



(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **314845**

(13) B1

(51) Int Cl⁷

C 07 C 309/08, A 61 K 31/35

Patentstyret

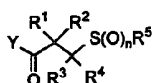
(21) Søknadsnr	19965413	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	
(22) Inng. dag	1996.12.16	(85) Videreføringsdag	
(24) Løpedag	1996.12.16	(30) Prioritet	1995.12.20, US, 8939
(41) Alm. tilg.	1997.06.23		1996.08.07, US, 22439
(45) Meddelt dato	2003.06.02		1996.12.04, US, 32096

(71) Patenthaver	F Hoffmann-La Roche AG, Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel, CH Agouron Pharmaceuticals Inc, 10350 North Torrey Pines Road, La Jolla, CA 92037-1020, US
(72) Oppfinner	Steven Lee Bender, Oceanside, CA 92054, US Chris Allen Broka, Foster City, CA 94404, US Jeffrey Allen Campbell, Fremont, CA 94555, US Arlindo Lucas Castelhana, New City, NY 10956, US Robert Than Hendricks, Palo Alto, CA 94306, US Keshab Sarma, Sunnyvale, CA 94087, US Lawrence Emerson Fisher, Mountain View, CA 94040, US
(74) Fullmektig	Bryn Aarflot AS, 0104 Oslo

(54) Benevnelse	Matriks-metalloprotease-inhibitorer, fremstilling og anvendelse av dem og farmasøytiske preparater som inneholder dem
(56) Anførte publikasjoner	CAS REGISTRY HANDBOOK: AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, 1965-1971

(57) Sammendrag

Forbindelser med formelen:



hvor:

n	er 0, 1 eller 2;
y	er hydroksy eller XONH-, hvor X er hydrogen eller lavere alkyl;
R ¹	er hydrogen eller lavere alkyl;
R ²	er hydrogen, lavere alkyl, heteroalkyl, aryl, aralkyl, arylheteroalkyl, cykloalkyl, cykloalkylalkyl, heteroaryl, heteroaralkyl, heteroarylheteroalkyl, heterocyklo, heterocyklo-lavere alkyl, heterocyklo-lavere heteroalkyl eller -NR ⁶ R ⁷ ,
R ¹ og R ²	sammen med karbonatomet som de er bundet til, representerer en cykloalkyl- eller heterocyklo-gruppe;
R ³	er hydrogen, lavere alkyl, cykloalkyl, cykloalkylalkyl, aryl, aralkyl, heteroaryl, heteroaralkyl, heteroalkyl eller lavere alkoksy;
R ⁴	er hydrogen, lavere alkyl, cykloalkyl eller cykloalkylalkyl; eller
R ² og R ³	sammen med karbonatomene som de er bundet til, representerer en cykloalkyl- eller heterocyklo-gruppe; eller

R^3 og R^4 sammen med karbonatomet som de er bundet til, er en cykloalkyl- eller heterocyklo-gruppe; og
 R^5 er lavere alkyl, cykloalkyl, cykloalkylalkyl, aryl, aralkyl, heteroaryl eller heteroaralkyl;
eller farmasøytisk godtagbare salter eller estere derav har nyttige farmakologiske egenskaper, spesielt for anvendelse som matriks metalloprotease-inhibitorer, spesielt for interstitielle kollagenaser.

Foreliggende oppfinnelse angår forbindelser med formel I og farmasøytisk godtagbare salter og estere derav som hemmer matriks metalloproteaser, spesielt interstitielle kollagenaser, fremstilling og anvendelse av dem og farmasøytiske preparater som inneholder dem. De er derfor nyttige for behandling av pattedyr med sykdomstilstander som lindres ved hemning av slike matriks metalloproteaser.

Matriks-metalloproteaser (MMP) er en familie proteaser (enzymer) som medvirker til nedbrytning og omdannelse av bindevev. Medlemmer av denne familien av endopeptidase-enzymen er til stede i forskjellige celletyper som er i eller forbundet med bindevev, så som fibroblaster, monocytter, makrofager, endotel-celler og invasive eller metastatiske tumor-celler. MMP-ekspressjon stimuleres av vekstfaktorer og cytokiner i det lokale vevet, hvor disse enzymene spesifikt nedbryter protein-komponenter i den ekstracellulære matriks, så som kollagen, proteoglykaner (proteinkjerne), fibronectin og laminin. Disse ubikvitære ekstracellulære matriks-komponentene er til stede i leddkapsler, interstitielt bindevev, basalmembraner og brusk. Eksessiv nedbrytelse av ekstracellulær matriks av MMP inngår i patogenesen til mange sykdommer, innbefattet reumatoid artritt, osteoartritt, multippel sklerose, kronisk obstruktiv pulmonær lidelse, cerebral blødning forbundet med slag, periodontal lidelse, aberrant angiogenese, tumor invasjon og metastaser, korneal ulcer og komplikasjoner ved diabetes. MMP-hemning er derfor erkjent å være et godt mål for terapeutisk behandling.

MMP deler en rekke egenskaper, innbefattet sink- og kalsium-avhengighet, sekresjon som zymogener og 40-50% aminosyre-sekvens-homologi. MMP-familien består foreløpig av minst 11 enzymer og innbefatter kollagenaser, stromelysiner, gelatinaser, matrilysin, metalloelastase og membran-type MMP, som beskrevet mer detaljert nedenfor.

Interstitielle kollagenaser katalyserer den opprinnelige og hastighetsbegrensede spaltning av naturlige kollagen-typer I, II og III. Kollagen, som er det vesentlige strukturelle protein hos pattedyr, er en vesentlig komponent i matriksen til mange vev, f.eks. brusk, ben, sener og hud. Interstitielle kollagenaser er meget spesifikke matriks-metalloproteaser som spalter disse kollagener, hvilket gir to fragmenter som spontant denatureres ved fysiologiske temperaturer og derfor blir mer mottagelige for spaltning av mindre spesifikke enzymer. Spaltning av

kollagenaser resulterer i tap av strukturell integritet hos målvevet, i det vesentlige en irreversibel prosess. Det finnes nå tre kjente humane kollagenaser. Den første er en human fibroblast-type kollagenase (HFC, MMP-1 eller kollagenase-1) som produseres av en rekke celler, innbefattet fibroblaster og makrofager. Den andre er en human neutrofil-type kollagenase (HNC, MMP-8 eller kollagenase-2) som hittil bare har vært vist produsert av neutrofiler. Det nyeste medlemmet av denne gruppen av MMP er human kollagenase-3 (MMP-13) som opprinnelig ble funnet i bryst-carcinom, men som senere er vist produsert av chondrocytter. Den eneste kollagenase som er kjent å eksistere hos gnagere, er homologen til human kollagenase-3.

Gelatinasene omfatter to distinkte, men nært beslektede, enzymer: et 72-kD enzym (gelatinase A, HFG, MMP-2) sekretet av fibroblaster og en rekke andre celle typer og et 92-kD-enzym (gelatinase B, HNG, MMP-9) frigjort av mononukleære fagocytter, neutrofiler, korneale epitelceller, tumor-celler, cytotrofoblaster og keratinocytter. Disse gelatinasene er vist å nedbryte gelatiner (denaturerte kollagener), kollagen-typene IV (basal-membran) og V, fibronectin og uoppløselig elastin.

Stromelysiner 1 og 2 er vist å spalte en rekke forskjellige matriks-substrater, innbefattet laminin, fibronectin, proteoglykaner og kollagen-typene IV og IX i deres ikke-heliske domener.

