 7.37 (m, 2H), 7.18 (m, 1H), 6.16 (s, 1H), 5.65 (bm, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.91-3.81 (bs+t, 6H), 3.01 (bs, 1H), 2.13 (m, 2H).

20 Mellomproduktene for denne forbindelse ble fremstilt som følger:

i) 1,1-Dimetyletyl (S)-4-[6-klor-2-[[[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio]pyrimidin-4-yloksy]-isoksazolidin-2-karboksylat.

Til en omrørt oppløsning av 4,6-diklor-2-[(2,3-difluorbenzyl)tio]pyrimidin (produktet fra eksempel 1, trinn ii) (0.25g) og 1,1-dimetyletyl (S)-4-hydroksyisoksazolidin-2-karboksylat (0.16g) i tørr THF (5ml) ble det satt 60% natrium hydrid (0.034g) i løpet av 5 min. Reaksjonsblandingen ble omrørt og varmet opp til 60°C i 7 dager, H₂O ble tilsatt og oppløsningsmidlene delvis fordampet. Resten ble ekstrahert med EtOAc som ble vasket med H₂O, tørket (MgSO₄) og oppløsningsmidlet fordampet under redusert trykk.

Resten ble renset ved flash kromatografi over silikagel og eluert med Et₂O /*iso*-heksan (1:9) for å gi subtittelforbindelsen som en gummi. Utbytte: 0.15g.

MS: APCI(+ve) 460/462 [M+H]

5

ii) 1,1-Dimetyletyl (S)-4-[6-(azetidin-1-sulfonylamino)-2-[[2,3-difluorfenyl)metyl]tio]pyrimidin-4-yloksy]isoksazolidine-2-karboksylat.

Subtittelforbindelsen ble fremstilt fra azetidin-1-sulfonamid (fremstilt i henhold til WO 04/011443, 0.22g) og 1,1-dimetyletyl (S)-4-[6-klor-2-[[2,3-difluorfenyl)metyl]tio]pyrimidin-4-yloksy]-isoksazolidin-2-karboksylat (produktet fra trinn i) (0.13g) i henhold til prosedyren som angitt i eksempel 1, trinn iv). Det urene materialet ble renset ved kolonne kromatografi ved bruk av EtOAc/*iso*heksan (2:8) som elueringsmiddel. Utbytte: 0.14g

10

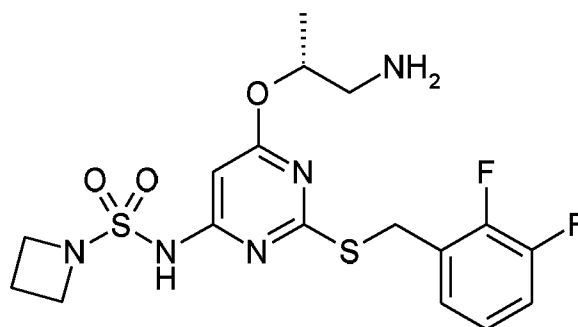
15

MS: APCI(-ve) 558 [M-H]

Eksempel 42

N-[6-((R)-2-amino-1-metyletoksy)-2-[[2,3-Difluorfenyl)metyl]tio]pyrimidin-4-yl]azetidin-1-sulfonamid

20



Tittelforbindelsen ble fremstilt fra 1,1-dimetyletyl [(R)-2-[6-azetidin-1-sulfonyl amino)-2-[[2,3-difluorfenyl)metyl]tio]pyrimidin-4-yloksy]propyl} karbamat (0.26g) (produktet fra trinn ii) i henhold til prosedyren som angitt i eksempel 41. Det urene materialet ble renset ved kolonne kromatografi ved bruk av EtOAc/*iso*heksan (2:8) som elueringsmiddel. Utbytte: 0.11g

25

MS: APCI(+ve) 446 [M+H]

¹H NMR: δ (DMSO) 1.19 (d, 3H), 1.97 (m, 2H), 2.99 (m, 2H), 3.58 (t, 4H), 4.38 (q, 2H), 5.15 (s, 1H), 5.97 (s, 1H), 7.12 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.43 (t, 1H), 7.49 (br s, 3H).

Mellomproduktene for denne forbindelse ble fremstilt som følger:

5

i) 1,1-Dimetyletyl [(R)-2-[6-klor-2-[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio]pyrimidin-4-yloksy]propyl]karbamat

Subtittelforbindelsen ble fremstilt fra 1,1-dimetyletyl ((R)-2-hydroksypropyl) karbamat (0.15g) og 4,6-Diklor-2-[(2,3-difluorbenzyl)tio]pyrimidin (produktet fra eksempel 1, trinn ii) (0.25g) i henhold til prosedyren som angitt i eksempel 41, trinn i) under oppvarming til 45°C i 18 timer. Det urene materialet ble rensset ved kolonne kromatografi ved bruk av EtOAc/*iso*heksan (2:8) som elueringsmiddel. Utbytte: 0.23g.

15

ii) 1,1-Dimetyletyl [(R)-2-[6-azetidin-1-sulfonylamino)-2-[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio]pyrimidin-4-yloksy]propyl]karbamat

Subtittelforbindelsen ble fremstilt fra azetidin-1-sulfonamid (fremstilt i henhold til WO 2004/011443, 0.11g) og 1,1-dimetyletyl [(R)-2-[6-klor-2-[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio]pyrimidin-4-yloksy]propyl]karbamat (produktet fra trinn i) (0.2g) i henhold til prosedyren som angitt i eksempel 1, trinn iv). Det urene materialet ble rensset ved kolonne kromatografi ved bruk av EtOAc/*iso*heksan (2:8) som elueringsmiddel. Utbytte: 0.14g

25

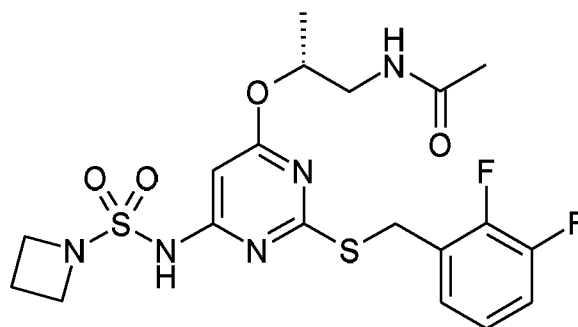
MS: APCI(-ve) 544 [M-H]

Eksempel 43

N-[(R)-2-[6-[azetidin-1-sulfonylamino)-2-[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio] pyrimidin-4-yloksy]propyl]acetamid

30

75



Til en suspensjon av N-[6-((R)-2-amino-1-metyletoksy)-2-[[2,3-
difluorfenyl)metyl]tio]pyrimidin-4-yl]azetidin-1-sulfonamid (tittelproduktet fra
5 eksempel 42) (0.05g) i diklormetan (10ml) ble det satt pyridin (0.02ml), fulgt av
eddiksyreanhydrid (0.02ml). Blandingen ble omrørt over natten ved romtemperatur.
Pyridin (0.02ml) og eddiksyreanhydrid (0.02ml) ble tilsatt og reaksjonsblandingen
omrørt i ytterligere 2 timer. Pyridin (1.0ml) og eddiksyreanhydrid (0.50ml) ble tilsatt
og reaksjonsblandingen omrørt i ytterligere 2 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet
10 med diklormetan, vasket med vandig sitronsyre, H₂O, tørket (MgSO₄), filtrert og
oppløsningsmidlet fordampet under redusert trykk. Resten ble rensset ved flash kolonne
kromatografi over silikagel ved bruk av 40% EtOAc i *iso*heksan som elueringsmiddel.
Det isolerte produkt ble rensset ytterligere ved revers fase HPLC og eluert med
acetonitril / vandig 0.1% ammonium acetat for å gi tittelforbindelsen som et hvitt fast
15 stoff. Utbytte: 55mg.

MS: APCI(-ve) 486 [M-H]

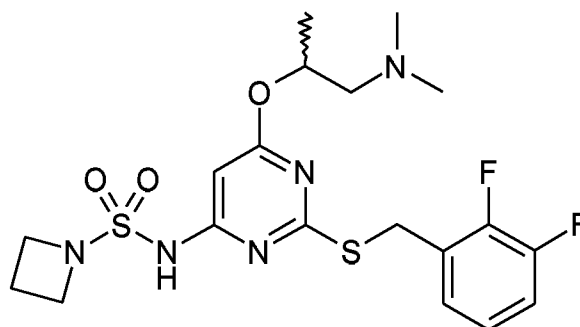
¹H NMR: δ (DMSO) 1.11 (d, 3H), 1.80 (s, 3H), 1.96 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 3.55 (t,
4H), 4.34 (q, 2H), 5.02 (m, 1H), 5.88 (s, 1H), 7.12 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.41 (t, 1H),
20 7.99 (t, 1H).

Eksempel 44

**N-[2-[[2,3-Difluorfenyl)metyl]tio]-6-[(R,S)-2-dimetylamino-1-metyletoksy]
pyrimidin-4-yl]azetidin-1-sulfonamid**

25

76



Tittelforbindelsen ble fremstilt fra azetidin-1-sulfonamid (fremstilt i henhold til WO 04/011443, 0.15g) og 2-[[6-klor-2-[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-4-pyrimidinyl]oksy]-
 5 *N,N*-dimetyl-1-propanamin (produktet fra trinn i) (0.29g) i henhold til prosedyren som angitt i eksempel 1, trinn iv). Reaksjonproduktet ble renset ved revers fase HPLC og eluert med acetonitril / vandig 0.1% ammonium acetat for å gi tittelforbindelsen som et blekgult fast stoff. Utbytte: 0.30g

10 MS: APCI(+ve) 474 [M+H]

¹H NMR: δ (DMSO) 1.17 (d, 3H), 2.07 (m, 2H), 2.24 (s, 6H), 2.44 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 3.79 (t, 4H), 4.24 (t, 2H), 5.27 (m, 1H), 6.00 (s, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.42 (t, 1H).

15 Mellomproduktet for denne forbindelse ble fremstilt som følger:

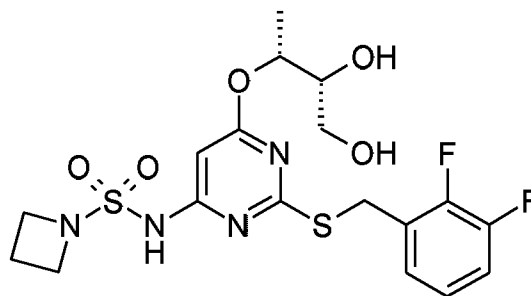
i) 2-[[6-klor-2-[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-4-pyrimidinyl]oksy]-*N,N*-dimetyl-1-propanamin

Subtittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til prosedyren som skissert i eksempel 41
 20 trinn i) ved bruk av 1-dimetyl-amino-2-propanol (80mg), 4,6-diklor-2-[(2,3-difluorbenzyl)tio]pyrimidin (produktet fra eksempel 1 trinn ii) (0.25g) og 60% natriumhydrid (30mg) i THF (2ml) ved romtemperatur i 24 timer for å gi subtittelforbindelsen som en blekgul gummi. Utbytte: 0.29g.

25 MS: APCI(+ve) 374 [M+H]

Eksempel 45

***N*-[2-[[[(2,3-Difluorfenyl)metyl]tio]-6-[(1*R*,2*R*)-2,3-dihydroksey-1-metylpropyl]oksy]-4-pyrimidinyl]-1-azetidinsulfonamid**



Til en oppløsning av *N*-[2-[[[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-6-[(1*R*)-1-[(4*R*)-2,2-dimetyl-1,3-dioksolan-4-yl]etoksy]-4-pyrimidinyl]-1-azetidinsulfonamid (produktet fra trinn vi)
 5 (0.13g) i DCM (5ml) ble det satt jern (III) klorid heksahydrat (0.26g). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved omgivelsestemperatur i 1,5 time og deretter ble mettet vandig natrium bikarbonat (1ml) tilsatt. Sjøktene ble separert og det vandige materialet ekstrahert med DCM (x3) og etylacetat (x3). De kombinerte, organiske ekstrakter ble vasket med mettet vandig natrium klorid, tørket (MgSO₄), filtrert og fordampet. Det
 10 gjenværende blekgule faststoff ble langsomt presipitert fra DCM, filtrert og det resulterende materialet vasket med minimalt kald DCM (2 x 1ml) for å gi tittelforbindelsen som et hvitt pulver. Utbytte: 64mg.

MS: APCI(+ve) 477 [M+H⁺]

15 ¹H NMR: δ (CDCl₃) 1.33 (d, 3H), 2.27 (kvintett, 2H), 2.55 (d, 1H), 3.61 - 3.70 (m, 2H), 3.74 - 3.82 (m, 1H), 4.02 (t, 4H), 4.31 - 4.41 (m, 2H), 5.32 (kvintett, 1H), 6.34 (s, 1H), 6.98 - 7.24 (m, 3H).

Mellomproduktene for denne forbindelse ble fremstilt som følger:

20

i) (2*S*,3*R*)-3-(Benzyløksy)-2-hydroksybutansyre

Til en oppløsning av (2*S*,3*R*)-2-amino-3-benzyløksy-smørsyre (1.1g) i 2M svovelsyre (6.31ml) ble det dråpevis i løpet av 2 timer satt en oppløsning av natrium nitritt (0.65g) i vann (6ml), mens den indre temperatur i reaksjonsblanding ble holdt under 0°C.
 25 Reaksjonsblanding ble omrørt ved -5°C i 6 timer og så tillatt oppvarming til romtemperatur over natten. Blanding ble justert til pH 4 med 50% vandig natrium hydroksid og deretter ble etylacetat tilsatt. Blanding ble omrørt kraft og surgjort til pH 2 med konsentrert svovelsyre. Sjøktene ble separert og det vandige sjikt ekstrahert med ytterligere etylacetat (x2). De kombinerte, organiske ekstrakter ble vasket med
 30 mettet vandig natrium klorid, tørket (MgSO₄), filtrert og fordampet for å gi

subtittelforbindelsen som et gult, krystallinsk fast stoff som ble benyttet uten ytterligere rensing. Utbytte: 0.84g.

MS: APCI(+ve) 211, $[M+H]^+$

- 5 ^1H NMR: δ (300 MHz, $CDCl_3$) 1.31 (d, 3H), 3.99 - 4.05 (m, 1H), 4.16 (d, 1H), 4.51 (d, 1H), 4.69 (d, 1H), 7.22 - 7.38 (m, 5H).

ii) (2*R*,3*R*)-3-(Benzyloksy)butan-1,2-diol

- 10 Til en oppløsning av (2*S*,3*R*)-3-(benzyloksy)-2-hydroksybutansyre (produktet fra trinn i) (0.79g) og trimetyl borat (0.67ml) i vannfri tetrahydrofuran (4ml) ble det ved 0°C dråpevis satt boran-dimetyl sulfid kompleks (3ml, 2M i tetrahydrofuran).

- Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur over natten, og deretter ble ytterligere boran-dimetyl sulfid kompleks (3ml, 2M i tetrahydrofuran) tilsatt ved 0°C og reaksjonsblandingen omrørt ved romtemperatur i ytterligere 2 timer. Blandingen ble
15 avkjølt til 0°C og metanol (10ml) langsomt tilsatt. Etter at effervescensen hadde gitt seg ble de flyktige stoffer fordampet, ytterligere metanol tilsatt og blandingen konsentrert igjen for å gi subtittelforbindelsen som en gul olje som ble benyttet uten ytterligere rensing. Utbytte: 0.68g.

- 20 MS: APCI(+ve) 197, $[M+H]^+$

^1H NMR: δ ($CDCl_3$) 1.25 (d, 3H), 2.17 (t, 1H), 2.77 (d, 1H), 3.52 - 3.77 (m, 4H), 4.43 (d, 1H), 4.69 (d, 1H), 7.27 - 7.39 (m, 5H).

iii) (4*R*)-4-[(1*R*)-1-(Benzyloksy)etyl]-2,2-dimetyl-1,3-dioksolan

- 25 En omrørt oppløsning av (2*R*,3*R*)-3-(benzyloksy)butan-1,2-diol (produktet fra trinn ii) (0.68g), p-toluen sulfonsyre monohydrat (34mg) og 2,2-dimetoksypropan (0.43ml) i toluen (10ml) ble varmet opp til tilbaketilgang i 30 min hvorefter vannfri natrium sulfat ble tilsatt og tilbaketilgang fortsatt i 2,5 time. Reaksjonsblandingen ble tillatt avkjøling og fortynnet med EtOAc og mettet vandig natrium bikarbonat og sjiktene separert. Det
30 organiske ekstrakt ble vasket med brine, tørket ($MgSO_4$), filtrert og fordampet. Resten ble renses ved kolonne kromatografi over silikagel ved bruk av EtOAc/*iso*heksan (1:9 til 1:1 gradient) som elueringsmiddel for å gi subtittelforbindelsen som en fargeløs væske. Utbytte: 0.46g.

¹H NMR: δ (CDCl₃) 1.13 (d, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 3.60 (kvintett, 1H), 3.71 (dd, 1H), 3.99 (dd, 1H), 4.15 (kvintett, 1H), 4.64 (d, 1H), 4.67 (d, 1H), 7.24 - 7.38 (m, 5H).

5 **iv) (1*R*)-1-[(4*R*)-2,2-Dimetyl-1,3-dioksolan-4-yl]etanol**

Ammoniakk (c. 50ml) ble kondensert ved -78°C inn i en trehalset kolbe som var ovns tørket over natten, og dertil ble det satt en oppløsning av (4*R*)-4-[(1*R*)-1-(benzyloksy)etyl]-2,2-dimetyl-1,3-dioksolan (produktet fra trinn iii) (0.39g) i tetrahydrofuran (7.5ml). Natrium ble tilsatt i små stykker inntil reaksjonsblandingen var
10 mørkeblå og det hele ble så tillatt oppvarming til -40°C og holdt ved denne temperatur i 1,5 time i løpet av hvilket tidpunkt ytterligere natrium ble tilsatt etter at den blå farge bleknet. Reaksjonsblandingen ble quenched med overskytende fast ammonium klorid og tillatt oppvarming til romtemperatur. Eter (20ml) ble tilsatt fulgt av forsiktig tilsetning av vann (10ml). Sjiktene ble separert og det vandige sjikt ekstrahert ytterligere med eter
15 (x3). De kombinerte, organiske ekstrakter ble vasket med mettet vandig natriumklorid, tørket (MgSO₄), filtrert og fordampet for å gi subtittelforbindelsen som en blek gul væske som ble benyttet uten ytterligere rensing. Utbytte: 0.24g.

¹H NMR: δ (CDCl₃) 1.16 (d, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 3.67 - 3.77 (m, 2H), 3.93 (q, 1H), 4.00 - 4.05 (m, 1H).
20

v) 4-Klor-2-[(2,3-difluorbenzyl)tio]-6-[(1*R*)-1-[(4*R*)-2,2-dimetyl-1,3-dioksolan-4-yl]etoksy}pyrimidin

Til en oppløsning av (1*R*)-1-[(4*R*)-2,2-dimetyl-1,3-dioksolan-4-yl]etanol (produktet fra trinn iv) (0.24g) i tørr THF (10ml) ble det ved 0°C og i porsjoner satt natriumhydrid
25 (91mg som 60% dispersjon i mineralolje) fulgt av tilsetning i porsjoner av 4,6-diklor-2-[(2,3-difluorbenzyl)tio]pyrimidin (produktet fra eksempel 1 trinn ii) (0.50g). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 48 timer og så quenched med mettet vandig ammonium klorid (10ml) og fortynnet med etylacetat. Sjiktene ble
30 separert og det vandige sjikt ekstrahert med ytterligere etylacetat. De kombinerte, organiske ekstrakter ble vasket med brine, tørket (MgSO₄), filtrert og fordampet. Resten ble rensed ved kolonne kromatografi over silikagel ved bruk av EtOAc/*iso*heksan (1:19 to 1:9 gradient) som elueringsmiddel for å gi subtittelforbindelsen som et blekgult fast stoff. Utbytte: 0.42g.

35

MS: APCI(+ve) 417/419 [M+H⁺]

^1H NMR: δ (CDCl_3) 1.24 (d, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 3.74 (dd, 1H), 4.03 (dd, 1H), 4.21 (q, 1H), 4.40 (s, 2H), 5.28 (kvintett, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.98 - 7.11 (m, 2H), 7.26 - 7.31 (m, 1H).

5 **vi) *N*-[2-[[[(2,3-Difluorfenyl)metyl]tio]-6-[(1*R*)-1-[(4*R*)-2,2-dimetyl-1,3-dioksolan-4-yl]etoksy]-4-pyrimidinyl]-1-azetidinsulfonamid**

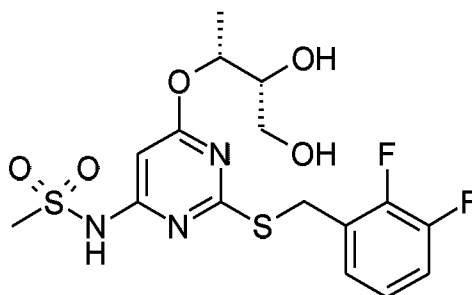
En blanding av azetidin-1-sulfonamid (fremstilt i henhold til WO 04/011443, 0.20g), tris(dibenzylidenacetone)-dipalladium (0) (33mg), 2-dicykloheksylfosfino-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-bifenyl (XPHOS) (17mg), cesium karbonat (0.18g) og 4-klor-2-[[[(2,3-difluorfenyl)-metyl]tio]-6-[(2-fenyl-1,3-dioksan-5-yl)oksy]-pyrimidin (produktet fra trinn v) (0.15g) i dioksan (5ml) ble varmet opp til tilbaketilgang i en mikrobølgeovn til 100°C, 300W, åpen beholder med avkjøling i 25min. Mettet vandig ammoniumklorid ble tilsatt og den resulterende blanding ekstrahert med etylacetat. De kombinerte, organiske ekstrakter ble vasket med brine, tørket (MgSO_4), filtrert og fordampet. Resten ble rensert ved kolonne kromatografi over silikagel ved bruk av EtOAc/*iso*heksan (1:19 til 3:7 gradient) som elueringsmiddel for å gi substansforbindelsen som en gul olje. Utbytte: 0.14g.

MS: APCI(+ve) 517 $[\text{M}+\text{H}^+]$

20 ^1H NMR: δ (CDCl_3) 1.23 (d, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 2.25 (kvintett, 2H), 3.77 (dd, 1H), 3.98 - 4.09 (m, 5H), 4.24 (q, 1H), 4.37 (s, 2H), 5.30 (kvintett, 1H), 6.32 (s, 1H), 6.98 - 7.11 (m, 2H), 7.20 - 7.26 (m, 1H).