Matriysin (MMP-7, PUMP-1) er vist å nedbryte en rekke forskjellige matriks-substrater, innbefattet proteoglykaner, gelatiner, fibronectin, elastin og laminin. Dens ekspresjon er dokumentert i mononukleære fagocytter, rotte-livmor-eksplantasjoner og sporadisk i tumorer. Andre mindre karakteriserte MMP omfatter makrofag metalloelastase (MME, MMP-12), membran-type MMP (MMP-14) og stromelysin-3 (MMP-11).

Inhibitorer for MMP gir nyttig behandling av sykdommer forbundet med eksessiv nedbrytelse av ekstracellulær matriks, så som artrittiske lidelser (reumatoid artritt og osteoartritt), multipl sklerose, ben-resorptive lidelser (så som osteoartritt), forsterket kollagen-destruksjon knyttet til diabetes, kronisk obstruktiv pulmonær lidelse, cerebral blødning knyttet til slag, periodontal lidelse, korneal og gastrisk ulcer, hud-ulcer, tumor-invasjon og metastaser og aberrant angiogenese. Involvering av individuelle kollagenaser ved nedbrytelse av vev-kollagener avhenger sannsynligvis sterkt av vevet. Vev-fordelingen av humane

kollagenaser antyder at kollagenase-3 er hoved-bidrager for nedbrytning av kollagen-matriks i brusk, mens kollagenase-1 mer sannsynlig er involvert i vev-omdannelse i hud og annet myk-vev. Inhibitorer som er selektive for kollagenase-3 fremfor kollagenase-1 er således foretrukket for behandling av lidelser

5 forbundet med brusk-erosjon, så som artritt etc.

Inhibitorer for MMP er også kjent vesentlig å hemme frigjøring av tumor nekrose-faktor (TNF) fra celler og kan derfor anvendes ved behandling av lidelser mediert av TNF. Slik anvendelse omfatter, men er ikke begrenset til, behandling av inflammasjon, feber, kardiovaskulære effekter, blødning, koagulering og

10 akutfase-respons, kakeksi og anoreksi, akutte infeksjoner, sjokk-tilstander, restinose, aneurisme, graft-versus-host-reaksjoner og autoimmun sykdom.

I tillegg til disse virkningene på frigjøring av TNF fra celler, er MMP-inhibitorer også vist å hemme frigjøring av andre biologisk aktive molekyler fra celler, innbefattet oppløselige reseptorer (CD30 og reseptorer for TNF (p55 og

15 p75), IL-6, IL-1 og TSH), adhesjons-molekyler (f.eks. L-selection, ICAM-1, fibronectin) og andre vekstfaktorer og cytokiner, innbefattet Fas-ligand, THF-a, EGF, HB-EGF, SCF og M-CSF. Hemning av frigjøring eller spredning av slike proteiner kan være fordelaktig ved en rekke sykdomstilstander, innbefattet reumatoid artritt, multippel sklerose, vaskulær lidelse, type II diabetes, HIV,

20 kakeksi, psoriasis, allergi, hepatitt, inflammatorisk tarm-lidelse og kreft.

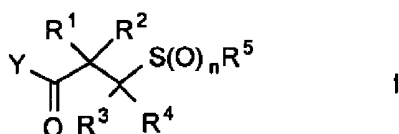
Ettersom ikke-spesifikk hemning av spredende enzymer (sheddasen) kan ha motsatte farmakologiske virkninger, vil selektivitet være spesielt fordelaktig, f.eks. hemning av TNF-frigjøring uten samtidig hemning av TNF-reseptor-frigjøring.

Utformning og anvendelse av MMP-inhibitorer er f.eks. beskrevet i f.eks. *J. Enzyme Inhibition*, 2, 1-22 (1987); *Drug News & Prospectives*, 3(8), 453-458 (1990); *Arthritis and Rheumatism*, 36(2), 181-189 (1993); *Arthritis and Rheumatism*, 34(9), 1073-1075 (1991); *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 19(4), Supplement 1 (February), 16-20 (1990); *Drugs of the Future*, 15(5), 495-508 (1990); og *J. Enzyme Inhibition*, 2, 1-22 (1987). MMP inhibitorer er også

25 gjenstand for forskjellige patenter og patentsøknader, for eksempel, U.S. Patent Nr. 5,189,178 og 5,183,900, europeiske publiserte patentsøknader 438 223, 606 426 og 276 436 og publiserte PCT-søknader WO 92/21360, WO 92/06966, WO 92/09563 og WO 94/25434.

30

Et aspekt ved oppfinnelsen angår forbindelser representert ved formel I:



hvor:

- 5 n er 2;
- Y er XONH-, hvor X er hydrogen;
- R¹ er hydrogen eller C₁-C₆ alkyl;
- R² er hydrogen, C₁-C₆ alkyl, aryl C₁-C₆ alkyl, C₃-C₈ cykloalkyl,
 C₃-C₈ cykloalkylC₁-C₆alkyl, heterocyklo, eller -NR⁶R⁷, hvor:
- 10 R⁶ er hydrogen, C₁-C₆alkyl, eller fenyl;
- R⁷ er hydrogen, C₁-C₆alkyl, benzyl, -C(O)R⁸, -C(O)NR⁸R⁹ eller
 -SO₂NR⁸R⁹, -SO₂R¹⁰, benzyloksykarbonyl eller
 C₁-C₈alkoksykarbonyl; hvori R⁸ og R⁹ uavhengig er hydrogen eller
 C₁-C₆alkyl; og R¹⁰ er C₁-C₆alkyl, aryl, heteroaryl eller heterocyklo;
- 15 eller
- R⁶ og R⁷ sammen med nitrogenatomet som de er bundet til,
 representerer en heterocyklisk gruppe; eller
- R¹ og R² sammen med karbonatomet som de er bundet til, representerer en
 C₃-C₈ cykloalkyl- eller en heterocyklo-gruppe;
- 20 R³ er hydrogen, C₁-C₆alkyl, C₃-C₈cykloalkyl, C₃-C₈cykloalkyl C₁-C₆alkyl,
 arylC₁-C₆alkyl, heteroarylC₁-C₆alkyl, eller C₁-C₆alkoksy;
- R⁴ er hydrogen, C₁-C₆alkyl, eller
- R² og R³ sammen med karbonatomene som de er bundet til, representerer en
 C₃-C₈-cykloalkyl- eller heterocyklo-gruppe; eller
- 25 R³ og R⁴ sammen med karbonatomet som de er bundet til, er en
 C₃-C₈cykloalkyl- eller heterocyklo-gruppe; og
- R⁵ er C₁-C₆alkyl, aryl, arylC₁-C₈alkyl, heteroaryl eller heteroaryl C₁-C₆
 alkyl;
- 30 og når R¹ er hydrogen og R⁵ er 4-metoksyfenyl eller 4-fenoksyfenyl, er R³ og R⁴
 sammen med karbonet som de er knyttet til i tillegg 4-metylcylolsyl;

og når R¹ er hydrogen og R⁵ er 4-fenoksyfenyl, 4-(4-bromfenoksy)fenyl, 4-(4-klorfenoksy)fenyl, eller 4-(4-fluorfenoksy)fenyl, er

R³ og R⁴ sammen med karbonatomet som de er knyttet til i tillegg 1-

5 (cyklopropylmetyl)piperidin-4-yl;

eller et farmasøytisk godtagbart salt derav,

hvor betegnelsen

"aryl" er til en monovalent aromatisk karbocyklisk rest med en eneste ring eller to