Eksempel 46

25 ***N*-[2-[[[(2,3-Difluorfenyl)metyl]tio]-6-[(1*R*,2*R*)-2,3-dihydroksy-1-metylpropyl]oksy]-4-pyrimidinyl]-metansulfonamid**



30 Til en oppløsning av *N*-[2-[[[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-6-[(1*R*)-1-[(4*R*)-2,2-dimetyl-1,3-dioksolan-4-yl]etoksy]-4-pyrimidinyl]-metansulfonamid (produktet fra trinn i)

(0.23g) i DCM (5ml) ble det satt jern (III) klorid heksahydrat (0.25g). Reaksjonsblanding ble omrørt ved omgivelsestemperatur i 2 timer og så ble det tilsatt mettet vandig natrium bikarbonat (2ml). Sjøktene ble separert og det vandige materialet ekstrahert med DCM (x3) og etylacetat (x3). De kombinerte, organiske ekstrakter ble vasket med brine, tørket (MgSO₄), filtrert og fordampet. Det gjenværende gule faststoff ble precipitert fra 10% DCM i Et₂O, filtrert og det resulterende materialet vasket med minimal Et₂O (2 x 1ml) for å gi tittelforbindelsen som et hvitt pulver. Utbytte: 24mg.

MS: APCI(+ve) 436, [M+H⁺]

¹H NMR: δ (DMSO) 1.19 (d, 3H), 3.29 (s, 3H), 3.36 - 3.40 (m, 2H), 3.46 - 3.53 (m, 1H), 4.43 (d, 1H), 4.48 (d, 1H), 4.54 - 4.57 (m, 1H), 4.88 (d, 1H), 5.16 - 5.24 (m, 1H), 5.98 (s, 1H), 7.12 - 7.19 (m, 1H), 7.29 - 7.43 (m, 2H), 11.10 (s, 1H).

Mellomproduktet for denne forbindelse ble fremstilt som følger:

15

i) *N*-[2-[[[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-6-[(1*R*)-1-[(4*R*)-2,2-dimetyl-1,3-dioksolan-4-yl]etoksy]-4-pyrimidinyl]-metansulfonamid

En blanding av metansulfonamid (0.11g), tris(dibenzylidenacetone)dipalladium (0) (26mg), 2-dicykloheksylfosfino-2',4',6'-tri-*is*opropyl-1,1'-bifenyl (XPHOS) (14mg), cesium karbonat (0.14g) og 4-klor-2-[[[(2,3-difluorfenyl)-metyl]tio]-6-[(2-fenyl-1,3-dioksan-5-yl)oksy]-pyrimidin (subtittelproduktet fra eksempel 46 trinn v) (0.12g) i dioksan (6ml) ble varmet opp til tilbakeløp i en mikrobølgeovn til 100°C, 300W, åpen beholder med avkjøling i 15min. Mettet vandig ammonium klorid ble tilsatt og den resulterende blanding ekstrahert med etylacetat. De kombinerte, organiske ekstrakter ble vasket med brine, tørket (MgSO₄), filtrert og fordampet. Resten ble rensert ved kolonne kromatografi over silikagel ved bruk av EtOAc/*iso*heksan (1:19 til 3:7 gradient) som elueringsmiddel for å gi subtittelforbindelsen som en gul olje. Utbytte: 0.12g.

25

MS: APCI(+ve) 476 [M+H⁺]

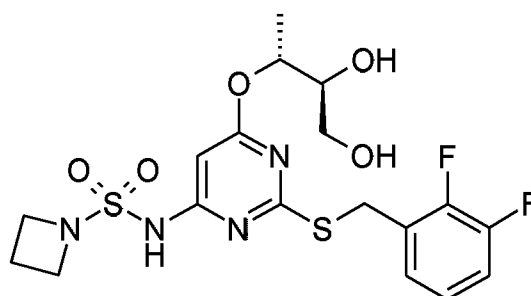
¹H NMR (CDCl₃) δ 1.23 (d, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.76 (dd, 1H), 4.04 (dd, 1H), 4.23 (q, 1H), 4.38 (s, 2H), 5.30 (kvintett, 1H), 6.23 (s, 1H), 6.97 - 7.11 (m, 2H), 7.22 - 7.28 (m, 1H).

30

Eksempel 47

***N*-[2-[[[(2,3-Difluorfenyl)metyl]tio]-6-[(1*R*,2*S*)-2,3-dihydroksey-1-metylpropyl]oksy]-4-pyrimidinyl]-1-azetidinsulfonamid**

35



Til en oppløsning av *N*-[2-[[[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-6-[(1*R*)-1-[(4*S*)-2,2-dimetyl-1,3-dioksolan-4-yl]etoksy]-4-pyrimidinyl]-1-azetidinsulfonamid (produktet fra trinn ii) (0.13g) i DCM (5ml) ble det satt jern (III) klorid heksahydrat (0.24g). Reaksjonsblandingene ble omrørt ved omgivelsestemperatur i 1 time og deretter ble mettet vandig natrium bikarbonat (10ml) tilsatt. Sjøktene ble separert og det vandige materialet ekstrahert med DCM (3 x 10ml) og EtOAc (3 x 10ml). De kombinerte, organiske ekstrakter ble vasket med mettet natrium klorid, tørket (MgSO₄), filtrert og fordampet. Det gjenværende blekgule faststoff ble langsomt presipitert fra DCM, filtrert og det resulterende materialet vasket med minimalt kald DCM (2 x 1ml) for å gi tittelforbindelsen som et hvitt pulver. Utbytte: 45mg.

MS: APCI(+ve) 477 [M+H⁺]

¹H NMR: δ (CDCl₃) 1.36 (d, 3H), 2.27 (kvintett, 2H), 2.34 (br s, 1H), 2.67 (d, 1H), 3.59 - 3.65 (m, 1H), 3.67 - 3.78 (m, 2H), 4.02 (t, 4H), 4.36 (s, 2H), 5.23 (kvintett, 1H), 6.31 (s, 1H), 7.00 - 7.10 (m, 2H), 7.19 - 7.23 (m, 1H).

Mellomproduktene for denne forbindelse ble fremstilt som følger:

i) 4-klor-2-[(2,3-difluorbenzyl)tio]-6-{(1*R*)-1-[(4*S*)-2,2-dimetyl-1,3-dioksolan-4-yl]etoksy}pyrimidin

Subtittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til prosedyren som skissert i eksempel 1 trinn (iii) ved bruk av (1*R*)-1-[(4*S*)-2,2-dimetyl-1,3-dioksolan-4-yl]etanol (fremstilt i henhold til *Liebigs Ann. Chem.* 1987, 7-14) (0.25g) og 4,6-diklor-2-[(2,3-difluorbenzyl)tio]pyrimidin (produktet fra eksempel 1 trinn ii) (0.53g) i THF (20ml) og 60% natrium hydrid (80mg). Det urene materialet ble rensert ved kolonne kromatografi over silikagel ved bruk av EtOAc/*iso*heksan (1:3) som elueringsmiddel for å gi subtittelforbindelsen som en klar, fargeløs olje. Utbytte: 0.37g.

MS: APCI(+ve) 417/419 [M+H⁺]

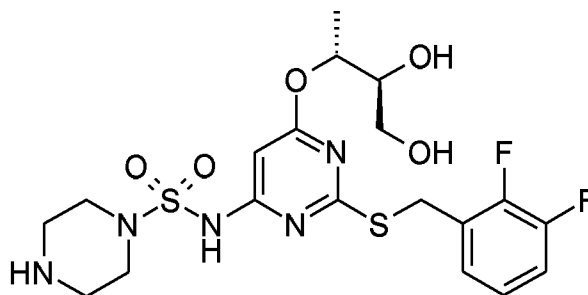
ii) *N*-[2-[[[(2,3-Difluorfenyl)metyl]tio]-6-[(1*R*)-1-[(4*S*)-2,2-dimetyl-1,3-dioksolan-4-yl]etoksy]-4-pyrimidinyl]-1-azetidinsulfonamid

- 5 En blanding av azetidin-1-sulfonamid (fremstilt i henhold til WO 04/011443, 0.16g),
 tris(dibenzylidenacetone)-dipalladium (0) (33mg), 2-dicykloheksylfosfino-2',4',6'-tri-
isopropyl-1,1'-bifenyl (XPHOS) (17mg), cesium karbonat (0.28g) og 4-klor-2-[[[(2,3-
 difluorfenyl)-metyl]tio]-6-[(2-fenyl-1,3-dioksan-5-yl)oksy]-pyrimidin (produktet fra
 trinn i) (0.25g) i dioksan (10ml) ble varmet opp til tilbakesløp i en mikrobølgeovn til
 10 100°C, 300W, åpen beholder med avkjøling i 20min. Mettet ammonium klorid ble tilsatt
 og den resulterende blanding ekstrahert med EtOAc. De kombinerte, organiske
 ekstrakter ble vasket med mettet vandig natrium klorid, tørket (MgSO₄), filtrert og
 fordampet. Resten ble rensert ved kolonne kromatografi over silikagel ved bruk av
 EtOAc/*isohexan* (3:7) som elueringsmiddel for å gi subtittelforbindelsen som en gul
 15 olje. Utbytte: 0.13g.

MS: APCI(+ve) 517 [M+H⁺]

Eksempel 48

***N*-[2-[[[(2,3-Difluorfenyl)metyl]tio]-6-{{(1*R*,2*S*)-2,3-dihydrokso-1-metylpropyl]oksy}-4-pyrimidinyl]-1-piperazinsulfonamid**



5

En oppløsning av *tert*-butyl 4-{{[(2-[(2,3-difluorbenzyl)tio]-6-{{(1*R*)-1-[(4*S*)-2,2-dimetyl-1,3-dioksolan-4-yl]etoksy}pyrimidin-4-yl)amino]sulfonyl}piperazin-1-karboksylat (produktet fra trinn i) (0.23 g) i 10% trifluoreddiksyre/DCM (5 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 1 time. Blandingen ble fordampet til tørr tilstand under vakuum. Den resulterende olje ble rensert ved revers fase HPLC (75% til 5% gradient av 0.1% vandig ammonium acetat i acetonitril som elueringsmiddel) for å gi tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff. Utbytte: 40 mg.

15 MS: APCI(+ve) 506 [M+H⁺]

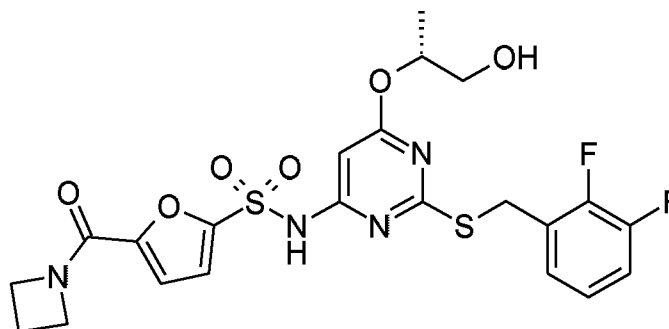
¹H NMR δ (DMSO) 1.14 (d, 3H), 2.99 - 3.05 (m, 4H), 3.11 - 3.17 (m, 4H), 3.25 - 3.40 (m, 2H), 3.54 - 3.61 (m, 1H), 4.34 (d, 1H), 4.41 (d, 1H), 4.54 (br s, 1H), 4.81 (d, 1H), 5.03 (dq, 1H), 5.82 (s, 1H), 7.09 - 7.16 (m, 1H), 7.26 - 7.35 (m, 1H), 7.43 (dd, 1H)

20 Mellomproduktet for denne forbindelse ble fremstilt som følger:

i) *tert*-butyl 4-{{[(2-[(2,3-difluorbenzyl)tio]-6-{{(1*R*)-1-[(4*S*)-2,2-dimetyl-1,3-dioksolan-4-yl]etoksy}pyrimidin-4-yl)amino]sulfonyl}piperazin-1-karboksylat
Subtittelforbindelsen ble fremstilt fra 1,1-dimetyletyl 4-sulfamoylpiperazin-1-

25 karboksylat (produktet fra eksempel 15, trinn i), (0.26 g) og 4-klor-2-[(2,3-difluorbenzyl)tio]-6-{{(1*R*)-1-[(4*S*)-2,2-dimetyl-1,3-dioksolan-4-yl]etoksy}pyrimidin (produktet fra eksempel 47, trinn i) (0.21 g) i henhold til prosedyren som angitt i eksempel 1, trinn iv). Utbytte: 0.28 g

30 MS: APCI(-ve) 644 [M-H]

Eksempel 49**5-(azetidin-1-ylkarbonyl)-*N*-{2-[(2,3-difluorbenzyl)tio]-6-[(1*R*)-2-hydroksy-1-metyletoksy]pyrimidin-4-yl}furan-2-sulfonamid**

5

Til en oppløsning av 5-(azetidin-1-ylkarbonyl)-*N*-{2-[(2,3-difluorbenzyl)tio]-6-[(1*R*)-1-metyl-2-(trifenylnetyloksy)etoksy]pyrimidin-4-yl}furan-2-sulfonamid (produktet fra trinn iv) (0.24g) i metanol (5ml) ble det satt *para*-toluensulfonsyre hydrat (58mg) og anisol (0.34ml). Etter omrøring ved romtemperatur i 2 dager ble H₂O (5ml) tilsatt og blandingen ekstrahert med EtOAc (3 x 10ml). De kombinerte, organiske sjikt ble vasket med brine (10ml), tørket (MgSO₄), filtrert og fordampet til tørr tilstand under vakuum. Det resulterende urene faststoff ble rensset ved revers fase HPLC (50% til 5% gradient av 0.1% vandig ammonium acetat i acetonitril som elueringsmiddel) for å gi tittel-

10
15 forbindelsen som et hvitt fast stoff. Utbytte: 10mg.

MS: APCI(+ve) 541 [M+H⁺]

¹H NMR δ (CDCl₃) 1.28 (d, 3H), 2.39 (kvintett, 2H), 3.70 (dd, 1H), 3.76 (dd, 1H), 4.20 (t, 4H), 4.33 (d, 1H), 4.37 (d, 1H), 4.51 (t, 2H), 5.31 (dkvintett, 1H), 6.41 (s, 1H), 6.99-7.08 (m, 2H), 7.11 (d, 1H), 7.17-7.22 (m, 1H), 7.21 (d, 1H)

20

Mellomproduktene for denne forbindelse ble fremstilt som følger:

i) metyl 5-[(*tert*-butylamino)sulfonyl]-2-furoat

Til en oppløsning av metyl 5-(klorosulfonyl)-2-furoat (3.0g) i DCM (100ml) ble det satt *tert*-butylamin (3.6ml). Etter omrøring ved romtemperatur i 2 dager ble filtrert gjennom en pute av celitt og vasket med DCM (2 x 10ml). Filtratet ble fordampet til tørr tilstand under vakuum. Den resulterende, urene rest ble rensset ved kolonne kromatografi ved bruk av EtOAc/*iso*heksan (2:8) som elueringsmiddel for å gi subtittelforbindelsen som et skum. Utbytte: 2.75g.

25
30

MS: APCI(-ve) 260 [M-H]

ii) 5-(azetidin-1-ylkarbonyl)-N-(tert-butyl)furan-2-sulfonamid

- 5 Til en oppløsning av metyl 5-[(*tert*-butylamino)sulfonyl]-2-furoat (produktet fra trinn i) (2.15g) i metanol (80ml) ble det satt azetidin (1.15ml). Etter omrøring ved romtemperatur i 5 timer ble blandingen fordampet til tørr tilstand under vakuum. Den resulterende rest ble fordelt mellom EtOAc (50ml) og H₂O (50ml). Det separerte, organiske sjikt ble tørket (MgSO₄), filtrert og fordampet til tørr tilstand under vakuum.
- 10 Det resulterende, urene materialet ble rensset ved kolonne kromatografi (EtOAc som elueringsmiddel) for å gi subtittelforbindelsen som en blekgul olje. Utbytte: 3g.

MS: APCI(+ve) 287 [M+H⁺]

15 **iii) 5-(azetidin-1-ylkarbonyl)furan-2-sulfonamid**

- En oppløsning av 5-(azetidin-1-ylkarbonyl)-N-(*tert*-butyl)furan-2-sulfonamid (produktet fra trinn ii) (3g) i trifluoreddiksyre (90ml) ble omrørt ved romtemperatur. Etter 18 timer ble blandingen fordampet til tørr tilstand under vakuum. Den resulterende oljen ble triturerert med Et₂O og filtrert for å gi subtittelforbindelsen som et hvitt fast stoff. Utbytte:
- 20 1.75g.

MS: APCI(+ve) 231 [M+H⁺]

25 **iv) 5-(azetidin-1-ylkarbonyl)-N-{2-[(2,3-difluorbenzyl)tio]-6-[(1*R*)-1-metyl-2-(trifenylmetyloksy)etoksy]pyrimidin-4-yl}furan-2-sulfonamid**

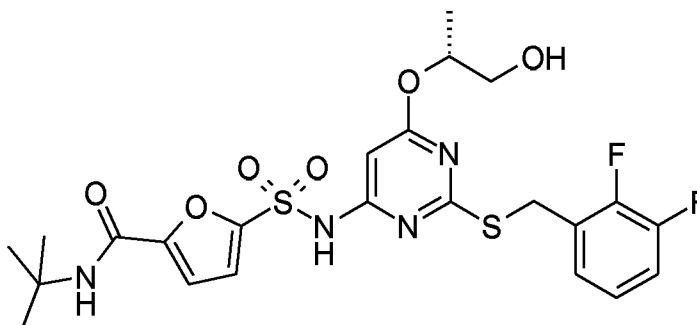
- Subtittelforbindelsen ble fremstilt fra 5-(azetidin-1-ylkarbonyl)furan-2-sulfonamid (produktet fra trinn iii) (0.40g) og 4-klor-2-[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-6-[(1*R*)-1-metyl-2-(trifenylmetoksy)etoksy]-pyrimidin (produktet fra eksempel 13, trinn iii) (0.41g) i henhold til prosedyren som angitt i eksempel 1, trinn iv). Utbytte: 0.25g

30

MS: APCI(-ve) 781 [M-H]

Eksempel 50

- 35 **N-(tert-butyl)-5-[(2-[(2,3-difluorbenzyl)tio]-6-[(1*R*)-2-hydroksy-1-metyletoksy]pyrimidin-4-yl)amino)sulfonyl]-2-furamid**



Til en oppløsning av etyl (2*R*)-2-({6-[(5-[(*tert*-butylamino)karbonyl]-2-furyl)sulfonyl]amino}-2-[(2,3-difluorbenzyl)tio]pyrimidin-4-yl)oksy)propanoat
 5 (produktet fra trinn iii) (0.25g) i THF (10ml) ble det dråpevis satt en oppløsning av litium borhydrid (0.6ml, 2.0M i heksaner) ved 0°C. Blandingen ble varmet opp til romtemperatur og omrørt i 18 timer. Etter avkjøling til 0°C, ble 1N HCl (20ml) tilsatt langsomt og blandingen ekstrahert med EtOAc (3 x 20ml). De kombinerte, organiske sjikt ble tørket (MgSO₄), filtrert og fordampet til tørr tilstand under vakuum. Den
 10 resulterende råolje ble renset ved revers fase HPLC (75% til 5% gradient av 0.2% vandig trifluoreddiksyre i acetonitril som elueringsmiddel) for å gi tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff. Utbytte: 90mg.

MS: APCI(-ve) 555 [M-H]

15 ¹H NMR δ (CDCl₃): 1.27 (d, 3H), 1.44 (s, 9H), 3.69 (dd, 1H), 3.75 (dd, 1H), 4.33 (d, 1H), 4.38 (d, 1H), 5.26-5.33 (m, 1H), 6.23 (br s, 1H), 6.32 (s, 1H), 6.98-7.08 (m, 2H), 7.09 (d, 1H), 7.17-7.21 (m, 1H), 7.23 (d, 1H)

Mellomproduktene for denne forbindelse ble fremstilt som følger:

20

i) *N*-(*tert*-butyl)-5-cyanofuran-2-sulfonamid

En oppløsning av 5-formylfuran-2-sulfonsyre natriumsalt (2.97g), og hydroksylamin hydroklorid (1.05g) i H₂O (1.35ml) og eddiksyre (21ml) ble varmet opp til 60°C i 4 timer. Etter avkjøling til romtemperatur ble oppløsningsmidlet fjernet under vakuum.
 25 Den urene rest ble triturerert med Et₂O (3 x 50ml) og tørket under høyvakuum for å gi et urent, blekbrunt fast stoff. En oppløsning av dette materialet (3.7g) i fosforoksyklorid (100ml) ble varmet opp til 60°C i 18 timer. Etter avkjøling til romtemperatur ble blandingen fordelt mellom isvann (100ml) og EtOAc (100ml). Det vandige sjikt ble separert og ekstrahert ytterligere med EtOAc (2 x 100ml). De kombinerte, organiske
 30 faser ble vasket med brine (100ml), tørket (MgSO₄), filtrert og fordampet til tørr tilstand

under vakuum for å gi en uren, brun olje. Til en oppløsning av denne urene olje (1.6g) i DCM (85ml) ble det satt *tert*-butylamin (1.8ml). Etter omrøring ved romtemperatur i 2 dager ble blandingen filtrert gjennom celitt og vasket med DCM (2 x 20ml). Filtratet ble fordampet til tørr tilstand under vakuum. Det resulterende, urene materialet ble rensset
 5 ved kolonne kromatografi ved bruk av EtOAc/*iso*heksan (2:8) som elueringsmiddel for å gi subtittelforbindelsen som en blekgul olje. Utbytte: 1.0g.

MS: APCI(-VE) 227 [M-H]

10 **ii) 5-(aminosulfonyl)-*N*-(*tert*-butyl)-2-furamid**

En oppløsning av *N*-(*tert*-butyl)-5-cyanofuran-2-sulfonamid (produktet fra trinn i) (1.0g) i trifluoreddiksyre (30ml) ble omrørt ved romtemperatur i 24 timer. Blandingene ble fordampet til tørr tilstand under vakuum og man oppnådde en uren, gul olje som ble trituret med Et₂O og filtrert for å gi subtittelforbindelsen som et hvitt fast stoff. Utbytte:
 15 0.25g.