10 kondenserte ringer, som eventuelt kan være mono-, di- eller tri-substituert,

uavhengig med hydroksy, karboksy, C₁-C₆alkyl, C₃-C₈cykloalkyl, C₃-

C₈cykloalkyloksy, C₁-C₆alkoksy, klor, fluor, trifluormetyl og/eller cyano; ringen(e)

kan alternativt eventuelt være monosubstituert med gruppen R^a-Z-, hvor Z er

oksygen, svovel, -CH=CH-, -CH₂-, karbonyl, en kovalent binding, eller nitrogen

15 eventuelt substituert med C₁-C₆alkyl, og R^a er en monovalent aromatisk

karbocyklisk, heteroaryl- eller heterocyklo-rest, eller en kombinasjon derav, med 1

eller 2 ringer; idet ringen(e) representert ved R^a eventuelt er mono- eller

disubstituert med hydroksy, karboksy, C₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkoksy, halogen,

trifluormetyl og/eller cyano;

20

"heteroaryl" er en monovalent aromatisk karbocyklisk rest med én eller to ringer

som inneholder ett, to eller tre heteroatomer valgt fra N, O eller S i ringen(e), som

eventuelt kan være mono-, di- eller tri-substituert, uavhengig med OH, COOH, C₁-

C₆alkyl, C₁-C₆alkoksy, halogen, trifluormetyl og/eller cyano;

25

"heterocyklo" er en monovalent mettet karbocyklisk rest bestående av enten en 5-

7-leddet monocyklisk ring eller en 9-14-leddet bicyklisk ring, substituert med én,

to eller tre heteroatomer valgt fra N, O eller S, eventuelt kondensert til en

substituert eller usubstituert benzenring, som eventuelt kan være substituert med

30 én eller flere substituenten uavhengig valgt fra C₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkoksy, C₁-

C₈alkylamino, C₁-C₈alkylamino C₁-C₈alkyl, -C(O)- C₁-C₆alkyl, valyl, C₁-

C₈alkylsulfonyl, di(C₁-C₈)alkylamino, heteroaroyl, C₁-C₈alkoksy-karbonyl(CH₂)₁₋₃,

og en aminobeskyttelsesgruppe;

eller "heterocyklo" er tetrahydrotiopyran-1,1-dioksyd.

Et andre aspekt ved denne oppfinnelsen angår farmasøytiske preparater inneholdende en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse med Formel I eller
 5 et farmasøytisk godtagbart salt eller ester derav, blandet med minst ett farmasøytisk akseptabelt tilsetningsmiddel.

Et tredje aspekt ved foreliggende oppfinnelse angår anvendelse av forbindelsene ovenfor til fremstilling av et farmasøytisk preparat for behandling av
 10 pattedyr som har en lidelse som lindres ved hemning av matriks-metalloproteaser. Slike lidelser omfatter artrittiske lidelser, multippel sklerose, ben-resorpsjons-lidelser (så som osteoporose), forsterket kollagendestruksjon forbundet med diabetes, kroniske obstruktive pulmonære lidelser, cerebral blødning forbundet med slag, periodontale lidelser, korneal og gastrisk ulcer, hud-
 15 ulcer og tumor-metastaser.

Et fjerde aspekt ved oppfinnelsen angår fremgangsmåter for fremstilling av forbindelsene med Formel I.

Foretrukne utførelsesformer av forbindelsene med formel I fremgår av patentkravene 2-23.

20 Særlig foretrukne forbindelser er:

N-hydroksey-2-[4-(4-fenoksyfenylsulfonyl)-tetrahydropyran-4-yl]-acetamid,
 2-[4-[4-(4-klorfenoksy)fenylsulfonyl]-tetrahydropyran-4-yl]-

N-hydroksyacetamid,

2-[4-[4-(4-fluorfenoksy)fenylsulfonyl]-tetrahydropyran-4-yl]-

25 *N*-hydroksyacetamid,

N-hydroksey-2-[4-(4-fenoksyfenylsulfonyl)-piperidin-4-yl]-acetamid,

2-[4-[4-(4-klorfenoksy)-fenylsulfonyl]-piperidin-4-yl]-*N*-hydroksyacetamid,

2-[4-[4-(4-fluorfenoksy)-fenylsulfonyl]-piperidin-4-yl]-*N*-hydroksyacetamid,

N-hydroksey-2-[1-metyl-4-(4-fenoksyfenylsulfonyl)-piperidin-4-yl]-acetamid,

30 (*R*)-2-dimetylamino-*N*-hydroksey-3-(4-fenoksyfenylsulfonyl)-propionamid,

4-[4-(4-klorfenoksy)-fenylsulfonylmetyl]-tetrahydropyran-4-(*N*-

hydroksykarboksamid),

4-[4-(4-tiofen-2-yl)fenoksyfenyl-sulfonylmetyl]-tetrahydropyran-4-(*N*-

hydroksykarboksamid),

3-[4-(4-klorfenoksy)-fenylsulfonyl]-2,2-dimetyl-N-hydroksypropionamid,
 4-[4-(4-(tiofen-3-yl)-fenoksy)fenylsulfonylmetyl]-tetrahydropyran-4-(N-
 hydroksykarboksamid)
 og farmasøytisk godtagbare salter derav.

5

Definisjoner

De følgende definisjoner er angitt for å illustrere og definere betydningen og omfanget av de forskjellige betegnelsene anvendt for å beskrive oppfinnelsen her.

10 "C₁-C₆-alkyl" betyr en forgrenet eller uforgrenet mettet hydrokarbon-kjede inneholdende 1 til 6 karbonatomer, så som metyl, etyl, propyl, isopropyl, *tert*-butyl, *n*-butyl, *n*-heksyl og lignende, hvis ikke annet er angitt.

"C₁-C₆-alkoksy" betyr gruppen -O-R', hvor R' er C₁-C₆-alkyl.

15 "Benzyloksykarbonyl" betyr en rest med formelen R^dCH₂OC(O)-, hvor R^d er fenyl. "Benzyloksykarbonylamino" betyr en rest med formelen R^dCH₂OC(O)NH-, hvor R^d er fenyl.

"C₃-C₈-cykloalkyl" betyr en mettet monovalent monocyklisk hydrokarbonrest inneholdende 3-8 karbonatomer, så som cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cykloheksyl, cykloheptyl og syklooktyl.

20 "C₃-C₈-cykloalkyl-C₁-C₆-alkyl" betyr cykloalkyl som definert ovenfor bundet til en alkylenrest som definert ovenfor.

"Halogen" betyr brom, klor eller fluor.

"Hydroksylamino" betyr gruppen -NHOH.

"BOC" betyr *tert*-butoksykarbonyl.

"CBZ" betyr benzyloksykarbonyl.

25 "DCC" betyr 1,3-dicykloheksylkarbodiimid.

"Valin-amid" betyr resten (CH₃)₂CHCH(NH₂)C(O)NH-.

30 "Eventuell" eller "eventuelt" betyr at den påfølgende angivelse kan forekomme eller ikke og at angivelsen omfatter tilfeller hvor den forekommer og tilfeller hvor den ikke forekommer. . For eksempel betyr "eventuelt substituert fenyl eller aryl" at fenyl- eller aryl-gruppen kan være substituert eller ikke og at betegnelsen omfatter både substituert og usubstituert fenyl. Uttrykket "eventuelle farmasøytiske tilsetningsmidler" angir at et preparat eller en doseform som er

beskrevet slik, kan, men behøver ikke, inneholde farmasøytiske tilsetningsmidler utover de som spesifikt er angitt å være til stede og at preparatet eller doseformen som er slik beskrevet omfatter tilfeller hvor eventuelle tilsetningsmidler er til stede og tilfeller hvor de ikke er til stede.

5 "Amino-beskyttelses-gruppe" som anvendt her betyr de organiske grupper som skal beskytte nitrogen-atomer mot uønskede reaksjoner under syntesen, og omfatter, men er ikke begrenset til, benzyl, acyl, benzyloksykarbonyl (karbobenzyloksy), *p*-metoksybenzyloksy-karbonyl, *p*-nitrobenzyloksykarbonyl, *tert*-butoksykarbonyl, trifluoracetyl og lignende.

10 "Base" som anvendt her omfatter både sterke uorganiske baser så som natriumhydroksyd, litiumhydroksyd, ammoniumhydroksyd, kaliumkarbonat og lignende og organiske baser så som pyridin, diisopropyletylamin, 4-metylmorfolin, trietylamin, dimetylaminopyridin og lignende.

"Farmasøytisk akseptabelt salt" betyr de salter som opprettholder den biologiske effektiviteten og egenskapene til de frie basene eller frie syrene og som ikke er biologisk eller på annen måte uønskede. Hvis en forbindelse eksisterer som fri base, kan det ønskede syre-salt fremstilles ved metoder kjent for fagfolk på området, så som behandling av forbindelsen med en uorganisk syre så som saltsyre, bromhydrogensyre, svovelsyre, salpetersyre, fosforsyre og lignende; eller med en organisk syre så som eddiksyre, propionsyre, glykolsyre, pyrodruesyre, oksalsyre, maleinsyre, malonsyre, ravsyre, fumarsyre, vinsyre, sitronsyre, benzoesyre, kanelisyre, mandelsyre, metansulfonsyre, etansulfonsyre, *p*-toluensulfonsyre, salicylsyre og lignende. Hvis forbindelsen er en fri syre, kan det ønskede basesalt også fremstilles ved metoder kjent for fagfolk på området, så som behandling av forbindelsen med en uorganisk base eller en organisk base. Salter avledet fra uorganiske baser omfatter, men er ikke begrenset til, natrium-, kalium-, litium-, ammonium-, kalsium-, magnesium-, jern-, sink-, kobber-, mangan- og aluminum-salter og lignende. Salter avledet fra organiske baser omfatter, men er ikke begrenset til, salter av primære, sekundære og tertiære aminer, substituerte aminer omfattende naturlig forekommende substituerte aminer, cykliske aminer og basiske ionebytter-harpikser, så som isopropylamin, trimetylamin, dietylamin, trietylamin, tripropylamin, etanolamin, 2-dimetylaminoetanol, 2-dietylaminetanol, trimetamin, dicykloheksylamin, lysin, arginin, histidine, koffein, prokain, hydrabamin, cholin, betain, etylendiamin,

glukosamin, metylglukamin, teobrom, puriner, piperazin, piperidin, *N*-etylpiiperidin, polyamin-harpikser og lignende.

"Farmasøytisk akseptabel ester" som anvendt her refererer for eksempel til de ikke-toksiske estere av en forbindelse med Formel I hvor R¹ er hydroksy, og dannes ved omsetning av slike forbindelser, ved metoder velkjent på området, med en passende alkanol med 1-8 karbonatomer, for eksempel metanol, etanol, *n*-propanol, isopropanol, *n*-butanol, *tert*-butanol, *i*-butanol (eller 2-metylpropanol), *n*-pentanol, *n*-heksanol og lignende.

"Inert organisk oppløsningsmiddel" eller "inert oppløsningsmiddel" betyr et oppløsningsmiddel som er inert under de reaksjonsbetingelsene som beskrives i sammenheng med det, for eksempel benzen, toluen, acetonitril, tetrahydrofuran ("THF"), *N,N*-dimetylformamid ("DMF"), kloroform ("CHCl₃"), metylenklorid (eller diklormetan eller "CH₂Cl₂"), dietyleter, etylacetat, aceton, metyletylketon, metanol, etanol, propanol, isopropanol, *tert*-butanol, dioksan, pyridin og lignende. Hvis ikke annet er angitt, er oppløsningsmidlene anvendt ved reaksjonene ifølge foreliggende oppfinnelse, inerte oppløsningsmidler.

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan ha ett eller flere asymmetri-sentere og disse forbindelsene kan således fremstilles som blandinger av stereoisomerer eller som individuelle (*R*)- eller (*S*)- stereoisomerer. De individuelle enantiomerene kan oppnås ved spaltnings av en racemisk eller ikke-racemisk blanding av et mellomprodukt på et passende trinn i syntesen. Det vil forstås at de individuelle (*R*)- eller (*S*)- stereoisomerene så vel som racemiske blandinger og andre blandinger av stereoisomerer omfattes av omfanget av foreliggende oppfinnelse.

Anvendelse av symbolet "(*R*)" eller "(*S*)" foran en substituent angir den absolutte stereokjemi til den substituenten i henhold til reglene ifølge Cahn-Ingold-Prelog [se Cahn et al., *Angew. Chem. Inter. Edit.*, **5**, 385 (1966), errata p. 511; Cahn et al., *Angew. Chem.*, **78**, 413 (1966); Cahn and Ingold, *J. Chem. Soc.*, (London), 612 (1951); Cahn et al., *Experientia*, **12**, 81 (1956); Cahn J., *Chem. Educ.*, **41**, 116 (1964)]. På grunn av interrelasjonen mellom den angitte substituent og de andre substituentene i en forbindelse med α -eller β -prefikser, bestemmer angivelsen av den absolutte konfigurasjon av én substituent, den

absolutte konfigurasjonen av alle substituentene i forbindelsen og således den absolutte konfigurasjon av forbindelsen som helhet.

"Stereoisomerer" er isomerer som bare er forskjellige ved den måten atomene er arrangert i rommet.

- 5 "Enantiomerer" er et par av stereoisomerer som er ikke-dekkende speilbilder av hverandre. Enantiomerer roterer planet av polarisert lys i motsatte retninger. Enantiomerer som roterer planet til venstre kalles levoisomerer og er betegnet (-). Enantiomerer som roterer planet til høyre kalles dektro-isomerer og er betegnet (+).

- 10 "Diastereoisomerer" er stereoisomerer som ikke er speilbilder av hverandre.

"Racemisk blanding" betyr en blanding som inneholder like deler av individuelle enantiomerer. "Ikke-racemisk blanding" er en blanding som inneholder ulike deler av de individuelle enantiomerene.

- 15 "Pattedyr" omfatter mennesker og alle husdyr og ville dyr, omfattende, men ikke begrenset til, fe, hester, svin, sauer, geiter, hunder, katter og lignende.

"Behandling" som anvendt her, dekker behandling av en sykdomstilstand hos et pattedyr, spesielt et menneske og omfatter:

- 20 (i) forhindring av at en sykdomstilstand utvikler seg hos et pattedyr, spesielt når pattedyret er predisponert for sykdommen, men ennå ikke har fått en slik diagnose;

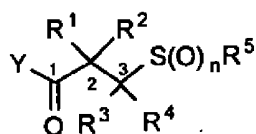
(ii) hemning av sykdomstilstand, dvs. stansing av utviklingen; eller

(iii) lindring av sykdomstilstanden, dvs. regresjon av sykdommen.

- 25 Betegnelsen "terapeutisk effektiv mengde" betyr den mengde av en forbindelse med Formel I som er tilstrekkelig til å gi behandling, som definert ovenfor, når den administreres til et pattedyr som har behov for slik behandling. Den terapeutisk effektive mengden vil variere avhengig av individet og sykdommen som behandles, alvorlighetsgraden og administreringsmetoden og kan rutinemessig bestemmes av fagfolk på området.