MS: APCI(-ve) 245 [M-H]

20 **iii) etyl (2*R*)-2-({6-[(5-[(*tert*-butylamino)karbonyl]-2-furyl)sulfonyl]amino}-2-[(2,3-difluorbenzyl)tio]pyrimidin-4-yl)oksy)propanoat**

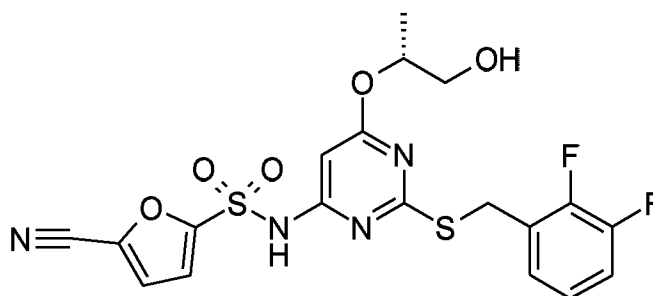
Subtittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til prosedyren som skissert i eksempel 1 trinn (iv) ved bruk av en blanding av 5-(aminosulfonyl)-*N*-(*tert*-butyl)-2-furamid (0.25g), tris(dibenzylidenacetone)dipalladium (0) (58mg), 2-dicykloheksylfosfino-2',4',6'-tri-*isopropyl*-1,1'-bifenyl (XPHOS) (30mg), cesium karbonat (0.65g) og 2-[[6-
 25 klor-2-[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-4-pyrimidinyl]oksy]-(2*R*)-propansyre etylester (produktet fra eksempel 11 trinn i) (0.26g) i dioksan (10ml). Rensing skjedde ved triturering med Et₂O for å gi subtittelforbindelsen som et hvitt fast stoff. Utbytte: 0.25g

MS: APCI(+ve) 599 [M+H⁺]

30

Eksempel 51

5-cyano-*N*-(2-[(2,3-difluorbenzyl)tio]-6-[(1*R*)-2-hydrokso-1-metyletoksy]pyrimidin-4-yl)furan-2-sulfonamid



Til en oppløsning av 5-cyano-*N*-{2-[(2,3-difluorbenzyl)thio]-6-[(1*R*)-1-metyl-2-(trifenylnetyloksy)etoksy]pyrimidin-4-yl}furan-2-sulfonamid (produktet fra trinn ii) (0.15g) i metanol (5ml) ble det satt *para*-toluensulfonsyre hydrat (39mg) og anisol (0.23ml). Etter omrøring ved romtemperatur i 5 timer ble H₂O (5ml) ble tilsatt og blandingen ekstrahert med EtOAc (3 x 10ml). De kombinerte, organiske sjikt ble vasket med brine (10ml), tørket (MgSO₄), filtrert og fordampet til tørr tilstand under vakuum. Det resulterende, urene faststoff ble rensert ved revers fase HPLC (75% til 5% gradient av 0.1% vandig ammonium acetat i acetonitril som elueringsmiddel) for å gi tittel-

forbindelsen som et hvitt fast stoff. Utbytte: 20mg.

MS: APCI(-ve) 481 [M+H]

¹H NMR δ (CDCl₃): 1.28 (d, 3H), 3.71 (dd, 1H), 3.76 (dd, 1H), 4.34 (d, 1H), 4.38 (d, 1H), 5.29-5.33 (m, 1H), 6.31 (s, 1H), 7.00-7.11 (m, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.18-7.21 (m, 1H), 7.24 (d, 1H)

Mellomproduktene for denne forbindelse ble fremstilt som følger:

i) 5-cyanofuran-2-sulfonamid

En oppløsning av *N*-(*tert*-butyl)-5-cyanofuran-2-sulfonamid (produktet fra eksempel 50, trinn i) (1.0g) i trifluoreddiksyre (30ml) ble omrørt ved romtemperatur i 24 timer. Blandingene ble fordampet til tørr tilstand under vakuum for å etterlate en uren, gul olje som ble trituret med Et₂O og filtrert. Filtratet ble fordampet til tørr tilstand under vakuum for å gi subtittelforbindelsen som en blekgul olje. Utbytte: 0.29g.

MS: APCI(-ve) 171 [M-H]

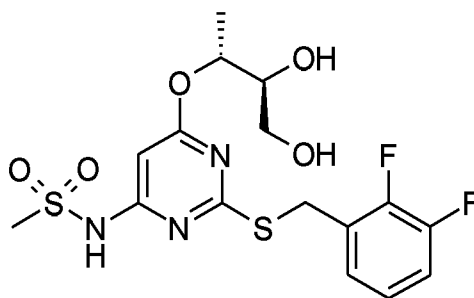
ii) 5-cyano-*N*-{2-[(2,3-difluorbenzyl)thio]-6-[(1*R*)-1-metyl-2-(trifenylnetyloksy)etoksy]pyrimidin-4-yl}furan-2-sulfonamid

Subtittelforbindelsen ble fremstilt fra 5-cyanofuran-2-sulfonamid (produktet fra trinn i) (0.29g) og 4-klor-2-[[2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-6-[(1*R*)-1-metyl-2-(trifenylnmetoksy)etoksy]-pyrimidin (produktet fra eksempel 13, trinn ii) (0.15g) i henhold til prosedyren som angitt i eksempel 1, trinn iv). Rensingen skjedde ved
 5 kolonne kromatografi over silikagel ved bruk av EtOAc/*iso*heksan (1:4 til 2:3 gradient) for å gi subtittelforbindelsen som et blekult fast stoff. Utbytte: 0.25g

MS: APCI(-ve) 723 [M-H]

10 **Eksempel 55**

***N*-(2-[(2,3-Difluorbenzyl)tio]-6-[(1*R*,2*S*)-2,3-dihydroksey-1-metylpropyl]oksy}pyrimidin-4-yl)metansulfonamid**



15

Til en oppløsning av *N*-(2-[(2,3-difluorbenzyl)thio]-6-[(1*R*)-1-[(4*S*)-2,2-dimetyl-1,3-dioksolan-4-yl]etoksy}pyrimidin-4-yl)metansulfonamid (0.23g) i MeOH (2ml) ble det satt TFA (0.4ml) og reaksjonsblandingen omrørt ved romtemperatur i 20 timer.

Blandingen ble fordampet, suspendert i mettet natrium karbonat oppløsning og så
 20 surgjort igjen til pH5 med iseddik under omrøring. Det resulterende faststoff ble samlet, vasket med H₂O og tørket for å gi tittelforbindelsen som et fløtefarget fast stoff. Utbytte 0.17g.

MS: APCI(+ve) 436 [M+H]

25 ¹H NMR: δ (DMSO) 1.18 (d, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.36 (t, 2H), 3.62 (kvintett, 1H), 4.45 (kvintett, 2H), 4.60 (t, 1H), 4.93 (d, 1H), 5.17 (kvintett, 1H), 5.97 (s, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.40 (m, 1H)

Mellomproduktet for denne forbindelse ble fremstilt som følger:

30

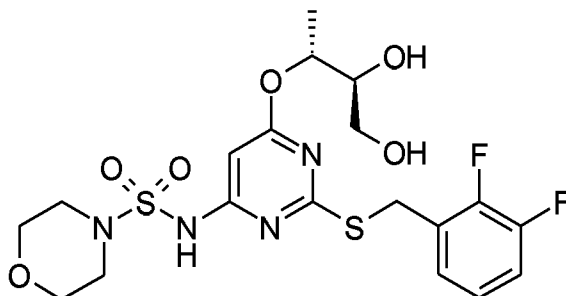
i) *N*-(2-[(2,3-Difluorbenzyl)tio]-6-[(1*R*)-1-[(4*S*)-2,2-dimetyl-1,3-dioksolan-4-yl]etoksy}pyrimidin-4-yl)metansulfonamid

Subtittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til prosedyren som angitt i eksempel 1 trinn (iv) ved bruk av en blanding av metan sulfonamid (0.25g), tris(dibenzylidenacetone)-
 5 dipalladium (0) (55mg), 2-dicykloheksylfosfino-2',4',6'-tri-*isopropyl*-1,1'-bifenyl (XPHOS) (29mg), cesium karbonat (0.30g) og 4-klor-2-[(2,3-difluorbenzyl)tio]-6-
 {(1*R*)-1-[(4*S*)-2,2-dimetyl-1,3-dioksolan-4-yl]etoksy}pyrimidin (produktet fra eksempel 47, trinn i) (0.25g) i dioksan (5ml). Det urene materialet ble rensert ved kolonne
 kromatografi ved bruk av EtOAc/*iso*heksan (2:8) som elueringsmiddel for å gi
 10 subtittelforbindelsen som en gul olje. Utbytte: 0.25g.

MS: APCI(+ve) 476 [M+H]

Eksempel 56

15 *N*-(2-[(2,3-Difluorbenzyl)tio]-6-[(1*R*,2*S*)-2,3-dihydroksey-1-metylpropyl]oksy}pyrimidin-4-yl)morfolin-4-sulfonamid



20 Til en oppløsning av *N*-(2-[(2,3-difluorbenzyl)tio]-6-[(1*R*)-1-[(4*S*)-2,2-dimetyl-1,3-dioksolan-4-yl]etoksy}pyrimidin-4-yl)morfolin-4-sulfonamid (0.20g) i MeOH (2ml) ble tilsatt TFA (0.4ml) og reaksjonen ble omrørt ved romtemperatur i 20 timer. Blandingen ble fordampet, suspendert i mettet natrium karbonat oppløsning og så surgjort igjen til
 pH5 med iseddik under omrøring. Det resulterende fast stoff ble samlet, vasket med
 25 H₂O og tørket for å gi tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff. Utbytte 0.15g.

MS: APCI(+ve) 507 [M+H]

¹H NMR: δ (DMSO) 1.18 (d, 3H), 3.18 (m, 4H), 3.33 (m, 2H), 3.60 (m, 5H), 4.44 (q, 2H), 4.60 (t, 1H), 4.89 (d, 1H), 5.20 (kvintett, 1H), 6.03 (s, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.38 (m,
 30 2H), 11.13 (bs, 1H)

Mellomproduktet for denne forbindelse ble fremstilt som følger:

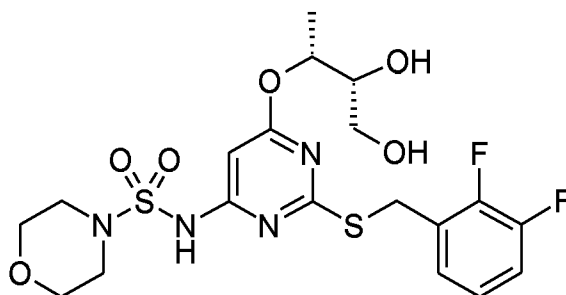
i) *N*-(2-[(2,3-Difluorbenzyl)tio]-6-[(1*R*)-1-[(4*S*)-2,2-dimetyl-1,3-dioksolan-4-yl]etoksy}pyrimidin-4-yl)morfolin-4-sulfonamid

- 5 Subtittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til prosedyren som skissert i eksempel 1 trinn (iv) ved bruk av en blanding av 4-morfolin sulfonamid (fremstilt i henhold til WO 04/011443) (0.15g), tris(dibenzylidenacetone)dipalladium (0) (55mg), 2-dicykloheksylfosfino-2',4',6'-tri-*isopropyl*-1,1'-bifenyl (XPHOS) (29mg), cesium karbonat (0.30g) og 4-klor-2-[(2,3-difluorbenzyl)tio]-6-[(1*R*)-1-[(4*S*)-2,2-dimetyl-1,3-dioksolan-4-yl]etoksy}pyrimidin (produktet fra eksempel 47, trinn i) (0.25g) i dioksan
- 10 (5ml). Det urene materialet ble renset ved kolonne kromatografi ved bruk av EtOAc/*iso*heksan (1:9 til 2.5:7.5 gradient) som elueringsmiddel for å gi subtittel-forbindelsen som et hvitaktig fast stoff. Utbytte: 0.20g.
- 15 MS: APCI(+ve) 547 [M+H]

Eksempel 60

***N*-[2-[(2,3-Difluorfenyl)metyl]tio]-6-[(1*R*,2*R*)-2,3-dihydroksy-1-metylpropyl]oksy}-4-pyrimidinyl]-1-morfolinsulfonamid**

20



- Til en oppløsning av *N*-[2-[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-6-[(1*R*)-1-[(4*R*)-2,2-dimetyl-1,3-dioksolan-4-yl]etoksy]-4-pyrimidinyl]-1-morfolinsulfonamid (produktet fra trinn i)
- 25 (0.17g) i DCM (5ml) ble det satt jern (III) klorid heksahydrat (0.25g). Reaksjonsblanding ble omrørt ved romtemperatur i 3 timer hvorefter ytterligere jern (III) klorid heksahydrat (0.25g) ble tilsatt. Etter ytterligere 3 timer ble det tilsatt mettet vandig natrium bikarbonat (1ml). Sjøktene ble separert og det vandige materialet ekstrahert med DCM (x3) og EtOAc (x3). De kombinerte, organiske ekstrakter ble vasket med mettet
- 30 vandig natrium klorid, tørket med natrium sulfat, filtrert og fordampet. Det gjenværende

faststoff ble renset ved revers fase HPLC (gradient 25-95% acetonitril i 0.2% vandig TFA) for å gi tittelforbindelsen som et hvitt pulver. Utbytte: 23mg

MS: APCI(+ve) 507 [M+H⁺]

¹H NMR: δ (400 MHz, CDCl₃) 1.31 (d, 3H), 3.29 - 3.32 (m, 4H), 3.60 - 3.80 (m, 7H), 4.36 (½Abq, 1H), 4.36 (½Abq, 1H), 5.31 (kvintett, 1H), 6.23 (s, 1H), 6.99 - 7.10 (m, 2H), 7.20 - 7.23 (m, 1H).

Mellomproduktet for denne forbindelse ble fremstilt som følger:

10

i) *N*-[2-[[[(2,3-Difluorfenyl)metyl]tio]-6-[(1*R*)-1-[(4*R*)-2,2-dimetyl-1,3-dioksolan-4-yl]etoksy]-4-pyrimidinyl]-1-morfolinsulfonamid

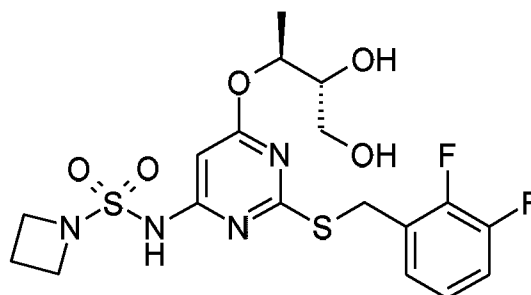
En blanding av morfolin-4-sulfonamid (fremstilt i henhold til WO 04/011443, 0.239g), tris(dibenzylidenacetone)-dipalladium (0) (33mg), 2-dicykloheksylfosfino-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-bifenyl (XPHOS) (17mg), cesium karbonat (0.176g) og 4-klor-2-[(2,3-difluorbenzyl)tio]-6-[(1*R*)-1-[(4*R*)-2,2-dimetyl-1,3-dioksolan-4-yl]etoksy}pyrimidin (produktet fra eksempel 45 trinn vii) (0.150g) i vannfri dioksan (6ml) ble varmet opp til tilbakeløp i en mikrobølgeovn til 100°C, 300W, åpen beholder med avkjøling i 20 min. Mettet vandig ammonium klorid ble tilsatt og den resulterende blanding ekstrahert med EtOAc. De kombinerte, organiske ekstrakter ble vasket med mettet vandig natrium klorid, tørket med natrium sulfat, filtrert og fordampet. Resten ble renset ved kolonne kromatografi på silika ved bruk av en 1:19 til 2:3 blanding av EtOAc og *iso*-heksan som elueringsmiddel for å gi subtittelforbindelsen som en gul gummi. Utbytte: 0.165g

25 MS: APCI(+ve) 547 [M+H⁺]

Eksempel 61

***N*-[2-[[[(2,3-Difluorfenyl)metyl]tio]-6-[(1*S*,2*R*)-2,3-dihydroksey-1-metylpropyl]oksy]-4-pyrimidinyl]-1-azetidinsulfonamid**

30



Til en oppløsning av *N*-(2-[(2,3-difluorbenzyl)tio]-6-{(1*S*)-1-[(2*R*)-1,4-dioksaspiro[4.5]dec-2-yl]etoksy}pyrimidin-4-yl)azetidin-1-sulfonamid (produktet fra trinn ii) (43mg) i DCM (4ml) ble det satt jern (III) klorid heksahydrat (73mg).

- 5 Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer hvorefter ytterligere jern (III) klorid heksahydrat (40mg) ble tilsatt. Etter 3 timer ved -18°C ble H_2O og DCM tilsatt. Sjøktene ble separert og det vandige materialet ekstrahert med ytterligere DCM. De kombinerte, organiske ekstrakter ble vasket med mettet vandig natrium klorid, tørket med natrium sulfat, filtrert og fordampet. TFA (1ml) og DCM (4ml) ble satt til resten og
- 10 reaksjonsblandingen omrørt ved romtemperatur i 2 dager. Blandingen ble fordelt mellom mettet vandig natrium bikarbonat og DCM, og så nøytralisert med 2M vandig saltsyre hvorefter sjøktene ble separert og det vandige materialet ekstrahert med ytterligere DCM. DCM ekstraktene ble tillatt langsom fordamping og det resulterende fast stoff vasket med minimal mengde kald DCM for å gi tittelforbindelsen som et hvitt
- 15 pulver. Utbytte: 11mg

MS: APCI(+ve) 477 $[\text{M}+\text{H}^+]$

- ^1H NMR: δ (300 MHz, CDCl_3) 1.36 (d, 3H), 2.27 (kvintett, 2H), 3.59 - 3.65 (m, 1H), 3.68 - 3.78 (m, 2H), 4.02 (t, 4H), 4.37 (s, 2H), 5.23 (kvintett, 1H), 6.31 (s, 1H), 6.99 -
- 20 7.11 (m, 2H), 7.19 - 7.23 (m, 1H).

Mellomproduktene for denne forbindelse ble fremstilt som følger:

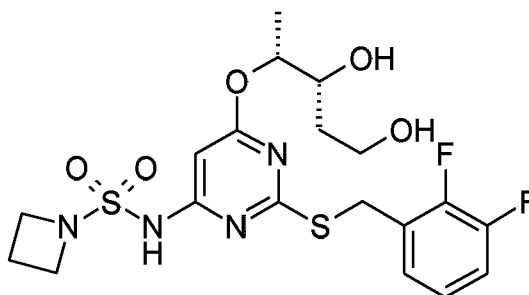
- i) 4-Klor-2-[(2,3-difluorbenzyl)tio]-6-{(1*S*)-1-[(2*R*)-1,4-dioksaspiro[4.5]dec-2-yl]etoksy}pyrimidin**
- 25

- En oppløsning av (1*S*)-1-[(2*R*)-1,4-dioksaspiro[4.5]dec-2-yl]etanol (fremstilt i henhold til *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 585-587, 0.183 g av ~2:1 blanding av diastereomerer) i tørr THF (5ml) ble avkjølt til 0°C og dertil ble det satt (i porsjoner) natrium hydrid (46mg som 60% dispersjon i mineralolje) fulgt, i porsjoner, av 4,6-diklor-2-(2,3-difluorbenzylsulfanyl)-pyrimidin (produktet fra eksempel 1 trinn ii, 0.252 g). Reaksjons-
- 30 blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 24 timer og så quenched med mettet vandig ammonium klorid (2ml) og fortynnet med EtOAc. Sjøktene ble separert og det vandige sjøkt ekstrahert med ytterligere EtOAc. De kombinerte, organiske ekstrakter ble vasket med mettet vandig natrium klorid, tørket med natrium sulfat, filtrert og fordampet for å
- 35 gi en gul olje som ble rensert ved kolonne kromatografi over silika ved bruk av en 0.5 til

MS: APCI(+ve) 457/459 [M+H⁺]

MS: APCI(+ve) 557 [M+H⁺]

4-*O*-{6-[(Azetidin-1-ylsulfonyl)amino]-2-[(2,3-difluorbenzyl)tio]pyrimidin-4-yl}-2,5-dideoksy-D-*threo*-pentitol



Til en oppløsning av 4-*O*-{6-[(azetidin-1-ylsulfonyl)amino]-2-[(2,3-difluorbenzyl)tio]pyrimidin-4-yl}-2,5-dideoksy-1,3-*O*-(4-metoksybenzyliden)-*D*-*threo*-pentitol

(produktet fra trinn vii) i MeOH (9ml) ble det dråpevis satt TFA (1ml). Reaksjonsblanding ble omrørt ved romtemperatur i 18 timer. Reaksjonsblanding ble volumredusert under vakuum og resten gjenoppløst i EtOAc (20ml) før reduksjon under vakuum direkte på silika og rensing ved kolonne kromatografi på silikagel med
 5 50%EtOAc/50% *iso*-heksan for å gi tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff. Utbytte: 32 mg

MS: APCI(-ve) 489 [M+H]⁺

¹H NMR: δ (DMSO) 1.25-1.29 (m, 3H), 1.73-1.80 (m, 2H), 2.25 (q, 2H), 3.88-3.96 (m,
 10 3H), 4.02 (t, 4H), 4.32-4.40 (m, 2H), 5.12-5.20 (m, 1H), 6.32 (s, 1H), 6.99-7.10 (m, 2H), 7.21-7.25 (m, 1H)

Mellomproduktene for denne forbindelse ble fremstilt som følger:

15 **i) (2*R*)-2-{{*tert*-Butyl(difenyl)silyl}oksy}propansyre**

Til en oppløsning av (2*R*)-2-hydroksypropansyre (5g) i DMF (20ml) ble det satt TBDPSCl (33.0g) og imidazol (16.4g). Reaksjonsblanding ble så omrørt over natten ved romtemperatur. Reaksjonsblanding ble fordelt mellom EtOAc (200ml) og H₂O (200ml). De organsike rester ble gjenvunnet og vasket med 10% sitronsyre (200ml),
 20 H₂O (200ml) og til slutt brine (200ml). De organiske væsker ble samlet, tørket (MgSO₄) før reduksjon under vakuum. Resten ble oppløst i MeOH (200ml), avkjølt i et isbad hvorefter kalium karbonat (6.9g) i H₂O ble tilsatt. Etter omrøring ved romtemperatur i 6 timer ble oppløsningsmidlet fjernet under vakuum og resten fortynnet med H₂O (100ml). pH verdien ble så justert til pH 4 med 10% sitronsyre, og de vandige væsker
 25 ekstrahert tre ganger med EtOAc (3 x 200ml). De organiske væsker ble samlet og tørket over MgSO₄ før reduksjon under vakuum for å gi subtittelforbindelsen som en fargeløs olje. Utbytte: 7.5g

MS: APCI(-ve) 327, [M+H]⁺

30

ii) Etyl (4*R*)-4-{{*tert*-butyl(difenyl)silyl}oksy}-3-oksopentanoate

Til en oppløsning av (2*R*)-2-{{*tert*-butyl(difenyl)silyl}oksy}propansyre (produktet fra trinn i, 7.85g) i THF (300ml) ble det satt CDI (4.26g) og reaksjonsblanding ble omrørt ved romtemperatur i rundt 15 minutter. I en separat kolbe ble (71.7ml) en 1M
 35 heptane oppløsning ble satt til en oppløsning av etyl hydrogen malonat (9.47g) i THF (300ml) ved 0°C. Denne oppløsning ble så tillatt oppvarming til romtemperatur. Acyl

imidazol oppløsningen ble så overført til kolben som inneholdt magnesiumsalt og reaksjonen ble fulgt de neste 2 dager. Etter at reaksjonen var ferdig ble den quenched ved tilsetning av 250ml mettet. aq NH₄Cl oppløsning. Reaksjonsblandingen ble så ekstrahert med Et₂O (3x200ml). De kombinerte, organiske væsker ble tørket (MgSO₄),
 5 filtrert og redusert for å gi en klar olje som ble renset ved kolonne kromatografi over silikagel 4%EtOAc/96% *iso*-heksan. Dette ga subtittelforbindelsen som en fargeløs olje. Utbytte: 2.0g

¹H NMR: δ (DMSO) 1.03 (m, 9H), 1.11-1.19 (m, 6H), 3.31 (s, 2H), 4.07 (q, 2H), 4.23-
 10 4.31 (m, 1H), 7.37-7.52 (m, 6H), 7.57-7.66 (m, 4H)

iii) 4-*O*-[*tert*-Butyl(difenyl)silyl]-2,5-dideoksy-D-*glycero*-pentitol

Til en oppløsning av etyl (4*R*)-4-{[*tert*-butyl(difenyl)silyl]oksy}-3-oksopentanoat (produktet fra trinn ii) (2.0g) i THF (100ml) ble det satt 2M LiBH₄ i THF (12ml).
 15 Reaksjonsblandingen ble så omrørt ved romtemperatur i 18 timer. Mettet ammonium klorid (200ml) ble satt til reaksjonsblandingen for å quenche gjenværende LiBH₄. Reaksjonsblandingen ble så ekstrahert ved EtOAc (3x200ml). De organiske væsker ble gjenvunnet og tørket (MgSO₄) før reduksjon under vakuum. Resten ble renset ved kolonne kromatografi over silikagel med 30% EtOAc/70% *iso*-heksanto for å gi
 20 subtittelforbindelsen som en klar olje. Utbytte: 540mg

¹H NMR: δ (CDCl₃) 1.00-1.03 (m, 3H), 1.07 (s, 9H), 1.61-1.68 (m, 2H), 3.63-3.84 (m, 4H), 7.36-7.47 (m, 6H), 7.65-7.70 (m, 4H)

25 iv) 4-*O*-[*tert*-Butyl(difenyl)silyl]-2,5-dideoksy-1,3-*O*-(4-metoksybenzylidene)-D-*glycero*-pentitol

Til en oppløsning av 4-*O*-[*tert*-butyl(difenyl)silyl]-2,5-dideoksy-D-*glycero*-pentitol (produktet fra trinn iii) (0.60g) og 1-(dimetoksymetyl)-4-metoksybenzen (0.30g) i DCM (60ml) ble det satt tosinsyre (60mg). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved rom-
 30 temperatur i 3 timer før tilsetning av ytterligere 1-(dimetoksymetyl)-4-metoksybenzen (0.61g) og en ytterligere 2 timers omrøring ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble opparbeidet ved direkte redusering på silika og rensing ved flash kolonne kromatografi over silikagel 10% EtOAc/90% *iso*-heksan. Dette ga subtittelforbindelsen som en klar, fargeløs olje. Utbytte: 0.45g

35

MS: APCI(+ve) 477, [M+H⁺]

v) (1*R*)-1-[2-(4-Metoksyfenyl)-1,3-dioksan-4-yl]etanol

Til en oppløsning av 4-*O*-[*tert*-Butyl(difenyl)silyl]-2,5-dideoksy-1,3-*O*-(4-metoksybenzylidene)-*D-glycero*-pentitol (produktet fra trinn iv, 0.40g) i THF settes TBAF (2.76ml). Reaksjonsblandingen omrøres så ved romtemperatur i 18 timer.

- 5 Reaksjonsblandingen reduseres direkte på silika og renses ved kolonne kromatografi på silikagel 25% EtOAc/75% *iso*-heksan. Dette ga subtittelforbindelsen som en klar fargeløs olje. Utbytte: 0.19g

MS: APCI(+ve) 239 [M+H⁺]

10

vi) 2-*O*-{6-Klor-2-[(2,3-difluorbenzyl)tio]pyrimidin-4-yl}-1,4-dideoksy-3,5-*O*-(4-metoksybenzyliden)-*D-threo*-pentitol

4-*O*-{6-Klor-2-[(2,3-difluorbenzyl)tio]pyrimidin-4-yl}-2,5-dideoksy-1,3-*O*-(4-metoksybenzyliden)-*D-erythro*-pentitol

- 15 Til en oppløsning av (0.18g) (1*R*)-1-[2-(4-metoksyfenyl)-1,3-dioksan-4-yl]etanol og 4,6-Diklor-2-[(2,3-difluorbenzyl)tio]pyrimidin (produktet fra eksempel 1 trinn (ii), 0.25g) i vannfri THF (10ml) ble det ved romtemperatur satt 60% natrium hydrid (38mg). Etter omrøring i 18 timer ble reaksjonsblandingen fordelt mellom H₂O (50ml) oppløsning og EtOAc (150ml). De organiske væsker ble separert og det vandige sjikt
- 20 reekstrahert med EtOAc (2x150ml) De organiske væsker ble samlet, tørket (MgSO₄) og oppløsningsmidlene fjernet under vakuum for å gi subtittelforbindelsen som en fargeløs olje. Resten ble så renses ved kolonne kromatografi over silikagel 10%EtOAc/90% *iso*-heksan for å separere de to diastereoisomerer.

- 25 **2-*O*-{6-Klor-2-[(2,3-difluorbenzyl)tio]pyrimidin-4-yl}-1,4-dideoksy-3,5-*O*-(4-metoksybenzyliden)-*D-threo*-pentitol**

- ¹H NMR: δ (CDCl₃) 1.36 (d, 3H), 1.52-1.59 (m, 1H), 1.83-1.96 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.90-3.98 (m, 1H), 4.26-4.30 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 5.28-5.33 (m, 1H), 5.47 (s, 1H),
- 30 6.43 (s, 1H), 6.88 (d, 2H), 6.96-7.10 (m, 2H), 7.24-7.29 (m, 1H), 7.37 (d, 2H). Utbytte: 0.15g.

4-*O*-{6-Klor-2-[(2,3-difluorbenzyl)tio]pyrimidin-4-yl}-2,5-dideoksy-1,3-*O*-(4-metoksybenzyliden)-*D-erythro*-pentitol

35

¹H NMR: δ (CDCl₃) 1.32 (d, 3H), 1.52-1.59 (m, 1H), 1.86-1.98 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.91-4.01 (m, 1H), 4.26-4.31 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 5.35-5.41 (m, 1H), 5.46 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.86 (d, 2H), 6.96-7.09 (m, 2H), 7.25-7.30 (m, 1H), 7.34 (d, 2H). Utbytte: 0.20g.

5

vii) 2-*O*-{6-[(Azetidin-1-ylsulfonyl)amino]-2-[(2,3-difluorbenzyl)tio]pyrimidin-4-yl}-1,4-dideoksy-3,5-*O*-(4-metoksybenzylidene)-*D*-threo-pentitol

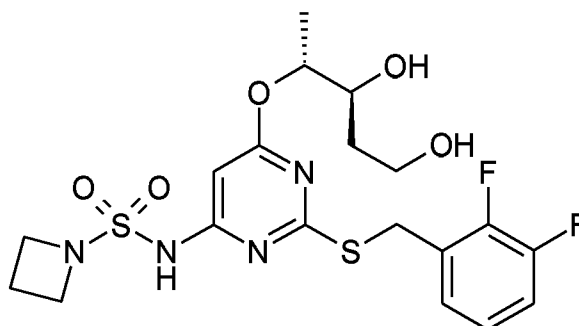
En blanding av azetidin-1-sulfonamid (73mg), tris(dibenzylidenacetone)dipalladium (0) (50 mg), 2-dicykloheksylfosfino-2',4',6'-tri-*isopropyl*-1,1'-bifenyl (XPHOS) (50mg), cesium karbonat (0.14g) og 2-*O*-{6-klor-2-[(2,3-difluorbenzyl)tio]pyrimidin-4-yl}-1,4-dideoksy-3,5-*O*-(4-metoksybenzylidene)-*D*-threo-pentitol (produktet fra eksempel 65 trinn vi) den diastereoisomer som eluerte først) (0.145g) i dioksan (10ml) ble varmet opp til tilbakeløp i en mikrobølgeovn ved 100°C, 300W, åpen beholder med avkjøling i 30min. Reaksjonsblandingen ble fordelt mellom vandig ammonium klorid oppløsning (50ml) og EtOAc (150ml). De organiske væsker ble separert og det vandige sjiktet re-
 15 ekstrahert med EtOAc (2 x 150 ml). De organiske væsker ble samlet, tørket (MgSO₄) og oppløsningsmidlene fjernet under vakuum for å gi subtittelforbindelsen som et gult fast stoff. Utbytte: 0.45g.

20 MS: APCI(+ve) 609 [M+H⁺]

Eksempel 66

4-*O*-{6-[(Azetidin-1-ylsulfonyl)amino]-2-[(2,3-difluorbenzyl)tio]pyrimidin-4-yl}-2,5-dideoksy-*D*-erythro-pentitol

25



Til en oppløsning av 4-*O*-{6-[(azetidin-1-ylsulfonyl)amino]-2-[(2,3-difluorbenzyl)tio]pyrimidin-4-yl}-2,5-dideoksy-1,3-*O*-(4-metoksybenzylidene)-*D*-erythro-pentitol (produktet fra trinn i) i MeOH (9ml) ble det dråpevis satt TFA (1ml). Reaksjons-
 30

blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 18 timer. Reaksjonsblandingen ble redusert under vakuum og resten gjenoppløst i EtOAc (20ml) før reduksjon under vakuum direkte på silika og rensing ved kolonne kromatografi på silika 50%EtOAc/50% *iso*-heksan for å gi tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff. Utbytte: 12 mg

5

MS: APCI(+ve) 489 [M+H⁺]

¹H NMR: δ (DMSO) 1.29 (d, 3H), 1.72-1.77 (m, 2H), 2.26 (q, 2H), 3.83-3.94 (m, 2H), 3.99-4.07 (m, 5H), 4.37 (s, 2H), 5.18-5.24 (m, 1H), 6.32 (s, 1H), 6.99-7.10 (m, 2H), 7.20-7.24 (m, 1H)

10

Mellomproduktet for denne forbindelse ble fremstilt som følger:

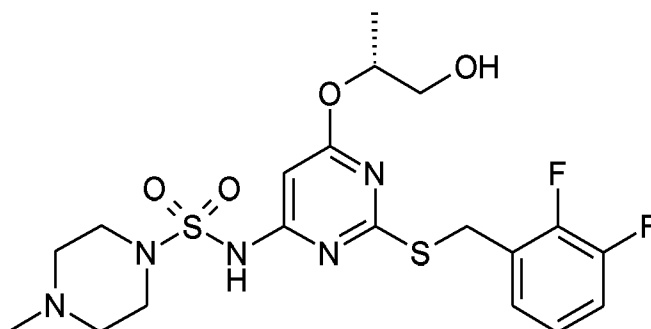
i) 4-*O*-{6-[(Azetidin-1-ylsulfonyl)amino]-2-[(2,3-difluorbenzyl)tio]pyrimidin-4-yl}-2,5-dideoksy-1,3-*O*-(4-metoksybenzylidene)-*D*-*erythro*-pentitol

15 En blanding av azetidin-1-sulfonamid (0.13g), tris(dibenzylidenacetone)dipalladium (0) (50 mg), 2-dicykloheksylfosfino-2',4',6'-tri-*isopropyl*-1,1'-bifenyl (XPHOS) (50mg), cesium karbonat (0.23g) og 4-*O*-{6-klor-2-[(2,3-difluorbenzyl)tio]pyrimidin-4-yl}-2,5-dideoksy-1,3-*O*-(4-metoksybenzylidene)-*D*-*erythro*-pentitol (produktet fra eksempel 65 trinn vi, diastereoisomeren som eluerte som nummer to) (0.20g) i dioksan (10ml) ble
20 varmet opp til tilbakebrenning i en mikrobølgeovn til 100°C, 300W, åpen beholder med avkjøling i 30min. Reaksjonsblandingen ble fordelt mellom vandig ammonium klorid oppløsning (50ml) og EtOAc (150ml). De organiske væsker ble separert og det vandige sjikt re-ekstrahert med EtOAc (2 x150 ml). De organiske væsker ble samlet, tørket (MgSO₄) og oppløsningsmidlene fjernet under vakuum for å gi subtittelforbindelsen
25 som et gult fast stoff. Utbytte: 0.50g.

MS: APCI(+ve) 609.9 [M+H⁺]

Eksempel 67

30 ***N*-[2-[(2,3-Difluorfenyl)metyl]tio]-6-[(1*R*)-2-hydroksey-1-metyletoksy]-4-pyrimidinyl] 4-metyl-piperazin-1-sulfonamid**



Til en oppløsning av *N*-{2-[(2,3-difluorbenzyl)thio]-6-[(1*R*)-1-metyl-2-(trityloksy)etoksy] pyrimidin-4-yl}-4-metyl piperazin-1-sulfonamid (produktet fra trinn ii) (100 mg) i DCM (3 ml) ble det dråpevis satt TFA (3ml). Reaksjonsblandingen ble så omrørt ved romtemperatur i de følgende 3 timer inntil reaksjonen var ferdig. Reaksjonsblandingen ble så volumreduert under vakuum og den resulterende rest renses ved preparativ HPLC for å gi tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff. Utbytte: 45 mg

MS: APCI(+ve) 490 [M+H⁺]

¹H NMR: δ (DMSO) 1.27 (d, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.50 (t, 4H), 3.36 (t, 4H), 3.67-3.77 (m, 2H), 4.31-4.41 (m, 2H), 5.26-5.32 (m, 1H), 6.24 (s, 1H), 7.00-7.10 (m, 2H), 7.19-7.24 (m, 1H)

Mellomproduktene for denne forbindelse ble fremstilt som følger:

i) 4-Metyl piperazin-1-sulfonamid

Til en oppløsning av 1-metyl piperazin (1.58 g) i dioksan ble tilsatt sulfamid (4.0 g) og reaksjonsblandingen så varmet opp til tilbakesløp i dioksan i 18 timer. Reaksjonsblandingen ble så redusert under vakuum og resten fordelt mellom EtOAc (100 ml) og H₂O (100 ml). Det organiske stoffet ble separert og det vandige sjikt re-ekstrahert med EtOAc (2 x 100 ml). De organiske stoffer ble kombinert, tørket (MgSO₄) og vakuum-reduert for å gi subtittelforbindelsen som et hvitt fast stoff. Utbytte: 640 mg

¹H NMR: δ (DMSO) 2.18 (s, 3H), 2.37 (t, 4H), 2.94 (t, 4H), 6.74 (s, 2H)

ii) *N*-{2-[(2,3-Difluorbenzyl)thio]-6-[(1*R*)-1-metyl-2-(trityloksy)etoksy]pyrimidin-4-yl}-4-metyl piperazin-1-sulfonamid

Til en blanding av 4-metyl piperazin-1-sulfonamid (produktet fra trinn i) (0.64g), tris(dibenzylidenaceton)dipalladium (0) (50 mg), 2-dicykloheksylfosfino-2',4',6'-tri-

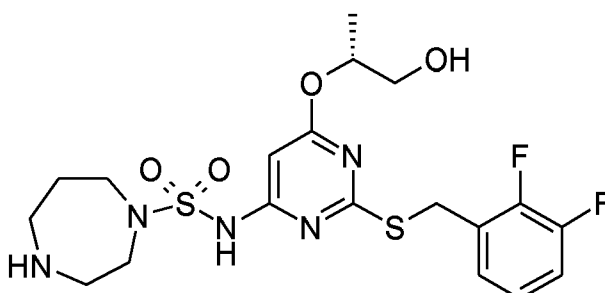
isopropyl-1,1'-bifenyyl (XPHOS) (50mg), cesium karbonat (0.55 g) og 4- klor-2-[[[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-6-[(1*R*)-1-metyl-2-(trifenylmetoksy)etoksy]-pyrimidin ((produktet fra eksempel 13 trinn iii), 0.50g) i dioksan (40ml) ble varmet opp til tilbakeløp i en mikrobølgeovn ved 100°C, 300W, åpen beholder med avkjøling i 1 time.

Reaksjonsblandingen ble fortynnet med DCM, filtrert gjennom arbocel og filtratet fordampet. Resten ble renset ved revers fase HPLC ved bruk av et TFA (0.2%)/MeCN system for å gi subtittelforbindelsen som et gult fast stoff. Utbytte: 0.22g.

¹H NMR: δ (CDCl₃) 1.27 (d, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.33-2.47 (m, 4H), 3.24-3.35 (m, 4H), 4.29-4.42 (m, 2H), 5.42-5.54 (m, 1H), 6.26 (s, 1H), 6.93-7.08 (m, 2H), 7.18-7.31 (m, 10H), 7.37-7.41 (m, 6H)

Eksempel 68

N-[2-[[[(2,3-Difluorfenyl)metyl]tio]-6-[(1*R*)-2-hydroksy-1-metyletoksy]-4-pyrimidinyl]-1,4-diazepan-1-sulfonamid



Til en oppløsning av *N*-[2-[[[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-6-[(1*R*)-1-metyl-2-(trityloksy)etoksy]-4-pyrimidinyl]- sulfamoyl-1,4-diazepan-1-karboksytsyre *tert*-butyl ester (produktet fra trinn ii, 100 mg) i DCM (3 ml) ble det dråpevis satt TFA (3ml). Reaksjonen ble så omrørt ved romtemperatur de følgende 3 timer inntil den var ferdig. Reaksjonsblandingen ble så redusert under vakuum og den resulterende rest renset ved preparativ HPLC for å gi tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff. Utbytte: 62 mg

MS: APCI(+ve) 490 [M+H⁺]

¹H NMR: δ (DMSO) 1.13 (d, 3H), 1.90-1.97 (m, 2H), 3.34-3.55 (m, 10H), 4.36-4.42 (m, 2H), 5.02-5.08 (m, 1H), 5.77 (s, 1H), 7.11-7.18 (m, 1H), 7.29-7.36 (m, 1H), 7.37-7.44 (m, 1H)

Mellomproduktene for denne forbindelse ble fremstilt som følger:

i) 4-Sulfamoyl-1,4-diazepan-1-karboksytsyre tert-butyl ester

Til en oppløsning av 1,4-diazepan-1-karboksytsyre tert-butyl ester (3.16 g) i dioksan (40ml) ble det satt sulfamid (4.0 g) og reaksjonsblandingen oppvarmet til tilbakeløp i 18 timer. Reaksjonsblandingen ble så redusert under vakuum og resten fordelt mellom EtOAc (100 ml) og H₂O (100 ml). De organiske væsker ble separert og det vandige sjikt re-ekstrahert med EtOAc (2 x100 ml). De organiske stoffer ble kombinert, tørket (MgSO₄) og redusert under vakuum for å gi subtittelforbindelsen som et hvitt fast stoff. Utbytte: 4.27 g

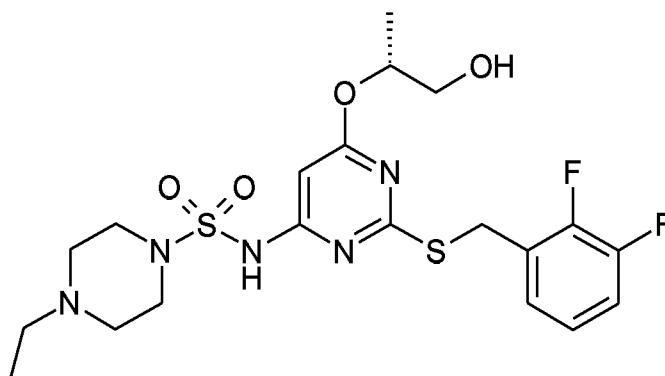
¹H NMR: (DMSO) δ 1.40 (s, 9H), 1.70-1.77 (m, 2H), 3.12-3.23 (m, 4H), 3.32-3.44 (m, 2H), 6.72 (s, 2H)

ii) N-{2-[(2,3-Difluorbenzyl)tio]-6-[(1R)-1-metyl-2-(trityloksy)etoksy]pyrimidin-4-yl}-4-pyrimidinyl] sulfamoyl-1,4-diazepan-1-karboksytsyre tert-butyl ester

En blanding av 4-sulfamoyl-1,4-diazepan-1-karboksytsyre tert-butyl ester (produktet fra trinn i) (0.84g), tris(dibenzylidenacetone)dipalladium (0) (50 mg), 2-dicykloheksylfosfino-2',4',6'-tri-*is*opropyl-1,1'-bifenyl (XPHOS) (50mg), cesium karbonat (0.55 g) og 4- klor-2-[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-6-[(1R)-1-metyl-2-(trifenyloksy)etoksy]-pyrimidin (produktet fra eksempel 13 trinn iii), 0.50g) i dioksan (20ml) ble varmet opp til tilbakeløp i en mikrobølgeovn til 100⁰C, 300W, åpen beholder med avkjøling i 3 timer. Reaksjonsblandingen ble så redusert under vakuum og resten fordelt mellom EtOAc (100 ml) og H₂O (100 ml). De organiske væsker ble separert og det vandige sjikt re-ekstrahert med EtOAc (2 x100 ml). De organiske væsker ble kombinert, tørket (MgSO₄) og redusert under vakuum og den resulterende rest renses ved preparativ HPLC for å gi subtittelforbindelsen som en klar, fargeløs olje. Utbytte: 0.11g

¹H NMR: (CDCl₃) δ 1.27 (d, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.88 (kvintett, 2H), 3.09-3.16 (m, 1H), 3.24-3.30 (m, 1H), 3.34-3.53 (m, 8H), 4.28-4.44 (m, 2H), 5.47-5.54 (m, 1H), 6.03-6.11 (m, 2H), 6.93-7.08 (m, 2H), 7.18-7.30 (m, 10H), 7.35-7.41 (m, 6H)

Eksempel 69**N-[2-[(2,3-Difluorfenyl)metyl]tio]-6-[(1R)-2-hydroksy-1-metyloksy]-4-pyrimidinyl]-4-etyl-piperazin-1-sulfonamid**



Til en oppløsning av etyl(2*R*)-2-[(2-[(2,3-difluorbenzyl)thio]-6-[[4-ethylpiperazin-1-yl)sulfonyl]amino]pyrimidin-4-yl)oksy]propanoat (produktet fra trinn i) (0.72g) i THF (10 ml) ble det satt 2M LiBH₄ i THF (1.3 ml). Reaksjonsblandingen ble så omrørt i 18 timer ved romtemperatur. Mettet NH₄Cl (150 ml) ble satt til reaksjonsblandingen som ble ekstrahert med DCM (3x150 ml). De organiske væsker ble kombinert, tørket (MgSO₄) og redusert under vakuum og den resulterende rest ble rensed ved preparativ HPLC for å gi tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff. Utbytte: 45 mg

MS: APCI(+ve) 504 [M+H⁺]

¹H NMR: (CDCl₃) δ 1.15 (d, 3H), 1.24 (t, 3H), 3.13 (q, 2H), 2.50 (t, 4H), 3.36 (t, 4H), 3.67-3.77 (m, 2H), 4.31-4.41 (m, 2H), 5.32-5.26 (m, 1H), 6.24 (s, 1H), 7.00-7.10 (m, 2H), 7.19-7.24 (m, 1H)

Mellomproduktet for denne forbindelse ble fremstilt som følger:

i) Ethyl (2*R*)-2-[(2-[(2,3-difluorbenzyl)thio]-6-[[4-ethylpiperazin-1-yl)sulfonyl]amino]pyrimidin-4-yl)oksy]propanoat

Til en oppløsning av 1-ethylpiperazin (1 g) i dioksan (10 ml) ble det satt sulfamid (0.746 g) og reaksjonsblandingen så varmet opp til tilbakeløp i dioksan i 72 timer. Reaksjonsblandingen ble rensed ved lastning på SCX og eluering med (200 ml) MeOH/NH₃.