30 Nomenklatur

Forbindelsene med formel I, illustrert nedenfor, betegnes ved anvendelse av det angitte nummereringssystem:



En forbindelse med formel I hvor Y er *N*-hydroksylamino; R¹ og R² er hydrogen; R³ er benzyl; R⁴ er hydrogen; R⁵ er 4-metoksyfenyl; og n er 2, er betegnet 3-benzyl-3-(4-metoksyfenylsulfonyl)-*N*-hydroksypropionamid.

En forbindelse med formel I hvor Y er *N*-hydroksylamino; R¹ og R² er hydrogen; R³ og R⁴ sammen med karbonatomet som de er bundet til, er tetrahydropyran-4-yl; R⁵ er 4-(4-fluorfenoksy)fenyl; og n er 2, er betegnet som et eddiksyre-derivat, dvs., 2-{4-[4-(4-fluorfenoksy)-fenylsulfonyl]-tetrahydropyran-4-yl}-*N*-hydroksy-acetamid.

En forbindelse med formel I hvor Y er hydroksy; R¹ er hydrogen; R² er metyl; R³ og R⁴ sammen med karbonatomet som de er bundet til, er 1-metylpiperidin-4-yl; R⁵ er bifenyl; og n er 1, er betegnet 2-[4-(bifenyl-4-sulfinyl)-1-metylpiperidin-4-yl]-propionsyre.

En forbindelse med formel I hvor Y er *N*-hydroksylamino; R¹ og R² sammen med karbonatomet som de er bundet til, er tetrahydropyran-4-yl, R³ og R⁴ er hydrogen, R⁵ er 4-(4-klorfenoksy)-fenyl; og n er 2, er betegnet 4-[4-(4-klorfenoksy)fenylsulfonylemetyl]-tetrahydropyran-4-(*N*-hydroksykarboksamid).

Syntese-reaksjons-parametere

Hvis ikke annet er angitt, forløper reaksjonene beskrevet her ved atmosfærisk trykk i et temperaturområde fra 5°C til 100°C (fortrinnsvis fra 10°C til 50°C; mest foretrukket ved "rom-" eller "omgivelses-" temperatur, f.eks. 20°C).

Hvis ikke annet er angitt er videre reaksjonstider og -betingelser tilnærmede, skjer f.eks. ved ca. atmosfærisk trykk i et temperaturområde på ca. 5°C til ca. 100°C (fortrinnsvis fra ca. 10°C til ca. 50°C, mest foretrukket ca. 20°C) i en periode på ca. 1 til ca. 10 timer (fortrinnsvis ca. 5 timer). Parametere angitt i eksemplene er spesifikke og ikke tilnærmede.

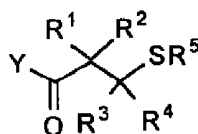
Amid-koblinger anvendt for å danne forbindelsene med Formel I utføres generelt ved karbodiimid-metoden med reagenser så som

1,3-dicykloheksylkarbodiimid eller *N'*-etyl-*N'*-(3-dimetylaminopropyl)-karbodiimidhydroklorid eller alternativt 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimidhydroklorid (EDCI), i nærvær av 1-hydroksybenzotriazol-hydrat (HOBT) i et inert oppløsningsmiddel så som *N,N*-dimetylformamid (DMF) eller metylenklorid (CH₂Cl₂). Andre metoder for dannelsen av amid- eller peptid-binding omfatter, men er ikke begrenset til, synteseveier via et syreklorid, acyl-azid, blandet anhydrid eller aktivert ester så som *p*-nitrofenylester. Typisk utføres oppløsningsfase amid-koblinger med eller uten peptid-fragmenter.

Valg av amino-beskyttelses-grupper anvendt for fremstilling av forbindelsene med Formel I avgjøres delvis av de spesielle amid-koblings-betingelsene og delvis av komponentene involvert i koblingen. Amino-beskyttelsesgrupper som vanligvis anvendes, er de som er velkjent på området, for eksempel benzyloksykarbonyl (karbobenzyloksy) (CBZ), *p*-metoksybenzyloksykarbonyl, *p*-nitrobenzyloksykarbonyl, *N*-*tert*-butoksykarbonyl (BOC) og lignende. Det er foretrukket å anvende enten BOC eller CBZ som beskyttelsesgruppe for α -aminogruppen på grunn av at den relativt enkelt kan fjernes med svake syrer for BOC, f.eks. med trifluoreddiksyre (TFA) eller saltsyre i etylacetat, eller ved katalytisk hydrogenering for CBZ.

FREMSTILLING AV FORBINDELSER MED FORMEL I

En metode for fremstilling av en forbindelse med formel I, R² er hydrogen, C₁-C₆-alkyl, ar-C₁-C₆-alkyl, C₃-C₈-cykloalkyl, C₃-C₈-cykloalkyl-C₁-C₆-alkyl eller heterocyklo; eller R¹ og R² sammen med karbonatomet som de er bundet til, representerer en C₃-C₈-cykloalkyl- eller heterocyklisk gruppe; R³ er hydrogen, C₁-C₆-alkyl, C₃-C₈-cykloalkyl, C₃-C₈-cykloalkyl-C₁-C₆-alkyl, aryl-C₁-C₆-alkyl, heteroaryl-C₁-C₆-alkyl eller C₁-C₆-alkoksy; R⁴ er hydrogen eller C₁-C₆-alkyl; eller R² og R³ sammen med karbonatomene som de er bundet til, representerer en C₃-C₈-cykloalkyl- eller heterocyklisk gruppe; eller R³ og R⁴ sammen med karbonatomet som de er bundet til, er en C₃-C₈-cykloalkyl- eller heterocyklisk gruppe; og R⁵ er C₁-C₆-alkyl, aryl, aryl-C₁-C₆-alkyl, heteroaryl eller heteroaryl-C₁-C₆-alkyl; omfatter at en forbindelse med formelen:



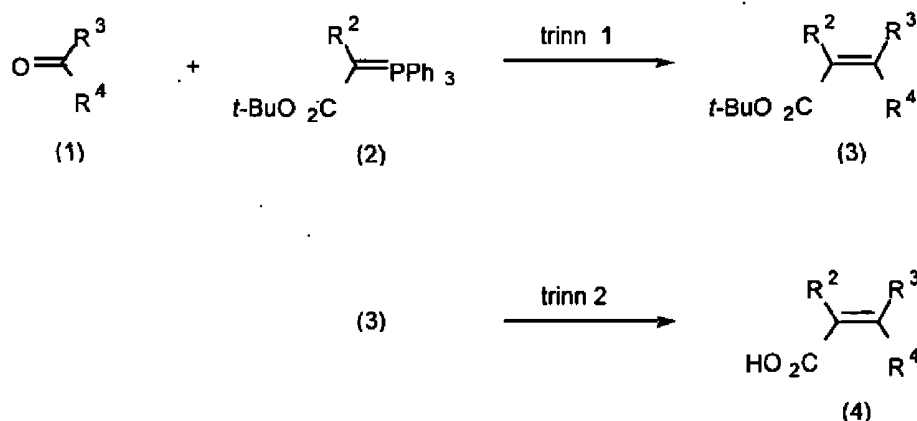
bringes i kontakt med et oksydasjonsmiddel. Egnede oksydasjonsbetingelser er angitt i beskrivelsen av reaksjonsskjema VIII nedenfor.

5

En metode for fremstilling av forbindelser med formel I hvor n er 0, R¹ er hydrogen og R² ikke er -NR⁶R⁷ er fra den tilsvarende umettede syre med Formel (4), hvilken fremstilling er vist nedenfor i Reaksjonsskjema I:

10

REAKSJONSSKJEMA I



Utgangsmaterialer

15

Aldehyder og ketoner med Formel (1) er kommersielt tilgjengelige, for eksempel fra Aldrich Chemical Co. eller kan fremstilles som vist nedenfor eller fremstilt i henhold til metoder velkjent for fagfolk på området. Ylidene med Formel (2) er kommersielt tilgjengelige, for eksempel kan (tert-butoksykarbonylmetylen)trifenylfosforan anskaffes fra Aldrich eller fremstilles ved standard metoder velkjent for fagfolk på området, for eksempel ved omsetning av det passende brom-derivat med formelen R²CHBrCO₂-(tert-butyl), med trifenylfosfin og omsetning av det resulterende trifenylfosfoniumbromid-derivat med en sterk base.

20

Trinn 1 - Fremstilling av forbindelser med formel (3)

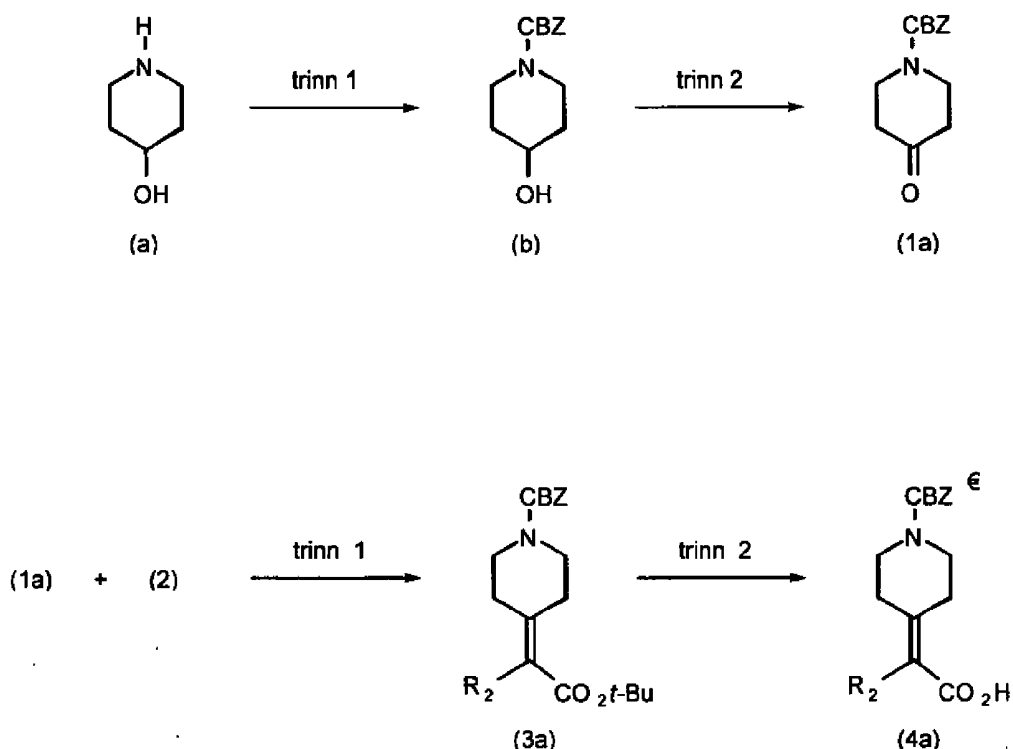
Generelt omsettes en oppløsning av et aldehyd eller keton med Formel (1) i et inert organisk oppløsningsmiddel, for eksempel benzen, med en forbindelse med Formel (2) (eller alternativt, det tilsvarende fosfonat, for eksempel trimetyl-
 5 fosfonoacetat) i en periode på 8 til 48 timer ved 15°C til 30°C (aldehyder), fortrinnsvis 20°C eller 70°C til 90°C (ketoner), fortrinnsvis 80°C, inntil utgangsmaterialet er forbrukt. Reaksjonsproduktet, en en-ester med formel (3), isoleres og renses ved konvensjonelle metoder.

Trinn 2 - Fremstilling av forbindelser med formel (4)

Forbindelsen med formel (3) blir deretter hydrolysert under sure betingelser, eventuelt i nærvær av et inert oppløsningsmiddel, f.eks. ved behandling med
 15 trifluoreddiksyre i metylenklorid i ca. 20 minutter til 3 timer. Omsetningen utføres i et temperaturområde fra ca. 0°C til 40°C, fortrinnsvis ved ca. romtemperatur. I tilfellet hvor trimetylfosfonoacetat blir anvendt i Trinn 1, produseres en metylester som kan hydrolyseres konvensjonelt under anvendelse av basiske betingelser, for eksempel natriumhydroksyd i vandig metanol eller etanol. Reaksjonsproduktet, en ensyre med Formel (4), isoleres og renses ved konvensjonelle metoder.

Fremstilling av forbindelser med formel (4) hvor R³ og R⁴ sammen med karbonatomet som de er bundet til, er et piperidin-derivat

Fremstilling av forbindelser med formel (4) hvor R³ og R⁴ sammen med
 25 karbonatomet som de er bundet til, er et piperidin-derivat, representert nedenfor som en forbindelse med formel (4a), krever generelt beskyttelse av NH-gruppen. Et eksempel er vist nedenfor i Reaksjonsskjema II.

REAKSJONSSKJEMA II5 Trinn 1 - Fremstilling av forbindelser med formel (b)

Generelt beskyttes en oppløsning av en hydroksypiperidin-forbindelse med formel (a) ved omsetning av (a) i et inert organisk oppløsningsmiddel, for eksempel tetrahydrofuran, i nærvær av et overskudd av en tertiær base, for eksempel trietylamin, med en ekvimolar mengde benzyl-klorformiat. Omsetningen utføres i et temperaturområde fra ca. 0°C til 40°C, fortrinnsvis ved ca. 25°C, i ca. 10 til 30 timer, fortrinnsvis ca. 18 timer. Reaksjonsproduktet med formel (b) isoleres og renses ved konvensjonelle metoder..

Trinn 2 - Fremstilling av forbindelser med formel (1a)

15 En forbindelse med formel (1a) er en forbindelse med formel (1) hvor R³ og R⁴ sammen med karbonatomet som de er bundet til, er et beskyttet piperidin-derivat.

Generelt blir en oppløsning av en forbindelse med formel (b) oksydert til et keton med formel (1a) ved omsetning av (b) i et inert organisk oppløsningsmiddel,

for eksempel metylenklorid, med et oksydasjonsmiddel, for eksempel pyridinium-klorkromat, fortrinnsvis i nærvær av en inert bærer, for eksempel Celite.

Omsetningen utføres i temperaturområdet fra ca. 0°C til 40°C, fortrinnsvis ved ca. 25°C, i ca. 10 til 30 timer, fortrinnsvis ca. 18 timer. Reaksjonsproduktet med

5 formel (1a) isoleres og renses ved konvensjonelle metoder.

Alternativt, gir omsetning av kommersielt tilgjengelig 4-piperidon-monohydrat-hydroklorid med benzyl-kloroformiat under Schotten-Baumann betingelser, en forbindelse med formel (1a) i ett enkelt trinn.

10 Fremstilling av forbindelser med formel (4) hvor R³ og R⁴ sammen med karbonatomet som de er bundet til, er et piperidin-derivat

En forbindelse med formel (4) hvor R³ og R⁴ sammen med karbonatomet som de er bundet til, er et piperidin derivat, er representert som en forbindelse med formel (4a).

15 Det beskyttede piperidin-ketonet med formel (1a) omdannes til (3a), som hydrolyseres til (4a) som beskrevet i Reaksjonsskjema I, Trinn 1 og 2.

Forbindelsen med formel (4a) blir deretter omdannet til en forbindelse med formel I hvor n er 0 som beskrevet i Reaksjonsskjema III nedenfor.