Elueringsmidlet ble så redusert under vakuum for å gi 4-ethylpiperazin-1-sulfonamid som et hvitt fast stoff. En blanding av 4-ethylpiperazin-1-sulfonamid (0.289g),

tris(dibenzylidenacetone)dipalladium (0) (50 mg), 2-dicykloheksylfosfino-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-bifenyl (XPHOS) (50mg), cesium karbonat (0.628 g) og 2-[[6-klor-2-[[2,3-difluorfenyl)metyl]thio]-4-pyrimidinyl]oksy]-(2*R*)-propansyre etylester ((produktet fra eksempel 5 trinn i), 0.50g) i dioksan (10ml) ble varmet opp til tilbakeløp i en mikrobølgeovn til 100C, 300W, åpen beholder med avkjøling i 30min. Reaksjons-

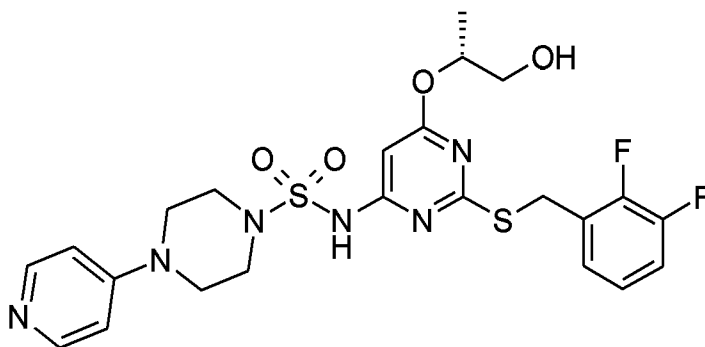
blandingen ble så redusert under vakuum og resten ble fordelt mellom EtOAc (150 ml) og H₂O (100 ml). De organiske væsker ble separert og det vandige sjikt re-ekstrahert med EtOAc (2 x150ml). De organiske væsker ble kombinert, tørket (MgSO₄) og redusert under vakuum for å gi subtitelforbindelsen som et gult fast stoff. Utbytte:

5 0.720 g

MS: APCI(+ve) 546 [M+H⁺]

Eksempel 70

***N*-[2-[[[(2,3-Difluorfenyl)metyl]tio]-6-[(1*R*)-2-hydroksy-1-metyletoksy]-4-pyrimidinyl] -4-(4-pyridyl)piperazin-1-sulfonamid**



5

Til en oppløsning av etyl(2*R*)-2-[(2-[(2,3-Difluorbenzyl)tio]-6-[(4-pyridin-4-ylpiperazin)sulfonyl]amino}pyrimidin-4-yl)oksy]propanoat (produktet fra trinn i) (0.72g) i THF (10 ml) ble det satt 2M LiBH₄ i THF (1.3 ml). Reaksjonsblandingen ble så omrørt i 18 timer ved romtemperatur. Mettet NH₄Cl (150 ml) ble satt til reaksjons-

10

MS: APCI(+ve) 553 [M+H⁺]

15

¹H NMR: (DMSO) δ 1.16 (d, 3H), 3.37-3.41 (m, 4H), 3.46-3.51 (m, 2H), 3.75-3.79 (m, 4H), 4.40-4.48 (m, 2H), 5.11-5.17 (m, 1H), 6.01 (s, 1H), 7.13-7.21 (m, 3H), 7.31-7.39 (m, 2H), 8.28 (d, 2H)

20

Mellomproduktet for denne forbindelse ble fremstilt som følger:

i) Etyl (2*R*)-2-[(2-[(2,3-difluorbenzyl)tio]-6-[(4-pyridin-4-ylpiperazin-1-yl)sulfonyl]amino}pyrimidin-4-yl)oksy]propanoat

Til en oppløsning av 1-pyridin-4-ylpiperazin (1.23 g) i dioksan (10ml) ble det satt sulfamid (0.746 g) og reaksjonsblandingen så varmet opp til tilbakeløp i dioksan i 72 timer. Reaksjonsblandingen ble renset ved lastning på SCX og eluert med (200 ml) MeOH/NH₃. Elueringsmidlet ble så redusert under vakuum for å gi 4-pyridin-4-ylpiperazin-1-sulfonamid som et hvitt fast stoff. En blanding av 4-pyridin-4-ylpiperazin-1-sulfonamid (0.260g), tris(dibenzylidenacetone)dipalladium (0) (50 mg), 2-dicykloheksylfosfino-2',4',6'-tri-*is*opropyl-1,1'-bifenyl (XPHOS) (50mg), cesium

30

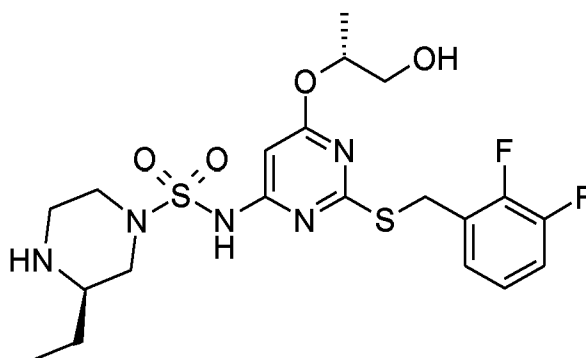
karbonat (0.438 g) og 2-[[6-klor-2-[[[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-4-pyrimidinyl]oksy]-
(2R)-propansyre etylester ((produktet fra eksempel 5 trinn i), 0.350g) i dioksan (10ml)
ble varmet opp til tilbakeløp i en mikrobølgeovn til 100C, 300W, åpen beholder med
avkjøling i 30 min. Reaksjonsblandingen ble så redusert under vakuum og resten fordelt
5 mellom EtOAc (150 ml) og H₂O (100 ml). De organiske væsker ble separert og det
vandige sjikt re-ekstrahert med EtOAc (2 x150ml). De organiske væsker ble kombinert,
tørket (MgSO₄) og redusert under vakuum for å gi subtitelforbindelsen som et gult fast
stoff. Utbytte: 0.720 g

10 MS: APCI(+ve) 595 [M+H⁺]

Eksempel 71

N-[2-[[[(2,3-Difluorfenyl)metyl]tio]-6-[(1*R*)-2-hydroksey-1-metyletoksy]-4-
pyrimidinyl]-(3*R*)-3-etyl piperazin-1-sulfonamid

15



Til en oppløsning av etyl(2*R*)-2-[(2-[(2,3-difluorbenzyl)tio]-6-[[[(3*R*)-3-
etyl piperazin)sulfonyl]amino} pyrimidin-4-yl)oksy]propanoat (produktet fra trinn i)
20 (0.71g) i THF (10 ml) ble det satt 2M LiBH₄ i THF (1.3 ml). Reaksjonsblandingen ble
så omrørt i 18 timer ved romtemperatur. Deretter ble mettet NH₄Cl (150 ml) tilsatt og
reaksjonsblandingen så ekstrahert med DCM (3x150 ml). De organiske væsker ble
kombinert, tørket (MgSO₄) og redusert under vakuum og den resulterende rest ble
renset ved preparativ HPLC for å gi tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff. Utbytte: 70
25 mg

MS: APCI(+ve) 504 [M+H⁺]

¹H NMR: (CDCl₃) δ 0.87 (t, 3H), 1.28 (d, 3H), 1.53-1.63 (m, 1H), 1.63-1.73 (m, 1H),
2.79-2.88 (m, 1H), 2.95-3.08 (m, 2H), 3.61-3.80 (m, 4H), 3.97-4.05 (m, 1H), 4.08-4.16

(m, 1H), 4.33-4.44 (m, 2H), 5.28-5.36 (m, 1H), 6.28 (m, 1H), 6.99-7.12 (m, 2H), 7.19-7.24 (m, 1H)

Mellomproduktet for denne forbindelse ble fremstilt som følger:

5

i) Etyl (2*R*)-2-[(2-[(2,3-difluorbenzyl)tio]-6-[[[(3*R*)-3-etylpipezazin-1-sulfonamid)sulfonyl]amino]pyrimidin-4-yl)oksy]propanoat

Til en oppløsning av (3*R*)-3-etylpipezazin (0.5g) i dioksan (10ml) ble det satt sulfamid (0.373g) og reaksjonsblandingen så varmet opp til tilbakeløp i dioksan i 3 dager.

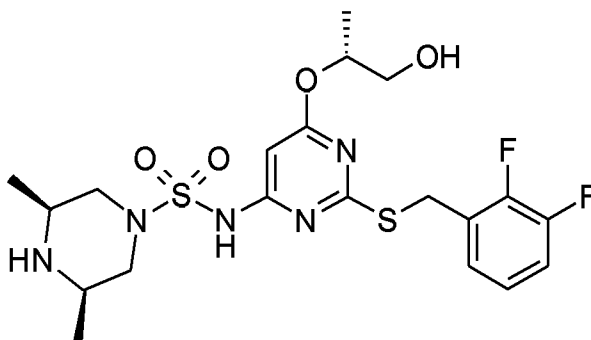
- 10 Reaksjonsblandingen ble rensert ved lasting på SCX og eluering med (200 ml) MeOH/NH₃. Elueringsmidlet ble så redusert under vakuum for å gi (3*R*)-3-etylpipezazin-1-sulfonamid som et hvitt fast stoff. En blanding av (3*R*)-3-etylpipezazin-1-sulfonamid (0.260g), tris(dibenzylidenacetone)dipalladium (0) (50 mg), 2-dicykloheksylfosfino-2',4',6'-tri-*is*opropyl-1,1'-bifenyl (XPHOS) (50mg), cesium
- 15 karbonat (0.438 g) og 2-[[6-klor-2-[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-4-pyrimidinyl]oksy]-(2*R*)-propansyre etylester ((produktet fra eksempel 5 trinn i), 0.350g) i dioksan (10ml) ble varmet opp at tilbakeløp i en mikrobølgeovn til 100°C, 300W, åpen beholder med avkjøling i 30min. Reaksjonsblandingen ble så redusert under vakuum og resten fordelt mellom EtOAc (150 ml) og H₂O (100 ml). De organiske væsker ble separert og det
- 20 vandige sjikt re-ekstrahert med EtOAc (2 x150ml). De organiske væsker ble kombinert, tørket (MgSO₄) og redusert under vakuum for å gi subtitelforbindelsen som et gult fast stoff. Utbytte: 0.705 g

MS: APCI(+ve) 546 [M+H⁺]

25

Eksempel 72

***N*-[2-[[[(2,3-Difluorfenyl)metyl]tio]-6-[(1*R*)-2-hydroksey-1-metyletoksy]-4-pyrimidinyl]- (3*R*,5*S*)-3,5-dimetylpipezazin-1-sulfonamid**



30

Til en oppløsning av etyl(2*R*)-2-[(2-[(2,3-difluorbenzyl)tio]-6-[[[(3*R*,5*S*)-3,5-dimetylpiperazin)sulfonyl]amino}pyrimidin-4-yl)oksy]propanoat (produktet fra trinn i), 0.50g) i THF (10 ml) ble det satt 2M LiBH₄ i THF (0.9 ml). Reaksjonsblandingen ble så omrørt i 18 timer ved romtemperatur. Mettet NH₄Cl (150 ml) ble satt til reaksjons-

5 blandingen som ble ekstrahert med DCM (3x150 ml). De organiske væsker ble kombinert, tørket (MgSO₄) og redusert under vakuum og den resulterende rest ble rensset ved preparativ HPLC for å gi tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff. Utbytte: 80 mg

10 MS: APCI(+ve) 504 [M+H⁺]

¹H NMR: (DMSO) δ 1.13 (d, 6H), 3.01-3.21 (m, 2H), 3.37-3.57 (m, 4H), 4.33-4.43 (m, 2H), 4.76-4.81 (m, 2H), 4.97-5.05 (m, 1H), 5.81 (s, 1H), 7.09-7.17 (m, 1H), 7.26-7.35 (m, 1H), 7.39-7.45 (m, 1H)

15 Mellomproduktet for denne forbindelse ble fremstilt som følger:

i) Etyl (2*R*)-2-[(2-[(2,3-difluorbenzyl)tio]-6-[[[(3*R*,5*S*)-3,5-dimetylpiperazin)sulfonyl]amino}pyrimidin-4-yl)oksy]propanoat

20 Til en oppløsning av (2*R*,6*S*)-2,6-dimetylpiperazin (1g) i dioksan (10ml) ble det satt sulfamid (0.746g) og reaksjonsblandingen ble varmet opp til tilbaketilbake i dioksan i 72 timer. Reaksjonsblandingen ble fordelt mellom EtOAc (150ml) og H₂O (150ml) og det vandige re-ekstrahert med EtOAc (2x150ml). De organiske væsker ble samlet og tørket og redusert under vakuum for å gi (3*R*,5*S*)-3,5-dimetylpiperazin-1-sulfonamid som et

25 hvitt fast stoff (0.29g). En blanding av (3*R*,5*S*)-3,5-dimetylpiperazin-1-sulfonamid (0.29g), tris(dibenzylidenacetone)dipalladium (0) (50 mg), 2-dicykloheksylfosfino-2',4',6'-tri-*isopropyl*-1,1'-bifenyl (XPHOS) (50mg), cesium karbonat (0.628 g) og 2-[[6-klor-2-[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-4-pyrimidinyl]oksy]-(2*R*)-propansyre etylester (produktet fra eksempel 5 trinn i), 0.5g) i dioksan (10ml) ble varmet opp til tilbaketilbake i

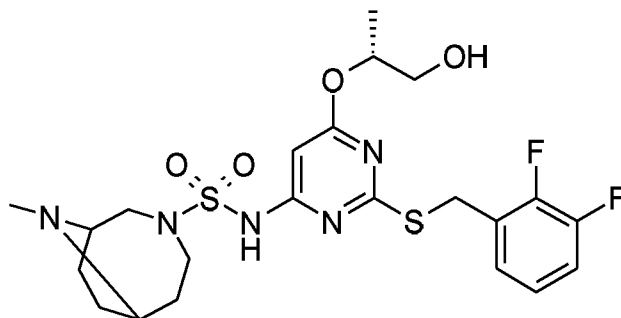
30 en mikrobølgeovn til 100°C, 300W, åpen beholder med avkjøling i 30min. Reaksjonsblandingen ble så redusert under vakuum og resten ble fordelt mellom EtOAc (150 ml) og H₂O (100 ml). De organiske væsker ble separert og det vandige sjikt re-ekstrahert med EtOAc (2 x150ml). De organiske væsker ble kombinert, tørket (MgSO₄) og redusert under vakuum for å gi subtittelforbindelsen som et gult fast stoff. Utbytte:

35 0.940 g

MS: APCI(+ve) 546 [M+H⁺]

Eksempel 73

***N*-{2-[(2,3-Difluorbenzyl)tio]-6-[(1*R*)-2-hydroksey-1-metyletoksy]pyrimidin-4-yl}-9-metyl-3,9-diazabicyklo[4.2.1]nonane-3-sulfonamid**



Til en oppløsning av etyl (2*R*)-2-[(2-[(2,3-difluorbenzyl)tio]-6-{[(9-metyl-3,9-diazabicyklo[4.2.1]non-3-yl)sulfonyl]amino}pyrimidin-4-yl)oksy]propanoat (produktet fra trinn i), 0.35g) i THF (10ml) ble det satt 2M LiBH₄ i THF (0.6ml). Reaksjonen ble så omrørt i 18 timer ved romtemperatur. Mettet NH₄Cl (150ml) ble satt til reaksjonsblandingen som ble ekstrahert med DCM (3x150ml). De organiske væsker ble kombinert, tørket (MgSO₄) og redusert under vakuum og den resulterende rest ble rensed ved preparativ HPLC for å gi tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff. Utbytte 20mg

MS: APCI(+ve) 530 [M+H⁺]

¹H NMR: (CDCl₃) δ 1.27 (d, 3H), 1.32-1.40 (m, 2H), 1.65-1.80 (m, 4H), 2.54 (s, 3H), 2.91-3.05 (m, 2H), 3.39-3.48 (m, 2H), 3.65-3.75 (m, 2H), 4.03-4.11 (m, 1H), 4.16-4.24 (m, 1H), 4.32-4.46 (m, 2H), 5.22-5.28 (m, 1H), 6.19 (s, 1H), 6.98-7.08 (m, 2H), 7.20-7.32 (m, 1H)

Mellomproduktet for denne forbindelse ble fremstilt som følger:

i) Etyl (2*R*)-2-[(2-[(2,3-difluorbenzyl)tio]-6-{[(9-metyl-3,9-diazabicyklo[4.2.1]non-3-yl)sulfonyl]amino}pyrimidin-4-yl)oksy]propanoat

Til en oppløsning av 9-metyl-3,9-diazabicyklo[4.2.1]nonan (0.56g) i 1,4-dioksan (10ml) ble det satt sulfamid (0.37g) og reaksjonsblandingen ble oppvarmet til tilbakesløp i 1,4-dioksan i 72 timer. Reaksjonsblandingen ble rensed ved lasting på SCX og eluert med

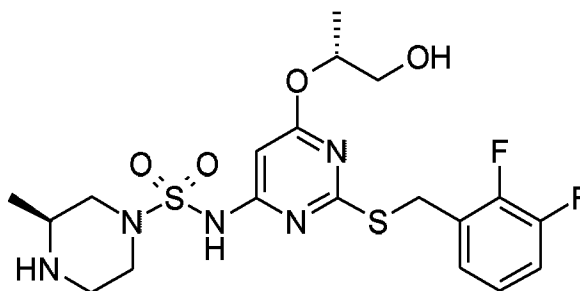
7N NH₃/MeOH (200ml). Elueringsmidlet ble så redusert under vakuum og man oppnådde 9-metyl-3,9-diazabicyklo[4.2.1]nonan-3-sulfonamid (0.13g) som et gult fast stoff. En blanding av 9-metyl-3,9-diazabicyklo[4.2.1]nonan-3-sulfonamid (0.13g), tris(dibenzylidenacetone)dipalladium (0) (50mg), 2-dicykloheksylfosfino-2',4',6'-tri-
 5 isopropyl-1,1'-bifenyl (XPHOS) (50mg), cesium karbonat (0.31g) og 2-[[6-klor-2-[[[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-4-pyrimidinyl]oksy]-(2R)-propansyre etylester (produktet fra eksempel 5 trinn i), 0.25g i 1,4-dioksan (10ml) ble varmet opp til tilbakeløp i en mikrobølgeovn til 100°C, 300W, åpen beholder med avkjøling i 30min. Reaksjonsblanding ble så redusert under vakuum og resten fordelt mellom EtOAc (150ml) og
 10 H₂O (100ml). De organiske væsker ble separert og det vandige sjikt re-ekstrahert med EtOAc (2 x150ml). De organiske væsker ble kombinert, tørket (MgSO₄) og redusert under vakuum for å gi subtittelforbindelsen som et gult fast stoff. Utbytte 0.35 g

MS: APCI(+ve) 572 [M+H⁺]

15

Eksempel 74

***N*-[2-[[[(2,3-Difluorfenyl)metyl]tio]-6-[(1*R*)-2-hydroksey-1-metyletoksy]-4-pyrimidinyl]-(3*S*)-3-metylpiperazin-1-sulfonamid**



20

Til en oppløsning av etyl (2*R*)-2-[(2-[(2,3-difluorbenzyl)tio]-6-[[[(3*S*)-3-metylpiperazin-1-sulfonamid)sulfonyl]amino}pyrimidin-4-yl)oksy]propanoat (produktet fra trinn i) (0.94g) i THF (10 ml) ble det satt 2M LiBH₄ i THF (1.8 ml).
 25 Reaksjonsblanding ble så omrørt i 18 timer ved romtemperatur. Mettet NH₄Cl (150 ml) ble satt til reaksjonsblanding som så ble ekstrahert med DCM (3x150 ml). De organiske væsker ble kombinert, tørket (MgSO₄) og redusert under vakuum og den resulterende rest ble rensert ved preparativ HPLC for å gi tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff. Utbytte: 35 mg
 30 MS: APCI(+ve) 490 [M+H⁺]

¹H NMR: (CDCl₃) δ 1.36 (d, 3H), 1.61 (d, 3H), 2.81-3.03 (m, 3H), 3.20-3.39 (m, 4H), 3.67-3.84 (m, 2H), 4.22-4.44 (m, 2H), 5.29-5.37 (m, 1H), 6.18 (s, 1H), 7.02-7.11 (m, 2H), 7.13-7.19 (m, 1H)

- 5 Mellomproduktet for denne forbindelse ble fremstilt som følger:

i) Etyl (2*R*)-2-[(2-[(2,3-difluorbenzyl)tio]-6-{[(3*S*)-3-metylpiperazin)sulfonyl]amino}pyrimidin-4-yl)oksy]propanoat

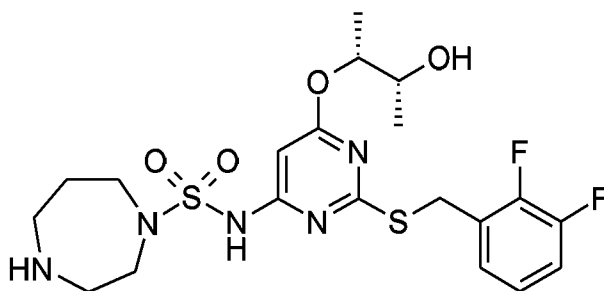
- Til en oppløsning av (2*S*)-2-metylpiperazin (0.914g) i dioksan (10ml) ble det satt
 10 sulfamid (0.746g) og reaksjonsblandingen oppvarmet til tilbakesløp i dioksan i 3 dager. Reaksjonsblandingen ble fordelt mellom EtOAc (150ml) og H₂O (150ml) og det vandige re-ekstrahert med EtOAc (2x150ml). De organiske væsker ble samlet, tørket og redusert under vakuum for å gi (3*S*)-3-metylpiperazin-1-sulfonamid som et hvitt fast stoff (0.27g). En blanding av (3*S*)-3-metylpiperazin-1-sulfonamid (0.27g),
 15 tris(dibenzylidenacetone)dipalladium (0) (50 mg), 2-dicykloheksylfosfino-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-bifenyl (XPHOS) (50mg), cesium karbonat (0.628 g) og 2-[[6-klor-2-[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-4-pyrimidinyl]oksy]-(2*R*)-propansyre etylester ((produktet fra eksempel 5 trinn i), 0.50g) i dioksan (20ml) ble varmet opp under tilbakesløp i en mikrobølgeovn til 100°C, 300W, åpen beholder med avkjøling i 30 min.
 20 Reaksjonsblandingen ble så redusert under vakuum og resten fordelt mellom EtOAc (150 ml) og H₂O (100 ml). De organiske væsker ble separert og det vandige sjikt re-ekstrahert med EtOAc (2 x150ml). De organiske væsker ble kombinert, tørket (MgSO₄) og redusert under vakuum for å gi subtittelforbindelsen som et gult fast stoff. Utbytte: 0.940 g

25

MS: APCI(+ve) 532 [M+H⁺]

Eksempel 75

- N-(2-[(2,3-Difluorbenzyl)tio]-6-{[(1*R*,2*R*)-2-hydroksy-metylpropyl]oksy}pyrimidin-4-yl)-1,4-diazepan-1-sulfonamid**
 30



N-(2-[(2,3-Difluorbenzyl)thio]-6-[(1R,2R)-2-hydroksy-metylpropyl]oksy} pyrimidin-4-yl)-*tert*-butyl 4-(aminosulfonyl)-1,4-diazepan-1-karboksylat (1.6g) ble oppløst i DCM (30ml) og omrørt til oppløsning. Til denne oppløsning ble det satt TFA (30ml).