Benzyloksykarbonyl- (CBZ) beskyttelses-gruppen fjernes ved katalytisk

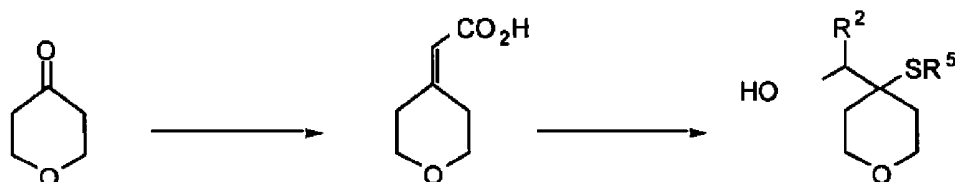
20 hydrogenering, hvilket gir en forbindelse med formel I hvor R³ og R⁴ sammen med karbonatomet som de er bundet til er piperidin.

Fremstilling av forbindelser med formel (4) hvor R³ og R⁴ sammen med karbonatomet som de er bundet til, er et pyran-derivat

25

Forbindelser med formel (4) hvor R³ og R⁴ sammen med karbonatomet som de er bundet til, er et tetrahydropyran derivat, representert som Formel (4b), blir fremstilt tilsvarende metoden vist ovenfor, ved å starte fra det tilsvarende 4-oksotetrahydropyran. Omsetningen er vist nedenfor i Reaksjonsskjema III og

30 beskrevet i Eksempel 3.

REAKSJONSSKJEMA III

Tetrahydropyran-derivatet med formel (4b) blir deretter omdannet til den
 5 tilsvarende forbindelsen med formel I, dvs. en forbindelse med formel I hvor n er
 0, som beskrevet i Reaksjonsskjema VII.

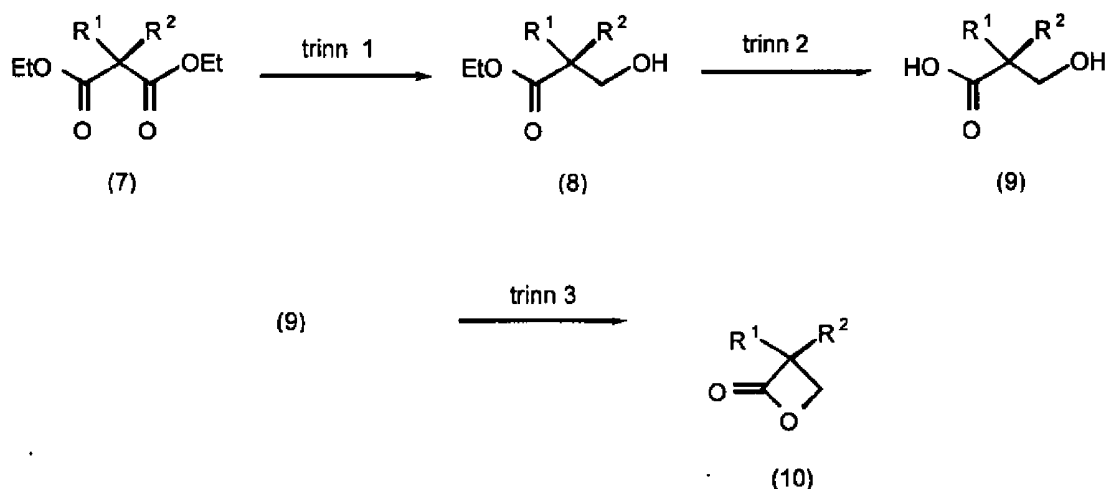
Fremstilling av forbindelser med formel (4) hvor R^3 og R^4 sammen med
karbonatomet som de er bundet til, er et tetrahydrotiopyran-1,1-dioksyd-derivat

Forbindelser med formel (4) hvor R^3 og R^4 sammen med karbonatomet som
 de er bundet til, er et tetrahydrotiopyran-1,1-dioksyd-derivat blir fremstilt
 tilsvarende metoden vist ovenfor, ved å starte fra det tilsvarende 4-
 oksotetrahydrotiopyran.

Tetrahydrotiopyran-1,1-dioksyd-derivatet med formel (4) blir deretter
 omdannet til den tilsvarende forbindelse med formel I hvor n er 0 som beskrevet i
 Reaksjonsskjema III.

Alternativ fremstilling av forbindelser med formel I

En annen metode for fremstilling av forbindelser med formel I hvor R^2 ikke er
 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ og R^3 og R^4 begge er hydrogen, er fra det tilsvarende lakton med
 formel (10), hvilken fremstilling er vist nedenfor i Reaksjonsskjema IV.

REAKSJONSSKJEMA IV5 Trinn 1 - Fremstilling av forbindelser med formel (8)

Utgangsforbindelsene med formel (7) er kommersielt tilgjengelige eller kan fremstilles ved metoder velkjent på området ved å starte fra dietyl-malonat, f.eks. Gibson og Johnson, *J. Chem. Soc.*, s.2525 (1930), (andre diestere kan om ønsket anvendes istedenfor dietylestere). Generelt oppløses en oppløsning av en forbindelse med formel (7) i et inert aromatisk oppløsningsmiddel, fortrinnsvis 10 benzen eller toluen og avkjøles til ca. -40° til -20°C , fortrinnsvis ca. -30°C . Til denne kalde oppløsningen blir satt et passende hindret reduksjonsmiddel, fortrinnsvis diisobutylaluminumhydrid i et inert aromatisk oppløsningsmiddel, mens temperaturen holdes under ca. 25°C . Etter at tilsetningen er fullstendig, holdes reaksjonsblandingen ved ca. 15°C inntil alt utgangsmateriale er brukt. 15 Etter ca. 10 minutter blir reaksjonen stanset ved tilsetning av et protisk oppløsningsmiddel, fortrinnsvis etanol, mens temperaturen holdes under ca. -15°C . Natriumborhydrid blir eventuelt tilsatt, men reaksjonsblandingen får fortrinnsvis bare oppvarmes til ca. romtemperatur. Reaksjonsproduktet med 20 formel (8) blir isolert og renset ved konvensjonelle metoder.

Trinn 2 - Fremstilling av forbindelser med formel (9)

Generelt blir forbindelsen med formel (8) hydrolysert med en base for å danne hydroksymetyl-syren med formel (9).

Forbindelsen med formel (8) blir oppløst i et vandig protisk oppløsningsmiddel, fortrinnsvis vandig metanol og omsatt med ca. 3 mol-ekvivalenter av en base, for eksempel kaliumhydroksyd eller litiumjodid, fulgt av natriumcyanid. Omsetningen blir utført i temperaturområdet fra ca. 80°C til 120°C, fortrinnsvis ved ca. tilbakeløpstemperaturen til oppløsningsmiddelblandingen, i ca. 8 timer. Reaksjonsproduktet med formel (9) blir isolert og rensset ved konvensjonelle metoder.