Reaksjonen ble så omrørt ved romtemperatur over natten. Reaksjonsblandingen ble så redusert under vakuum og den resulterende gul rest renses ved HPLC for å gi tittel-forbindelsen som et hvitt fast stoff. Utbytte: 76mg

MS: APCI(+ve) 504 [M+H⁺]

¹H NMR: (DMSO) δ 1.04 (d, 3H), 1.14 (d, 3H), 1.96-2.02 (m, 2H), 3.16-3.24 (m, 2H), 3.41-3.45 (m, 4H), 3.66-3.74 (m, 2H), 4.41-4.49 (m, 2H), 4.99-5.05 (m, 1H), 5.09 (s, 1H), 7.14-7.23 (m, 1H), 7.31-7.40 (m, 2H), 8.65-8.72 (m, 2H)

Mellomproduktet for denne forbindelse ble fremstilt som følger:

i) N-(2-[(2,3-Difluorbenzyl)thio]-6-[(1R,2R)-2-hydroksy-metylpropyl]oksy}pyrimidin-4-yl)-*tert*-butyl 4-(aminosulfonyl)-1,4-diazepan-1-karboksylat

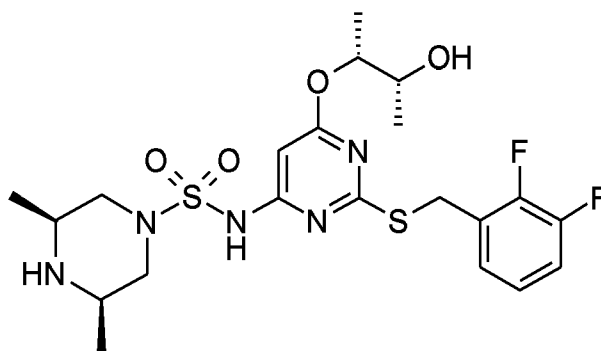
En blanding av 4-sulfamoyl-1,4-diazepan-1-karboksylsyre *tert*-butyl ester (produktet fra eksempel 68 trinn i) (0.541g), tris(dibenzylidenacetone)dipalladium (0) (50 mg), 2-dicykloheksylfosfino-2',4',6'-tri-*isopropyl*-1,1'-bifenyl (XPHOS) (50mg), cesium karbonat (0.55 g) og (2*R*,3*R*)-3-({6-klor-2-[(2,3-difluorbenzyl)thio]pyrimidin-4-yl}oksy)butan-2-ol (produktet fra eksempel 4 trinn i), (0.541g) i dioksan (40ml) ble varmet opp til tilbakeløp i en mikrobølgeovn ved 100°C, 300W, åpen beholder med avkjøling i 15 min. Reaksjonsblandingen ble så redusert under vakuum og resten separert mellom DCM (200 ml) og H₂O (150 ml). De organiske væsker ble separert og det vandige sjikt re-ekstrahert med DCM (2 x 200ml). De organiske væsker ble kombinert, tørket (MgSO₄) og redusert under vakuum og den resulterende rest ble renses ved preparativ HPLC for å gi subtittelforbindelsen som en gul olje. Utbytte: 1.6g

MS: APCI(+ve) 604 [M+H⁺]

115

Eksempel 76

N-(2-[(2,3-Difluorbenzyl)tio]-6-{[(1R,2R)-2-hydroksy-metylpropyl]oksy}pyrimidin-4-yl)- (3R,5S)-3,5-dimetylpiperazin-1-sulfonamid



5

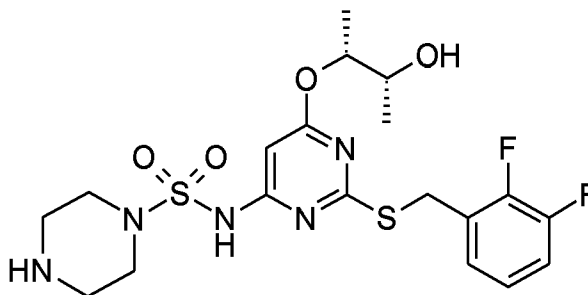
Til en oppløsning av (2R,6S)-2,6-dimetylpiperazin (1g) i dioksan (10ml) ble det satt sulfamid (0.746g) og reaksjonsblandingen så varmet opp til tilbakebøl i dioksan i 3 dager. Reaksjonsblandingen ble fordelt mellom EtOAc (150ml) og H₂O (150ml) og det vandige re-ekstrahert med EtOAc (2x150ml). De organiske væsker ble samlet, tørket og redusert under vakuum for å gi (3R,5S)-3,5-dimetylpiperazin-1-sulfonamid som et hvitt fast stoff (1.05g). En blanding av (3R,5S)-3,5-dimetylpiperazin-1-sulfonamid (0.541g), tris(dibenzylidenacetone)dipalladium (0) (50 mg), 2-dicykloheksylfosfino-2',4',6'-tri-isopropyl-1,1'-bifenyl (XPHOS) (50mg), cesium karbonat (0.731 g) og (2R,3R)-3-({6-klor-2-[(2,3-difluorbenzyl)tio]pyrimidin-4-yl}oksy)butan-2-ol ((produktet fra eksempel 4 trinn i), 0.541g) i dioksan (40ml) ble varmet opp til tilbakebøl i en mikrobølgeovn til 100°C, 300W, åpen beholder med avkjøling i 20min. Reaksjonsblandingen ble så redusert under vakuum og resten separert mellom DCM (200 ml) og H₂O (200 ml). De organiske væsker ble separert og det vandige sjikt re-ekstrahert med DCM (2 x 200ml). De organiske væsker ble kombinert, tørket (MgSO₄) og redusert under vakuum og den resulterende rest ble rensert ved preparativ HPLC for å gi tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff. Utbytte: 80mg

MS: APCI(+ve) 518 [M+H⁺]
¹H NMR: (CD₃OD) δ 1.16 (d, 3H), 1.22 (d, 3H), 1.33 (d, 6H), 2.89-2.96 (m, 2H), 3.37-3.48 (m, 2H), 3.78-3.85 (m, 1H), 3.99-4.04 (m, 2H), 4.40-4.50 (m, 2H), 5.09-5.16 (m, 1H), 5.99 (s, 1H), 7.07-7.21 (m, 2H), 7.30-7.36 (m, 2H)

25

Eksempel 77

N-(2-[(2,3-Difluorbenzyl)tio]-6-[[[(1R,2R)-2-hydroksymetylpropyl]oksy}pyrimidin-4-yl)- piperazin-1-sulfonamid



5

N-(2-[(2,3-difluorbenzyl)thio]-6- [[[(1R,2R)-2-hydroksymetylpropyl]oksy}pyrimidin-4-yl) *tert*-butyl 4-(aminosulfonyl)piperazin-1-karboksylat (1.45g) ble oppløst i DCM (10ml) og omrørt ved romtemperatur til homogen tilstand. TFA (10ml) ble så langsom
 10 tilsatt og reaksjonsblandingen omrørt over natten. Reaksjonsblandingen ble redusert under vakuum, oppløst i MeOH og rensert ved preparativ HPLC for å gi tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff. Utbytte: 25mg

MS: APCI(+ve) 490 [M+H⁺]

15 ¹H NMR: (DMSO) δ 1.02 (d, 3H), 1.09 (d, 3H), 3.01-3.05 (m, 4H), 3.14-3.18 (m, 4H), 3.64-3.71 (m, 2H), 4.32-4.42 (m, 2H), 4.69-4.73 (m, 1H), 4.87-4.94 (m, 1H), 5.84 (s, 1H), 7.10-7.17 (m, 1H) , 7.27-7.34 (m, 1H), 7.40-7.46 (m, 1H)

Mellomproduktet for denne forbindelse ble fremstilt som følger:

20

i) N-(2-[(2,3-Difluorbenzyl)thio]-6-[[[(1R,2R)-2-hydroksymetylpropyl]oksy}pyrimidin-4-yl) *tert*-butyl 4-(aminosulfonyl)piperazin-1-karboksylat

En blanding av 4-(aminosulfonyl)-1,1-dimetyletylester-1-piperazinkarboksylsyre
 25 (0.663g), tris(dibenzylidenacetone)dipalladium (0) (50 mg), 2-dicykloheksylfosfino-2',4',6'-tri-*isopropyl*-1,1'-bifenyl (XPHOS) (50mg), cesium karbonat (0.731 g) og (2*R*,3*R*)-3-({6-klor-2-[(2,3-difluorbenzyl)thio]pyrimidin-4-yl}oksy)butan-2-ol ((produktet fra eksempel 4 trinn i), 0.541g) i dioksan (40ml) ble varmet opp til tilbakebølge i en mikrobølgeovn til 100°C, 300W, åpen beholder med avkjøling i 1,5
 30 timer. Reaksjonsblandingen ble redusert under vakuum og resten fordelt mellom EtOAc (200 ml) og H₂O (200 ml). De organiske væsker ble separert og det vandige sjiktet re-

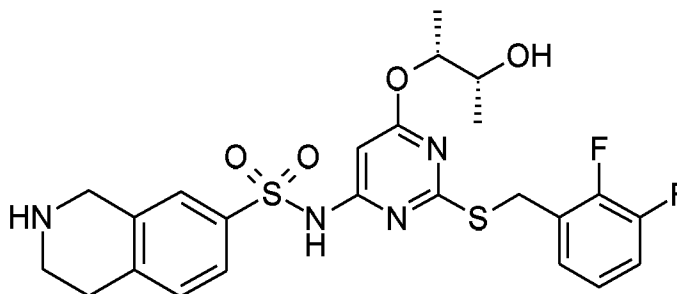
ekstrahert med EtOAc (2 x 200ml). De organiske væsker ble kombinert, tørket (MgSO₄) og redusert under vakuum for å gi subtitelforbindelsen som et gult fast stoff. Utbytte: 1.45g.

5 MS: APCI(+ve) 590 [M+H⁺]

Eksempel 78

N-(2-[(2,3-Difluorbenzyl)tio]-6-{[(1R,2R)-2-hydroksymetylpropyl]oksy}pyrimidin-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-sulfonamid

10



N-(2-[(2,3-difluorbenzyl)thio]-6-{[(1R,2R)-2-hydroksymetylpropyl]oksy}pyrimidin-4-yl) 2-(trifluoracetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisokinoline-7-sulfonamid (produktet fra trinn iii),
 15 0.54g) ble satt til en oppløsning av 7N NH₃ i MeOH (20ml), forseglet og omrørt ved romtemperatur i 1 time. Reaksjonsblandingen ble redusert under vakuum og den resulterende rest renses ved preparativ HPLC for å gi tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff. Utbytte: 180mg.

20 MS: APCI(+ve) 537 [M+H⁺]

¹H NMR: (DMSO) δ 0.98 (d, 3H), 1.04 (d, 3H), 2.95 (t, 2H), 3.30 (t, 2H), 3.60-3.67 (m, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.25-4.27 (m, 2H), 4.78-4.85 (m, 1H), 5.63 (s, 1H), 7.09-7.15 (m, 1H), 7.21-7.23 (m, 1H), 7.26-7.39 (m, 2H), 7.56-7.61 (m, 2H)

25 Mellomproduktene for denne forbindelse ble fremstilt som følger:

i) N-(tert-Butyl)-2-(trifluoracetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisokinoline-7-sulfonamid

Til en oppløsning av 2-(trifluoracetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-sulfonyl klorid (3g) i DCM (50ml) ble det satt 2-metylpropan-2-amin (1.73g). Reaksjonsblandingen ble
 30 så omrørt ved romtemperatur i 18 timer. Reaksjonsblandingen ble fordelt mellom H₂O (100ml) og DCM (100ml). De organiske væsker ble separert og det vandig sjikt re-

ekstrahert med DCM (2 x 200ml). De organiske væsker ble kombinert, tørket (MgSO₄) og redusert under vakuum for å gi subtittelforbindelsen som en fargeløs olje. Utbytte: 3.56g

- 5 ¹H NMR: (DMSO) δ 1.10 (s, 9H), 2.95-3.02 (m, 2H), 3.80-3.86 (m, 2H), 4.79-4.86 (m, 2H), 7.37-7.49 (m, 2H), 7.63-7.72 (m, 1H)

ii) 1,2,3,4-Tetrahydroisokinoline-7-sulfonamid

- 10 *N*-(*tert*-Butyl)-2-(trifluoracetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisokinoline-7-sulfonamid (produktet fra trinn i), 1.78g) ble oppløst i TFA og omrørt ved romtemperatur i 96 timer.

Reaksjonen ble redusert under vakuum og resten renses ved kolonne kromatografi på silikagel 50% EtOAc/50 % *iso*-heksan for å gi subtittelforbindelsen som et hvitt fast stoff. Utbytte: 0.65g

- 15 ¹H NMR: (DMSO) δ 2.95-3.02 (m, 2H), 3.80-3.86 (m, 2H), 4.80-4.85 (m, 2H), 7.38-7.43 (m, 1H), 7.64-7.77 (m, 2H)

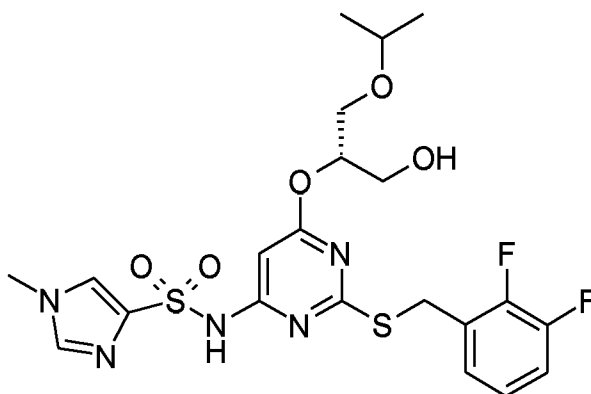
iii) N-(2-[(2,3-Difluorbenzyl)tio]-6-[(1R,2R)-2-hydroksymetylpropyl]oksy)pyrimidin-4-yl) 2-(trifluoracetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisokinoline-7-sulfonamid

- 20 En blanding av 1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-sulfonamid (produktet fra trinn ii), 0.65g), tris(dibenzylidenacetone)dipalladium (0) (50 mg), 2-dicykloheksylfosfino-2',4',6'-tri-*isopropyl*-1,1'-bifenyl (XPHOS) (50mg), cesium karbonat (0.731 g) og (2*R*,3*R*)-3-({6-klor-2-[(2,3-difluorbenzyl)tio]pyrimidin-4-yl}oksy)butan-2-ol (produktet fra eksempel 4 trinn i), 0.432g) i dioksan (40ml) ble varmet opp til tilbakesløp i en mikrobølgeovn til 100°C, 300W, åpen beholder med avkjøling i 20 min. Reaksjonsblandingen ble så redusert under vakuum og resten separert mellom DCM (100 ml) og H₂O (100 ml). De organiske væsker ble separert og det vandige sjikt re-ekstrahert med DCM (2 x 100ml). De organiske væsker ble kombinert, tørket (MgSO₄) og redusert under vakuum og den resulterende rest renses ved kolonne kromatografi på silika 50% EtOAc/50 % *iso*-heksan for å gi subtittelforbindelsen som en klar olje. Utbytte: 0.54g
- 30

MS: APCI(+ve) 633 [M+H⁺]

Eksempel 79

***N*-{2-[(2,3-Difluorbenzyl)tio]-6-[(1*S*)-2-hydroksey-1-(isopropoksymetyl)etoksy]pyrimidin-4-yl}-1-metyl-1*H*-imidazol-4-sulfonamid**



5

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til prosedyren som skissert i eksempel 34 ved bruk av *N*-{6-[(1*R*)-2-{[*tert*-butyl(dimetyl)silyl]oksy}-1-(isopropoksymetyl)etoksy]-2-[(2,3-difluorbenzyl)tio]pyrimidin-4-yl}-1-metyl-1*H*-imidazol-4-sulfonamid (produktet fra trinn (v)) (90mg) i THF (5ml) og 1M oppløsning av tetrabutylammoniumfluorid i THF (0.28ml) for å gi tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff. Utbytte: 30mg.

MS: APCI(+ve) 530 [M+H⁺]
¹H NMR:(DMSO) δ 0.98 - 1.04 (m, 6H), 3.47 - 3.56 (m, 4H), 3.67 (s, 3H), 4.40 (s, 2H),
 5.14 (q, 1H), 6.17 (s, 1H), 7.07 - 7.18 (m, 1H), 7.28 - 7.41 (m, 2H), 7.79 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 11.57 (s, 1H)

Mellomproduktene for denne forbindelse ble fremstilt som følger:

i) (4*R*)-4-(*iso*Propoksymetyl)-2,2-dimetyl-1,3-dioksolan

Til en oppløsning av 2,2-dimetyl-1, 3-dioksolan-4-metanol (2g), i DMSO (50ml), ble det porsjonsvis satt kaliumhydroksid ved 0°C og det hele så varmet opp til romtemperatur. 2-iod-propan (43ml) ble satt til blandingen ved 0°C og det hele så omrørt u 72 timer ved romtemperatur. Reaksjonsblanding ble fortynnet med H₂O og ekstrahert med EtOAc. Det organiske sjikt ble vasket med H₂O og så brine (x2) og tørket (MgSO₄), filtrert og fordampet for å gi subtittelforbindelsen som en klar, fargeløs olje. Utbytte: 2g

¹H NMR:(DMSO) δ 1.08 (d, 6H), 1.26 (d, 3H), 1.31 (s, 3H), 3.30 - 3.43 (m, 2H), 3.51 - 3.61 (m, 2H), 3.94 - 4.00 (m, 1H), 4.08 - 4.15 (m, 1H)

ii) (2*S*)-3-*iso*Propoksypropan-1,2-diol

- 5 Acetylklorid ble tilsatt dråpevis satt til en oppløsning av MeOH (30ml) ved 0°C under omrøring i 5 min. En oppløsning av (4*R*)-4-(*isopropoksymetyl*)-2,2-dimetyl-1,3-dioksolan (1.7g) (produktet fra trinn (i), i MeOH (30ml), ble dråpevis satt til reaksjonsblandingen. Oppløsningen ble så varmet opp til romtemperatur og omrørt i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble fordampet for å gi subtittelforbindelsen som en klar olje.
- 10 Utbytte: 0.8g

¹H NMR:(DMSO) δ 1.07 (dd, 6H), 3.21 - 3.37 (m, 4H), 3.47 - 3.55 (m, 2H)

iii) (2*R*)-1-[[*tert*-Butyl(dimetyl)silyl]oksy]-3-*isopropoksypropan*-2-ol

- 15 Subtittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til prosedyren som skissert i eksempel 34 trinn iii) ved bruk av (2*S*)-3-*isopropoksypropan*-1,2-diol (0.80g) (produktet fra trinn (ii) i DCM (10ml), *tert*-butyldimetylsilyl klorid (1.59g), trietylamin (1.43ml) og 4-(dimetylamino)pyridin (50mg) ved 0°C for å gi subtittelforbindelsen som en klar, fargeløs olje. Utbytte: 1.86g
- 20 ¹H NMR:(DMSO) δ 0.07 (s, 6H), 0.91 (s, 9H), 1.11 (d, 6H), 3.26 - 3.35 (m, 2H), 3.37 - 3.45 (m, 2H), 3.49 - 3.61 (m, 2H), 4.63 (d, 1H)

iv) 4-[(1*R*)-2-[[*tert*-Butyl(dimetyl)silyl]oksy]-1-(*isopropoksymetyl*)etoksy]-6-klor-2-[(2,3-difluorbenzyl)tio]pyrimidin

- 25 Subtittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til prosedyren som skissert i eksempel 1 trinn iii) ved bruk av 4,6-Diklor-2-[(2, 3-difluorbenzyl)tio]pyrimidin (produktet fra eksempel 1 trinn ii) (0.46g), (2*R*)-1-[[*tert*-butyl(dimetyl)silyl]oksy]-3-*isopropoksypropan*-2-ol (produktet fra trinn iii) (0.66g), THF (5ml) og 60% natriumhydrid (80mg), for å gi subtittelforbindelsen som en fargeløs olje. Utbytte: 0.56g

30

MS: APCI(+ve) 519/521 [M+H⁺]

v) *N*-{6-[(1*R*)-2-[[*tert*-Butyl(dimetyl)silyl]oksy]-1-(*isopropoksymetyl*)etoksy]-2-[(2,3-difluorbenzyl)tio]pyrimidin-4-yl}-1-metyl-1*H*-imidazol-4-sulfonamid

- 35 Subtittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til prosedyren som skissert i eksempel 1 trinn (iv) ved bruk av en blanding av azetidin-1-sulfonamid (fremstilt i henhold til WO

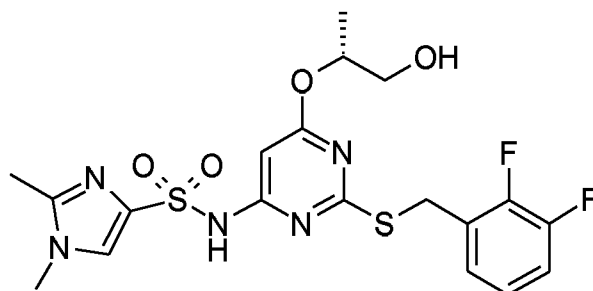
04/011443) (0.19g), tris(dibenzylidenacetone)dipalladium (0) (0.53g), 2-dicykloheksylfosfino-2',4',6'-tri-*isopropyl*-1,1'-bifenyl (XPHOS) (39mg), cesium karbonat (0.28g), 4-[(1*R*)-2-{[*tert*-butyl(dimetyl)silyl]oksy}-1-(*isopropoksymetyl*)-etoksy]-6-klor-2-[(2,3-difluorbenzyl)tio]pyrimidin (produktet fra trinn iv) (0.3g) og
 5 dioksan (15ml). Rensingen skjedde ved kolonne kromatografi over silikagel ved bruk av EtOAc/*iso*-heksan (2:8) 50:70 som elueringsmiddel, for å gi tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff. Utbytte: 90mg

MS: APCI(+ve) 645 [M+H⁺]

10

Eksempel 80

***N*-{2-[(2,3-Difluorbenzyl)tio]-6-[(1*R*)-2-hydroksey-1-metyletoksy]pyrimidin-4-yl}-1,2-dimetyl-1*H*-imidazol-4-sulfonamid**



15

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til prosedyren som skissert i eksempel 11 ved bruk av en blanding av etyl (2*R*)-2-[(2-[(2,3-difluorbenzyl)tio]-6-{[(1,2-dimetyl-1*H*-imidazol-4-yl)sulfonyl]amino}pyrimidin-4-yl)oksy]propanoat (produktet fra trinn (i))
 20 (0.25g), litium borhydrid (2M oppløsning i THF, 0.48ml) og THF (6ml). Rensing ved revers fase HPLC (symmetry som stasjonær fase og TFA/acetonitril som mobil fase), så triturerert med toluen, DCM og deretter Et₂O /*iso*-heksan for å gi tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff. Utbytte: 44mg

25 MS: APCI(+ve) 486 [M+H⁺]

¹H NMR:(DMSO) δ 1.14 (d, 3H), 2.27 (s, 3H), 3.44 - 3.49 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 4.41 (s, 2H), 5.02 - 5.14 (m, 1H), 6.11 (s, 1H), 7.08 - 7.20 (m, 1H), 7.25 - 7.43 (m, 2H), 7.92 (s, 1H), 11.44 (s, 1H)

30 Mellomproduktet for denne forbindelse ble fremstilt som følger:

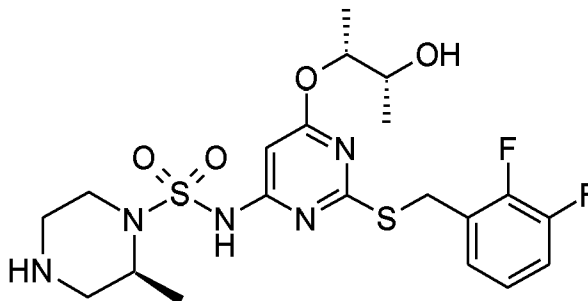
i) Etyl (2*R*)-2-[(2-[(2,3-difluorbenzyl)tio]-6-[(1,2-dimetyl-1*H*-imidazol-4-yl)sulfonyl]amino}pyrimidin-4-yl)oksy]propanoate

Subtittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til prosedyren som skissert i eksempel 1 trinn (iv) ved bruk av en blanding av 1,2-dimetyl-1*H*-imidazol-4-sulfonsyre amid
 5 (0.19g), tris(dibenzylidenacetone)dipalladium (0) (56mg), 2-dicykloheksylfosfino-2',4',6'-tri-*isopropyl*-1,1'-bifenyl (XPHOS) (41mg), cesium karbonat (0.32g), 2-[[6-klor-2-[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-4-pyrimidinyl]oksy]-(2*R*)-propansyre etylester (produktet fra eksempel 11 trinn i) (0.24g) og dioksan (20ml). Rensingen skjedde ved kolonne kromatografi på silikagel ved bruk av DCM /MeOH (100:1 til 90:10 gradient)
 10 som elueringsmiddel, for å gi tittelforbindelsen som et blekgult fast stoff. Utbytte: 0.25g

MS: APCI(+ve) 528 [M+H⁺]

Eksempel 111

15 **N-(2-[(2,3-Difluorbenzyl)tio]-6-[(1*R*,2*R*)-2-hydroksymetylpropyl]oksy}pyrimidin-4-yl)-(2*S*)-2-metylpipezazin-1-sulfonamid**



20 N-(2-[(2,3-difluorbenzyl)thio]-6-[(1*R*,2*R*)-2-hydroksymetylpropyl]oksy}pyrimidin-4-yl) *tert*-butyl 4-(aminosulfonyl)piperazin-1-karboksylat (produktet fra trinn ii), 0.65g) ble oppløst i DCM (15ml) og tillatt omrøring ved romtemperatur til homogen tilstand. TFA (15ml) ble så langsomt tilsatt og reaksjonsblandingen omrørt over natten. Reaksjonsblandingen ble redusert under vakuum, oppløst i MeOH og renset ved
 25 preparativ HPLC for å gi tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff. Utbytte 105mg.

¹H NMR: (DMSO) δ 1.04 (d, 3H), 1.14 (d, 3H), 1.27 (d, 3H), 2.82-2.91 (m, 1H), 2.97-3.06 (m, 1H), 3.19-3.27 (m, 2H), 3.36-3.44 (m, 1H), 3.67-3.77 (m, 2H), 4.14-4.21 (m, 1H), 4.41-4.50 (m, 2H), 4.98-5.05 (m, 1H), 5.91 (s, 1H), 7.14-7.21 (m, 1H), 7.31-7.41 (m, 2H), 11.28 (s, 1H)
 30

MS: APCI(+ve) 504.1 [M+H⁺]

Mellomproduktene for denne forbindelse ble fremstilt som følger:

5 **i) *tert*-Butyl (3*S*)-4-(aminosulfonyl)-3-metylpiperazin-1-karboksylat**

Til en oppløsning av (2*S*)-2-metylpiperazin-1-sulfonamid (0.5g) i dioksan (40ml) ble det satt sulfamid (0.288g) og reaksjonsblandingen så varmet opp til tilbakeløp med mikrobølger til 100⁰C, 300W, åpen beholder med avkjøling i 4 timer med dioksan. Reaksjonsblandingen ble fordelt mellom DCM (100ml) og H₂O (100ml) og det vandige re-ekstrahert med DCM (2x100ml). Det organiske ble samlet, tørket og redusert under vakuum for å gi subtitelforbindelsen som en klar, fargeløs olje (745mg).

¹H NMR: (DMSO) δ 1.11 (d, 3H), 1.40 (s, 9H), 2.84-3.13 (m, 3H), 3.32 (s, 2H), 3.64-3.72 (m, 1H), 3.78-3.93 (m, 1H), 6.80 (s, 2H)

15

ii) *N*-(2-[(2,3-Difluorbenzyl)tio]-6-[(1*R*,2*R*)-2-hydroksymetylpropyl]oksy}pyrimidin-4-yl)-*tert*-butyl (3*S*)-4-(aminosulfonyl)-3-metylpiperazin-1-karboksylat

En blanding av *tert*-butyl (3*S*)-4-(aminosulfonyl)-3-metylpiperazin-1-karboksylat ((produktet fra trinn i), 0.373g), tris(dibenzylidenacetone)dipalladium (0) (50 mg), 2-dicykloheksylfosfino-2',4',6'-tri-*is*opropyl-1,1'-bifenyl (XPHOS) (50mg), cesium karbonat (0.488 g) og (2*R*,3*R*)-3-({6-klor-2-[(2,3-difluorbenzyl)tio]pyrimidin-4-yl}oksy)butan-2-ol ((produktet fra eksempel 4 trinn i), 0.361g) i dioksan (20ml) ble varmet opp at tilbakeløp i en mikrobølgeovn til 100⁰C, 300W, åpen beholder med avkjøling i 1,5 timer. Reaksjonsblandingen ble så redusert under vakuum og resten separert mellom EtOAc (200 ml) og H₂O (200 ml). Det organiske ble separert og det vandig sjikt re-ekstrahert med EtOAc (2 x 200ml). Det organiske ble kombinert, tørket (MgSO₄) og redusert under vakuum for å gi subtitelforbindelsen som et gult fast stoff. Utbytte 0.65g.

30

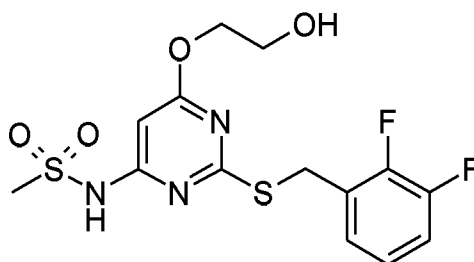
MS: APCI(+ve) 604.5 [M+H⁺]

Eksempel 112

***N*-[2-[(2,3-Difluorbenzyl)tio]-6-(2-hydroksyetoksy)pyrimidin-4-yl]metansulfonamid**

35

125

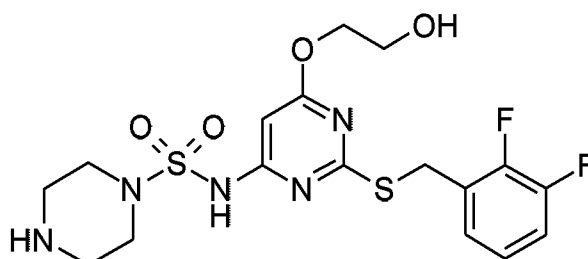


- En blanding av metansulfonamid (0.228g), tris(dibenzylidenacetone)dipalladium (0) (50 mg), 2-dicykloheksylfosfino-2',4',6'-tri-*isopropyl*-1,1'-bifenyl (XPHOS) (50mg),
 5 cesium karbonat (0.585 g) og 2-((6-klor-2-[(2,3-difluorbenzyl)tio]pyrimidin-4-yl}oksy)etanol ((produktet trinn i), 0.400g) i dioksan (20ml) ble varmet opp til tilbaketiløp i en mikrobølgeovn til 100°C, 300W, åpen beholder med avkjøling i 30 min. Reaksjonsblandingen ble så redusert under vakuum og resten separert mellom DCM (150 ml) og H₂O (100 ml). Det organiske ble separert og det vandige sjikt re-ekstrahert med DCM (2 x 150ml). Det organiske ble kombinert, tørket (MgSO₄) og redusert under
 10 vakuum og den resulterende rest ble renset ved preparativ HPLC for å gi tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff. Utbytte: 102mg
¹H NMR: (DMSO) δ 3.28 (s, 3H), 3.63-3.68 (m, 2H), 4.29 (t, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.87 (t, 1H), 6.03 (s, 1H), 7.13-7.19 (m, 1H), 7.31-7.43 (m, 2H), 11.12 (s, 1H)
 15 MS: APCI(+ve) 391.9 [M+H⁺]

Mellomproduktet for denne forbindelse ble fremstilt som følger:

i) 2-((6-Klor-2-[(2,3-difluorbenzyl)tio]pyrimidin-4-yl}oksy)etanol

- 20 Til en oppløsning av 4,6-diklor-2-[(2,3-difluorbenzyl)tio]pyrimidin ((produktet fra eksempel 1 trinn ii), 5g) og etylenglykol (1.517g) i THF (100ml) ble det langsomt satt NaH (1.3g) og reaksjonsblandingen så omrørt over natten ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble så fordelt mellom EtOAc (200 ml) og H₂O (200 ml). Det organiske ble separert og det vandige sjikt re-ekstrahert med EtOAc (2 x 200ml). Det
 25 organiske ble kombinert, tørket (MgSO₄) og redusert under vakuum og den resulterende rest renset ved kolonne kromatografi over silikagel 10% EtOAc/90% *iso*-heks for å gi subtittelforbindelsen som en klar olje. Utbytte: 2.4g
 MS: APCI(+ve) 332/334 [M+H⁺]
 30 ¹H NMR: (DMSO) δ 3.90-3.95 (m, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.45-4.48 (m, 2H), 6.48 (s, 1H), 6.98-7.10 (m, 2H), 7.24-7.30 (m, 1H)

Eksempel 113***N*-[2-[(2,3-Difluorbenzyl)tio]-6-(2-hydroksyetoksy)pyrimidin-4-yl] piperazin-1-sulfonamid**

5

Til en oppløsning av *N*-[2-[(2,3-difluorbenzyl)tio]-6-(2-hydroksyetoksy)pyrimidin-4-yl] *tert*-butyl 4-(aminosulfonyl)piperazin-1-karboksylat ((produktet fra trinn i), 0.70g) i DCM (20ml) ble det satt TFA (20ml). Reaksjonsblandingen ble så omrørt ved rom-
 10 temperatur i 18 timer. Reaksjonen ble så redusert under vakuum og resten oppløst i 7N NH₃/MeOH (20ml) og omrørt ved romtemperatur i 1 time. Reaksjonsblandingen ble så redusert under vakuum og resten renses ved preparativ HPLC for å gi tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff. Utbytte: 33mg

15 MS: APCI(+ve) 462 [M+H⁺]

¹H NMR: (DMSO) δ 3.01-3.05 (m, 4H), 3.13-3.17 (m, 4H), 3.60-3.64 (m, 2H), 4.16 (t, 2H), 4.38 (m, 2H), 4.79 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 7.09-7.17 (m, 1H), 7.26-7.35 (m, 1H), 7.41-7.46 (m, 1H)

20 Mellomproduktet for denne forbindelse ble fremstilt som følger:

i) *N*-[2-[(2,3-Difluorbenzyl)tio]-6-(2-hydroksyetoksy)pyrimidin-4-yl] *tert*-butyl 4-(aminosulfonyl)piperazin-1-karboksylat

En blanding av 4-(aminosulfonyl)-1,1-dimetyletylester-1-piperazinkarboksylsyre

25 (produktet fra eksempel 15 trinn i) (0.637g), tris(dibenzylidenacetone)dipalladium (0) (50mg), 2-dicykloheksylfosfino-2',4',6'-tri-*is*opropyl-1,1'-bifenyl (XPHOS) (50mg), cesium karbonat (0.385 g) og 2-({6-klor-2-[(2,3-difluorbenzyl)tio]pyrimidin-4-yl}oksy)etanol (produktet fra eksempel 112 trinn ii), 0.400g) i dioksan (20ml) ble varmet opp til tilbakeløp i en mikrobølgeovn til 100⁰C, 300W, åpen beholder med
 30 avkjøling i 30 min. Reaksjonsblandingen ble så redusert under vakuum og resten separert mellom DCM (150 ml) og H₂O (100 ml). Det organiske ble separert og det vandige sjikt re-ekstrahert med DCM (2 x 150ml). Det organiske ble kombinert, tørket

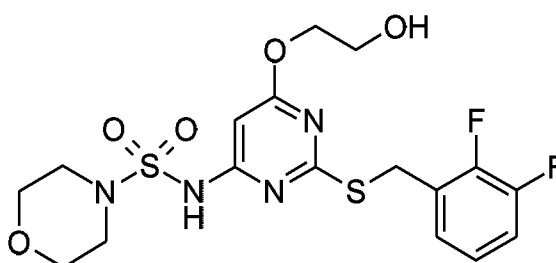
(MgSO₄) og redusert under vakuum for å gi subtittelforbindelsen som et gult fast stoff.
Utbytte: 0.70g

MS: APCI(-ve) 560 [M-H]

¹H NMR: (DMSO) δ 3.28 (s, 3H), 3.63-3.68 (m, 2H), 4.29 (t, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.87 (t, 1H), 6.03 (s, 1H), 7.13-7.19 (m, 1H), 7.31-7.43 (m, 2H), 11.12 (s, 1H)

Eksempel 114

***N*-[2-[(2,3-Difluorbenzyl)tio]-6-(2-hydroksyetoksy)pyrimidin-4-yl]morfolin-4-sulfonamid**



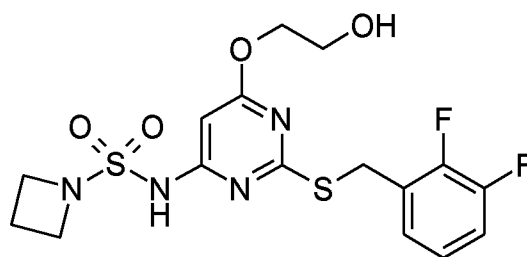
En blanding av morfolin-4-sulfonamid (fremstilt i henhold til WO 04/011443, 0.399g),
tris(dibenzylidenacetone)dipalladium (0) (50mg), 2-dicykloheksylfosfino-2',4',6'-tri-
isopropyl-1,1'-bifenyl (XPHOS) (50mg), cesium karbonat (0.585 g) og 2-({6-klor-2-
[(2,3-difluorbenzyl)tio]pyrimidin-4-yl}oksy)etanol (produktet fra eksempel 112 trinn
ii), 0.400g) i dioksan (20ml) ble varmet opp til tilbakeløp i en mikrobølgeovn til 100°C,
300W, åpen beholder med cooling for 30 min. Reaksjonsblandingen ble så redusert
under vakuum og resten separert mellom DCM (150 ml) og H₂O (100 ml). Det
organiske ble separert og det vandige sjikt re-ekstrahert med DCM (2 x 150ml). Det
organiske ble kombinert, tørket (MgSO₄) og redusert under vakuum og den resulterende
rest renses ved prep HPLC for å gi tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff. Utbytte:
0.15g

MS: APCI(+ve) 463 [M+H⁺]

¹H NMR: (DMSO) δ 3.18 (t, 4H), 3.60 (t, 4H), 3.66 (t, 2H), 4.30 (t, 2H), 4.47 (s, 2H),
4.88 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 7.13-7.20 (m, 1H), 7.31-7.38 (m, 1H), 7.39-7.44 (m, 1H)

Eksempel 115

***N*-[2-[(2,3-Difluorbenzyl)tio]-6-(2-hydroksyetoksy)pyrimidin-4-yl]-azetidine-1-sulfonamid**



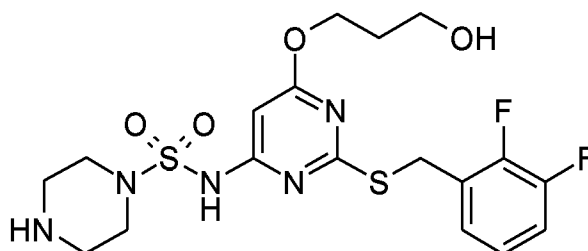
En blanding av azetidin-1-sulfonamid (0.33g, fremstilt i henhold til WO 04/011443),
 5 tris(dibenzylidenacetone)dipalladium (0) (50mg), 2-dicykloheksylfosfino-2',4',6'-tri-
isopropyl-1,1'-bifenyl (XPHOS) (50mg), cesium karbonat (0.585 g) og 2-({6-klor-2-
 [(2,3-difluorbenzyl)tio]pyrimidin-4-yl}oksy)etanol ((produktet fra eksempel 112 trinn
 ii), 0.400g) i dioksan (20ml) ble varmet opp til tilbakesløp i en mikrobølgeovn til 100°C,
 300W, åpen beholder med avkjøling i 30 min. Reaksjonsblandingen ble så redusert
 10 under vakuum og resten separert mellom DCM (150ml) og H₂O (150ml). Det organiske
 ble separert og det vandig sjikt re-ekstrahert med DCM (2 x 150ml). Det organiske ble
 kombinert, tørket (MgSO₄) og redusert under vakuum og den resulterende rest renses
 ved preparativ HPLC for å gi tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff. Utbytte: 0.13g

15 MS: APCI(+ve) 433 [M+H⁺]

¹H NMR: (DMSO) δ 2.13 (kvintett, 2H), 3.65-3.68 (m, 2H), 3.91 (t, 4H), 4.30 (t, 2H),
 4.47 (s, 2H), 4.91 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 7.13-7.19 (m, 1H), 7.30-7.38 (m, 1H), 7.40-7.45
 (m, 1H), 11.13 (s, 1H)

20 **Eksempel 154**

N-[2-[(2,3-Difluorbenzyl)tio]-6-(3-hydroksypropoksy)pyrimidin-4-yl]piperazin-1-sulfonamid



25

Til en oppløsning av *tert*-butyl 4-({[2-[(2,3-difluorbenzyl)tio]-6-(3-hydroksypropoksy)pyrimidin-4-yl]amino} sulfonyl)piperazin-1-karboksylat (produktet

fra trinn ii), 0.83g) i DCM (5ml) ble det langsomt satt TFA (5ml). Reaksjonsblandingen ble så omrørt ved romtemperatur i 18 timer. Reaksjonsblandingen ble redusert under vakuum og resten renses ved preparativ HPLC for å gi tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff. Utbytte 160mg

5

MS: APCI(+ve) 476 [M+H⁺]

¹H NMR: (DMSO) δ 2.52 (q, 2H), 3.19 (t, 4H), 3.44 (t, 4H), 3.52 (t, 2H), 4.38 (t, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.59 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.14-7.24 (m, 1H), 7.31-7.45 (m, 2H)

10

Mellomprodukter for denne forbindelse ble fremstilt som følger:

(i) 3-({6-Klor-2-[(2,3-difluorbenzyl)tio]pyrimidin-4-yl}oksy)propan-1-ol

Til en oppløsning av 4,6-diklor-2-[(2,3-difluorbenzyl)tio]pyrimidin (produktet fra eksempel 1 trinn ii), 3g) og propan-1,3-diol (1.1g) i THF (50ml) ble det langsomt tilsatt NaH (390mg) og reaksjonsblandingen så tillatt omrøring ved romtemperatur i 18 timer. Reaksjonsblandingen ble så fordelt mellom DCM (150ml) og H₂O (100ml). Det organiske ble separert og det vandige sjikt re-ekstrahert med DCM (2 x 150ml). Det organiske ble kombinert, tørket (MgSO₄) og redusert under vakuum for å gi subtittelforbindelsen som en gul olje. Utbytte 2.9g

20

MS: APCI(+ve) 347/349 [M+H⁺]

ii) *tert*-Butyl 4-({[2-[(2,3-difluorbenzyl)tio]-6-(3-hydroksypropoksy)pyrimidin-4-yl]amino}sulfonyl)piperazin-1-karboksylat

25

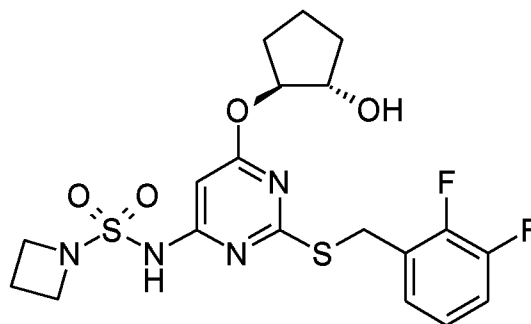
En blanding av 4-(aminosulfonyl)-1-piperazinkarboksylsyre-1,1-dimetyleylester (produktet fra eksempel 15, trinn i), 0.4g), tris(dibenzylidenacetone)dipalladium (0) (50 mg), 2-dicykloheksylfosfino-2',4',6'-tri-*is*opropyl-1,1'-bifenyl (XPHOS) (50mg), cesium karbonat (0.43g) og 3-({6-klor-2-[(2,3-difluorbenzyl)tio]pyrimidin-4-yl}oksy)propan-1-ol (produktet fra trinn i), 0.4g) i 1,4-dioksan (40ml) ble varmet opp til tilbakebøiling i en mikrobølgeovn til 100°C, 300W, åpen beholder med avkjøling i 3 timer. Reaksjonsblandingen ble så redusert under vakuum og resten separert mellom DCM (150ml) og H₂O (150ml). Det organiske ble separert og det vandige sjikt re-ekstrahert med DCM (2 x 150ml). Det organiske ble kombinert, tørket (MgSO₄) og redusert under vakuum for å gi subtittelforbindelsen som et gult fast stoff. Utbytte 0.83g

35

MS: APCI(+ve) 576 [M+H⁺]

Eksempel 156

N-(2-[(2,3-Difluorbenzyl)tio]-6-[[*(trans)*-2-hydroksycyklopentyl]oksy]pyrimidin-4-yl)azetidin-1-sulfonamid



En blanding av azetidin-1-sulfonamid (0.27g), tris(dibenzylidenacetone)dipalladium (0) (50 mg), 2-dicykloheksylfosfino-2',4',6'-tri-*isopropyl*-1,1'-bifenyl (XPHOS) (50mg), cesium karbonat (0.43g) og (*trans*)-2-{6-klor-2-[(2,3-difluorbenzyl)tio]pyrimidin-4-yl}cyklopentanol (produktet fra trinn i), 0.50g) i dioksan (20ml) ble varmet opp til tilbaketilbake i en mikrobølgeovn til 100°C, 300W, åpen beholder med avkjøling i 1 time. Reaksjonsblandingen ble så redusert under vakuum og resten fordelt mellom DCM (150ml) og H₂O (150ml). Det organiske ble separert og det vandige sjikt re-ekstrahert med DCM (2 x 150ml). Det organiske ble kombinert, tørket (MgSO₄) og redusert *under vakuum* og den resulterende rest renses ved preparativ HPLC for å gi tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff. Utbytte 74mg

MS: APCI(+ve) 473 [M+H⁺]

¹H NMR: (DMSO)δ 1.61-1.84 (m, 4H), 2.02-2.18 (m, 2H), 2.26 (q, 2H), 4.01 (t, 4H), 4.11-4.18 (m, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.98-5.03 (m, 1H), 6.34 (s, 1H), 6.98-7.11 (m, 2H), 7.17-7.24 (m, 1H)

Mellomproduktet for denne forbindelse ble fremstilt som følger:

(i) (*trans*)-2-{6-Klor-2-[(2,3-difluorbenzyl)tio]pyrimidin-4-yl}cyklopentanol

Til en oppløsning av 4,6-diklor-2-[(2,3-difluorbenzyl)tio]pyrimidin (produktet fra eksempel 1 trinn ii), 2.3g) og (*trans*)-cyklopentan-1,2-diol (1g) i THF (50ml) ble det langsomt satt NaH (0.30g) og reaksjonsblandingen omrørt i 18 timer ved rom-

temperatur. Reaksjonsblandingen ble så fordelt mellom DCM (150ml) og H₂O (100ml). Det organiske ble separert og det vandige sjikt re-ekstrahert med DCM (2 x 150ml). Det organiske ble kombinert, tørket (MgSO₄) og redusert under vakuum og den resulterende klare olje ble renset ved kolonne kromatografi over silikagel EtOAc/*iso*-heksan (2:8) for
5 å gi subtitelforbindelsen som en klar, fargeløs olje. Utbytte 0.94g

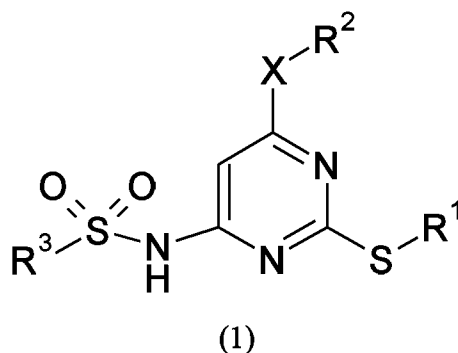
MS: APCI(+ve) 373/375 [M+H⁺]

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 formel (1)

5



der R¹ er C₁₋₈alkyl substitueret med fenyl som eventuelt er substitueret med 1, 2 eller 3
 10 substitueret uafhængig valgt blandt halo;

X er oxygen eller svovel;

R² er C₁₋₈alkyl substitueret med 1, 2 eller 3 substitueret uafhængig valgt blandt hydrokxy,
 15 amino, C₁₋₆alkoxy, C₁₋₆alkylamino, di(C₁₋₆alkyl)amino, N-(C₁₋₆alkyl)-N-(fenyl)amino,
 N-C₁₋₆alkylkarbamoyl, N,N-di(C₁₋₆alkyl)karbamoyl, N-(C₁₋₆alkyl)-N-(fenyl)karbamoyl,
 karboksy, fenoksykarbonyl, -NR⁸COR⁹, -SO₂R¹⁰, -SO₂NR⁵R⁶, -NR⁸SO₂R⁹ og
 -CONR⁵R⁶;

20 R³ er en gruppe -NR⁵R⁶,

eller R³ er monocyklisk eller bicyklisk heteroaryl, der heteroaryl er en monocyklisk
 eller bicyklisk arylring indeholdende 5 til 10 ringatomer der 1, 2, 3 eller 4 ringatomer er
 valgt blandt nitrogen, svovel eller oxygen og der en heteroring kan være delvis eller helt
 25 mettet og et eller flere ringkarbonatomer kan danne en karbonylgruppe, og der hver
 fenyl- eller heteroarylgruppe eventuelt er substitueret med 1, 2 eller 3 substitueret
 uafhængig valgt blandt halo, cyano, nitro, fenyl, heteroaryl, -OR⁴, -NR⁵R⁶, -CONR⁵R⁶,
 -COR⁷, -COR²⁰, -COOR⁷, -NR⁸COR⁹, -SR¹⁰, -SO₂R¹⁰, -SO₂NR⁵R⁶, -NR⁸SO₂R⁹,
 trifluormetyl eller C₁₋₆alkyl, der C₁₋₆alkyl eventuelt er yderligere substitueret med 1, 2
 30 eller 3 substitueret uafhængig valgt blandt halo, cyano, nitro, -OR²⁰, -COOR²⁰, -COR²⁰,
 -NR¹⁸R¹⁹, -CONR¹⁸R¹⁹, -NR¹⁸COR¹⁹, -SO₂R²⁰, -SO₂NR¹⁸R¹⁹, NR¹⁸SO₂R¹⁹, fenyl eller

monocyklisk eller bicyklisk heteroaryl, der en heteroring kan være delvis eller helt mettet; og der hver fenyl- eller heteroarylgruppe er eventuelt substitueret med 1, 2 eller 3 substituent uafhængig valgt blandt halo, cyano, nitro, $-OR^{20}$, $-NR^5R^6$, $-CONR^5R^6$, $-COR^7$, $-COOR^7$, $-NR^8COR^9$, $-SR^{10}$, $-SO_2R^{10}$, $-SO_2NR^5R^6$, $-NR^8SO_2R^9$, heteroaryl,

5 C_{1-6} alkyl, der C_{1-6} alkyl eventuelt er ytterligere substitueret med 1, 2 eller 3 substituent uafhængig valgt blandt halo, cyano, nitro, $-OR^{20}$, $-COOR^{20}$, $-COR^{20}$, $-NR^{18}R^{19}$, $-CONR^{18}R^{19}$, $-NR^{18}COR^{19}$, $-SO_2R^{20}$, $-SO_2NR^{18}R^{19}$, $NR^{18}SO_2R^{19}$;

eller R^3 er en gruppe valgt blandt C_{3-7} karbocykl og C_{1-8} alkyl hvorved gruppen eventuelt

10 er substitueret med 1, 2 eller 3 substituent uafhængig valgt blandt halo, $-OR^4$, $-NR^5R^6$, $-CONR^5R^6$, $-COR^7$, $-COOR^7$, $-NR^8COR^9$, $-SR^{10}$, $-SO_2R^{10}$, $-SO_2NR^5R^6$, $-NR^8SO_2R^9$, fenyl eller monocyklisk eller bicyklisk heteroaryl, der en heteroring kan være delvis eller helt mettet; og der hver fenyl- eller monocyklisk eller bicyklisk heteroarylgruppe eventuelt er substitueret med 1, 2 eller 3 substituent uafhængig valgt blandt halo, cyano,

15 nitro, $-OR^4$, $-NR^5R^6$, $-CONR^5R^6$, $-COR^7$, $-COOR^7$, $-NR^8COR^9$, $-SR^{10}$, $-SO_2R^{10}$, $-SO_2NR^5R^6$, $-NR^8SO_2R^9$, C_{1-6} alkyl, eller trifluormetyl;

R^4 er hydrogen eller en gruppe valgt blandt C_{1-6} alkyl og fenyl, der gruppen eventuelt er substitueret med 1 eller 2 substituent uafhængig valgt blandt halo, fenyl, $-OR^{11}$ og

20 $-NR^{12}R^{13}$;

R^5 og R^6 er uafhængig hydrogen eller en gruppe valgt blandt C_{1-6} alkyl, fenyl og monocyklisk eller bicyklisk heteroaryl, der en heteroring kan være delvis eller helt mettet; der gruppen eventuelt er substitueret med 1, 2 eller 3 substituent uafhængig

25 valgt blandt halo, fenyl, $-OR^{14}$, $-NR^{15}R^{16}$, $-COOR^{14}$, $-CONR^{15}R^{16}$, $-NR^{15}COR^{16}$, $-SO_2R^{10}$, $-SO_2NR^{15}R^{16}$ og $NR^{15}SO_2R^{16}$;

eller

R^5 og R^6 sammen med nitrogenatomet hvortil de er bundet danner et 4- til 7-leddet mettet heterocyklisk ringsystem som eventuelt inneholder et ytterligere heteroatom

30 valgt blandt oxygen, $-SO_{(n)}$ - (der $n = 0, 1$ eller 2) og nitrogenatomer, hvori ringen eventuelt er substitueret med 1, 2 eller 3 substituent uafhængig valgt blandt fenyl, heteroaryl, $-OR^{14}$, $-COR^{20}$, $-COOR^{14}$, $-NR^{15}R^{16}$, $-CONR^{15}R^{16}$, $-NR^{15}COR^{16}$, $-SO_2R^{10}$, $-SO_2NR^{15}R^{16}$, $NR^{15}SO_2R^{16}$ eller C_{1-6} alkyl (eventuelt ytterligere substitueret med 1, 2 eller 3 substituent uafhængig valgt blandt halo, $-NR^{15}R^{16}$ og $-OR^{17}$ eller cyano, nitro,

35 $-OR^{20}$, $-COOR^{20}$, $-COR^{20}$, $-NR^{18}R^{19}$, $-CONR^{18}R^{19}$, $-NR^{18}COR^{19}$, $-SO_2R^{20}$, $-SO_2NR^{18}R^{19}$, og $NR^{18}SO_2R^{19}$ grupper);

R^{10} er hydrogen eller en gruppe valgt blandt C_{1-6} alkyl eller fenyl, der gruppen eventuelt er substitueret med 1, 2 eller 3 substituent uafhængig valgt blandt halo, fenyl, $-OR^{17}$ og $-NR^{15}R^{16}$; og hver af $R^7, R^8, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}$ uafhængig er hydrogen, C_{1-6} alkyl eller fenyl;

R^{18}, R^{19} , og R^{20} er hydrogen eller en gruppe valgt blandt C_{1-6} alkyl eller heteroaryl (der en heteroring kan være delvis eller helt mettet) eller fenyl, der gruppen eventuelt er substitueret med 1, 2 eller 3 substituent uafhængig valgt blandt halo, nitro, $-CN$, $-OR^4$, $-NR^8R^9$, $-CONR^8R^9$, $-COR^7$, $-COOR^7$, $-NR^8COR^9$, $-SR^{10}$, $-SO_2R^{10}$, $-SO_2NR^8R^9$, $-NR^8SO_2R^9$, C_{1-6} alkyl eller heteroaryl; eller et farmasøytisk akseptabelt salt, solvat eller en *in vivo* hydrolyserbar ester derav.

2.

Forbindelse, farmasøytisk akseptabelt salt, solvat eller *in vivo* hydrolyserbar ester derav ifølge krav 1, karakteriseret ved at R^1 er C_{1-8} alkyl substitueret med fenyl som eventuelt er substitueret med 1, 2 eller 3 substituent uafhængig valgt blandt fluor, klor og brom.

3.

Forbindelse, farmasøytisk akseptabelt salt, solvat eller *in vivo* hydrolyserbar ester derav ifølge krav 1, karakteriseret ved at X er oxygen.

4.

Forbindelse, farmasøytisk akseptabelt salt, solvat eller *in vivo* hydrolyserbar ester derav ifølge krav 1, karakteriseret ved at R^2 er C_{1-8} alkyl substitueret med 1, 2 eller 3 substituent uafhængig valgt blandt C_{1-6} alkoksy, hydroksy og fluor.

5.

Forbindelse, farmasøytisk akseptabelt salt, solvat eller *in vivo* hydrolyserbar ester derav ifølge krav 1, karakteriseret ved at R^3 er C_{3-7} karbocyklyl, C_{1-8} alkyl, $-NR^5R^6$, monocyklisk eller bicyklisk heteroaryl der en heteroring kan være delvis eller helt mettet og et eller flere ringkarbonatomer kan danne en karbonylgruppe og der hver fenyl- eller heteroarylgruppe eventuelt er substitueret med 1, 2 eller 3 substituent uafhængig valgt blandt cyano, heteroaryl, $-OR^4$, $-NR^5R^6$,

-CONR⁵R⁶, -COR⁷, -COR²⁰, -NR⁸COR⁹, -SO₂R¹⁰, -SO₂NR⁵R⁶, C₁₋₆alkyl, der C₁₋₆alkyl eventuelt er ytterligere substitueret med 1, 2 eller 3 substituent uafhængig valgt blandt -OR²⁰, -COR²⁰, -NR¹⁸R¹⁹, -CONR¹⁸R¹⁹, fenyl eller monocyklisk eller bicyklisk heteroaryl, der en heteroring kan være delvis eller helt mettet; og der hver fenyl- eller heteroarylgruppe eventuelt er substitueret med 1, 2 eller 3 substituent uafhængig valgt blandt nitro, -OR²⁰, -NR⁵R⁶, -NR⁸COR⁹, heteroaryl, C₁₋₆alkyl, der C₁₋₆alkyl eventuelt er ytterligere substitueret med 1, 2 eller 3 substituent uafhængig valgt blandt cyano, -OR²⁰.

6.

Forbindelse ifølge krav 1, karakteriseret ved at den er valgt blandt gruppen bestående af:

N-[2-[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-6-[2-hydroksy-1-(hydroksymetyl)etoksy]-4-pyrimidinyl]-1-azetidinsulfonamid

R,S) *N*-[2-[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-6-[3,4-dihydroksybutyl]pyrimidin-4-yl]azetidin-1-sulfonamid; og

N-[2-[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-6-[3-hydroksy-2-(hydroksymetyl)propyl]pyrimidin-4-yl]azetidin-1-sulfonamid

N-(2-[(2,3-difluorbenzyl)tio]-6-{[(1*R*,2*R*)-2-hydroksy-1-metylpropyl]oksy}pyrimidin-4-yl)azetidin-1-sulfonamid: og

N-(2-[(2,3-difluorbenzyl)tio]-6-{[(1*S*,2*S*)-2-hydroksy-1-metylpropyl]oksy}pyrimidin-4-yl)azetidin-1-sulfonamid

N-[2-[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-6-[(2*S*)-2,3-dihydroksypropyl]oksy]-4-pyrimidinyl]-1-azetidinsulfonamid

N-[2-[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-6-[2-hydroksy-1-(hydroksymetyl)-1-metyletoksy]-4-pyrimidinyl]-1-azetidinsulfonamid

N-[2-[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-6-[(1*R*)-2-hydroksy-1-metyletoksy]-4-pyrimidinyl]-2-thiazolsulfonamid

N-[2-[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-6-[(1*R*)-2-hydroksy-1-metyletoksy]-4-pyrimidinyl]-4-pyridinsulfonamid

N-[2-[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-6-[(1*R*)-2-hydroksy-1-metyletoksy]-4-pyrimidinyl]-1-piperazinsulfonamid *N*-[2-[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-6-[(1*R*)-2-hydroksy-1-metyletoksy]-4-pyrimidinyl]-1,6-dihydro-1-metyl-6-okso-3-pyridinsulfonamid

N-[2-[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-6-[(1*R*)-2-hydroksy-1-metyletoksy]-4-pyrimidinyl]-1-azetidinsulfonamid *N*-[2-[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-6-[(1*R*)-2-hydroksy-1-

metyletoksy]-4-pyrimidinyl]-metansulfonamid

N-[2-[[[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-6-[(1*R*)-2-hydroksy-1-metyletoksy]-4-pyrimidinyl]-4-morfolinsulfonamid

N-[2-[[[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-6-[(1*R*)-2-hydroksy-1-metyletoksy]-4-pyrimidinyl]-1-pyrrolidinsulfonamid

5 *N*-[2-[[[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-6-[(1*R*)-2-hydroksy-1-metyletoksy]-4-pyrimidinyl]-cyklopropansulfonamid

N-[2-[[[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-6-[(1*R*)-2-hydroksy-1-metyletoksy]-4-pyrimidinyl]-1-metyl-1*H*-imidazol-4-sulfonamid

N-[2-[[[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-6-metoksypyrimidin-4-yl]azetidin-1-sulfonamid

10 *N*-[2-[[[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-6-metoksypyrimidin-4-yl]piperazin-1-sulfonamid

N-[2-[[[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-6-metoksypyrimidin-4-yl]-1-metyl-1*H*-imidazol-4-sulfonamid

N-[2-[[[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-6- {[[(1*R*,2*R*)-2,3-dihydroksy-1-metylpropyl]oksy}-4-pyrimidinyl]-1-azetidinsulfonamid

15 *N*-[2-[[[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-6- {[[(1*R*,2*R*)-2,3-dihydroksy-1-metylpropyl]oksy}-4-pyrimidinyl]-metansulfonamid

N-[2-[[[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-6- {[[(1*R*,2*S*)-2,3-dihydroksy-1-metylpropyl]oksy}-4-pyrimidinyl]-1-azetidinsulfonamid

20 *N*-[2-[[[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-6- {[[(1*R*,2*S*)-2,3-dihydroksy-1-metylpropyl]oksy}-4-pyrimidinyl]-1-piperazinsulfonamid

5-(azetidin-1-ylkarbonyl)-*N*-{2-[(2,3-difluorbenzyl)tio]-6-[(1*R*)-2-hydroksy-1-metyletoksy]pyrimidin-4-yl}furan-2-sulfonamid

eller et farmasøytisk akseptabelt salt, solvat eller en *in vivo* hydrolyserbar ester derav.

25 7.

Forbindelse ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at den er *N*-[2-[[[(2,3-difluorfenyl)metyl]tio]-6- {[[(1*R*,2*S*)-2,3-dihydroksy-1-metylpropyl]oksy}-4-pyrimidinyl]-1-azetidinsulfonamid

eller et farmasøytisk akseptabelt salt, solvat eller en *in vivo* hydrolyserbar ester derav.

30

8.

Forbindelse eller et farmasøytisk akseptabelt salt, solvat eller *in vivo* hydrolyserbar ester derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7 for anvendelse som et medikament.

35 9.

Forbindelse, eller et farmasøytisk akseptabelt salt, solvat eller *in vivo* hydrolyserbar ester derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7 for anvendelse som et medikament for behandling av astma, allergisk rinitt, KOLS, inflammatorisk tarmsykdom, osteoartritt, osteoporosis, reumatoid artritt eller psoriasis.

5

10.

Forbindelse, eller et farmasøytisk akseptabelt salt, solvat eller *in vivo* hydrolyserbar ester derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1-7, for anvendelse som et medikament for behandling av cancer.

10

11.

Anvendelse av en forbindelse, eller et farmasøytisk akseptabelt salt, solvat eller *in vivo* hydrolyserbar ester derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7 for fremstilling av et medikament for behandling av astma, allergisk rinitt, KOLS, inflammatorisk tarmsykdom, irritabelt tarmsyndrom, osteoartritt, osteoporosis, reumatoid artritt eller psoriasis.

15

12.

Anvendelse av en forbindelse, eller et farmasøytisk akseptabelt salt, solvat eller *in vivo* hydrolyserbar ester derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7 for fremstilling av et medikament for behandling av cancer.

20

13.

Farmasøytisk preparat, k a r a k t e r i s e r t v e d at det omfatter en forbindelse eller et farmasøytisk akseptabelt salt, solvat eller en *in vivo* hydrolyserbar ester derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7, og en farmasøytisk akseptabel diluent eller bærer.

25

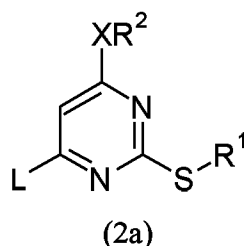
14.

Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse ifølge krav 1 eller et farmasøytisk akseptabelt salt, solvat 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 omfatter:
(a) å behandle en forbindelse med formel (2a):

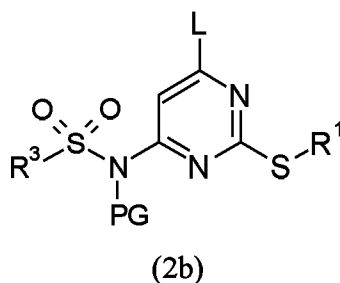
30

35

138



- der R^1 , R^2 , R^3 og X er som angitt i formel (1) og L er en avspaltbar gruppe med et
 5 sulfonamid med formel $R^3SO_2NH_2$ der R^3 er som angitt under formel (1);
 og eventuelt deretter, et eller flere av trinnene (i), (ii), (iii), (iv), eller (v) i en hvilken
 som helst rekkefølge:
- i) fjerning av eventuelle, beskyttende grupper;
 - ii) konvertering av forbindelsen med formel (1) til en ytterligere forbindelse med formel
 - 10 (1)
 - iii) dannelse av et salt
 - iv) dannelse av en prodrug
 - v) dannelse av en *in vivo* hydrolyserbar ester;
 - eller
 - 15 (b) å behandle en forbindelse med formel (2b):



- 20 der R^1 og R^3 er som angitt i formel (1), L er en avspaltbar gruppe, PG er en beskyttende
 gruppe eller hydrogen og X er oksygen eller svovel, med henholdsvis alkoholer HOR^2
 eller tioler HSR^2 der R^2 er som angitt i formel (1) i nærvær av en egnet base og et
 oppløsningsmiddel, og
 eventuelt deretter, et eller flere av trinnene (i), (ii), (iii), (iv), eller (v) i en hvilken som
 25 helst rekkefølge:
- i) fjerning av eventuelle beskyttende grupper;
 - ii) konvertering av forbindelsen med formel (1) til en ytterligere forbindelse med formel
 - (1)
 - iii) dannelse av et salt

iv) dannelse av en prodrug

v) dannelse av en *in vivo* hydrolyserbar ester.

15.

- 5 Forbindelse med formel (1) ifølge et hvilket som helst av kravene 1-7 eller et farmasøytisk akseptabelt salt, solvat eller en *in vivo* hydrolyserbar ester derav, eller et farmasøytisk preparat eller en formulering omfattende en forbindelse med formel (1), for bruk som et medikament ved administrering samtidig eller sekvensielt med annen terapi og/eller et annet farmasøytisk middel.

10

16.

Forbindelse, farmasøytisk preparat eller formulering ifølge krav 15, for behandling av astma, allergisk rinitt, KOLS, inflammatorisk tarmsykdom, irritabelt tarmsyndrom, osteoartritt, osteoporosis, reumatoid artritt eller psoriasis.

15

17.

Forbindelse, farmasøytisk preparat eller formulering ifølge krav 15, for behandling av cancer.

20

18.

Farmasøytisk preparat, k a r a k t e r i s e r t v e d at det omfatter en forbindelse med formel (1) eller et farmasøytisk akseptabelt salt, solvat eller en *in vivo* hydrolyserbar ester derav, i forbindelse med et annet farmasøytisk middel.

25

19.

Farmasøytisk preparat ifølge krav 18, for behandling av astma, allergisk rinitt, KOLS, inflammatorisk tarmsykdom, irritabelt tarmsyndrom, osteoartritt, osteoporosis, reumatoid artritt eller psoriasis.

30

20.

Farmasøytisk preparat ifølge krav 18, for behandling av cancer.