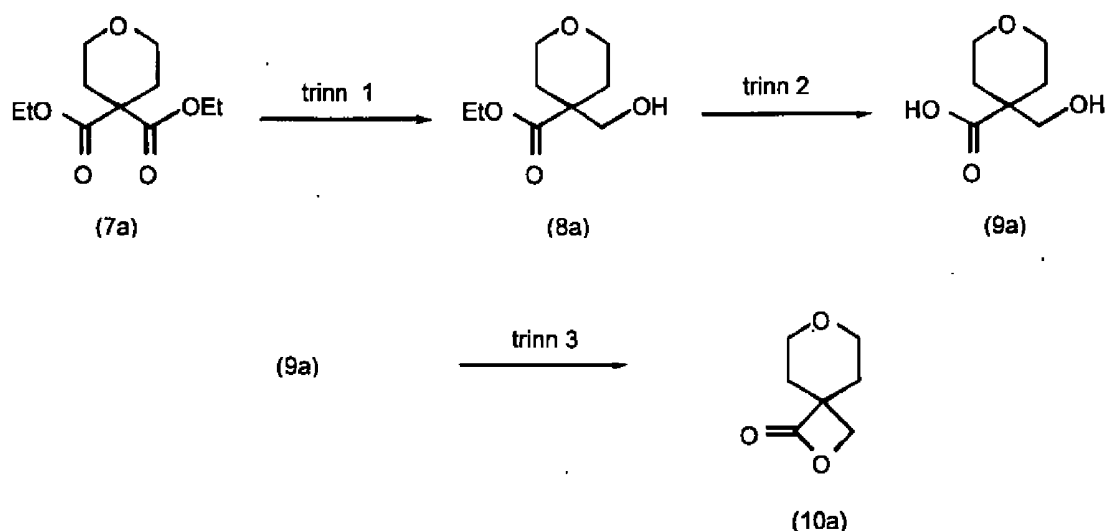
Trinn 3 - Fremstilling av forbindelser med Formel (10)

Generelt blir forbindelsen med formel (9) er dehydratisert for å danne et lakton med formel (10).

Til en blanding av forbindelsen med formel (9) og ca. 2 molekvivalenter av en tertær base, fortrinnsvis trietylamin, eventuelt i nærvær av 4-dimetylaminopyridin, i et inert oppløsningsmiddel, for eksempel dietyleter eller diklormetan, ved ca. -20°C, blir satt ca. 1 molekvivalent av et dehydratiseringsmiddel, for eksempel trifluormetansulfonsyreanhydrid, metansulfonsyreanhydrid, metansulfonylklorid, *p*-toluensulfonylklorid, benzensulfonylklorid, fortrinnsvis benzensulfonylklorid. Omsetningen blir utført ved ca. -10°C i ca. 10 minutter til 4 timer, fortrinnsvis ca. 30 minutter. Reaksjonsproduktet med formel (10) blir isolert ved konvensjonelle syntesemetoder uten ytterligere rensning.

Fremstilling av forbindelser med formel (10) hvor R¹ og R² sammen med karbonatomet som de er bundet til, er et tetrahydropyran-derivat

For å gi et spesifikt eksempel, er fremstilling av en forbindelse med formel (10) hvor R¹ og R² sammen med karbonatomet som de er bundet til, er et tetrahydropyran-derivat (representert som Formel (10a)), vist nedenfor i Reaksjonsskjema V og beskrevet i Eksempel 5.

REAKSJONSSKJEMA V

- 5 Utgangsforbindelsen med formel (7a) er enten kommersielt tilgjengelig eller kan fremstilles som vist i Eksempel 31A. Trinnene 1-3 blir utført på samme måte som vist i Reaksjonsskjema IV.

- 10 Fremstilling av forbindelser med formel (10) hvor R³ og R⁴ er som definert for forbindelsene med formel I

Fremstilling av en forbindelse med formel (10) hvor R³ og R⁴ er som definert for forbindelsene med formel I, representert som Formel (10b), er vist nedenfor i Reaksjonsskjema VI og beskrevet i Eksempel 5.

REAKSJONSSKJEMA VI

5

10

15

Trinn 1 - Fremstilling av forbindelser med formel (11)

20 Forbindelsen med formel (11), hvor R er Et, kan fremstilles fra forbindelsen med formel (7) ved dekarboksylering. Generelt blir diesteren omsatt med en blanding av litiumjodid og natriumcyanid ved ca. 130° til 140°C i et egnet oppløsningsmiddel, for eksempel *N,N*-dimetylformamid, i ca. 24 timer.

Trinn 2 - Fremstilling av forbindelser med formel (9b)

25 Generelt blir et anion av en forbindelse med formel (11), hvor R er H eller lavere alkyl, omsatt med en forbindelse med formelen $R^3R^4C=O$ for å danne henholdsvis en hydroksy-syre eller hydroksy-ester med formel (9b).

30 En oppløsning av forbindelsen med formel (11) i et vannfritt eterisk oppløsningsmiddel, fortrinnsvis tetrahydrofuran, blir satt til ca. 1,1 molekvivalent (når R er lavere alkyl) eller ca. 2 molekvivalenter (når R er hydrogen) av en hindret base, fortrinnsvis litiumdiisopropylamid, i et vannfritt eterisk oppløsningsmiddel, fortrinnsvis tetrahydrofuran, ved ca. 0°C. Når tilsetningen er

- fullstendig blir en liten mengde av et polart oppløsningsmiddel eventuelt tilsatt, fortrinnsvis heksametylfosforamid. Til denne blanding blir tilsatt et overskudd av en forbindelse med formelen $R^3R^4C=O$. Tilsetningen blir utført ved et temperaturområde på ca. -78 til 10°C , fortrinnsvis ved ca. -78°C når R^3 og R^4 er hydrogen eller fortrinnsvis 0°C for ketoner, fulgt av omsetning ved romtemperatur i ca. 2-24 timer, fortrinnsvis ca. 10 timer. Når R i utgangsmaterialet med formel (11) er hydrogen, blir reaksjonsproduktet med formel (9b) isolert og renses ved konvensjonelle metoder. Når R i utgangsmaterialet med formel (11) er lavere alkyl, blir reaksjonsproduktet med formel (9b), hvor $R = H$, oppnådd ved å
- 5 hydrolysere esterproduktet ved anvendelse av en base, fortrinnsvis litiumhydroksyd, som beskrevet ovenfor og deretter isolere og rense (9b) ved konvensjonelle metoder.

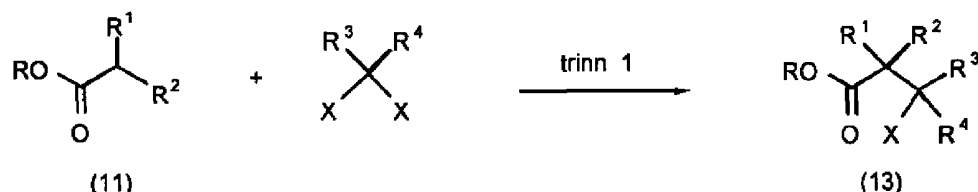
Trinn 3 - Fremstilling av forbindelser med formel (10b)

- 15 Forbindelsen med formel (9b) blir deretter omdannet til en forbindelse med formel (10b) på samme måte som beskrevet i Reaksjonsskjema IV.

- Metoden ifølge Reaksjonsskjema VI kan for eksempel anvendes for å fremstille forbindelser med formel (10) hvor R^1 og R^2 sammen med karbonatomet som de er bundet til, er tetrahydropyran-4-yl, ved å starte med
- 20 4-karboksyttetrahydropyran eller en ester derav, for eksempel etylesteren. Tilsvarende kan forbindelser med formel (10) hvor R^1 og R^2 sammen med karbonatomet som de er bundet til, er piperidin-4-yl eller derivater derav, fremstilles ved å starte med 1-benzoyloksykarbonyl-4-karboksypiperidin, *N*-(*tert*-butoksykarbonyl)-4-karboksypiperidin eller en ester derav, for eksempel
- 25 etylesteren.

Alternativ fremstilling av forbindelser med formel I

- Forbindelser med formel I kan også fremstilles fra forbindelser med formel (13), hvilken fremstilling er vist nedenfor i Reaksjonsskjema VIa og
- 30 beskrevet i Eksempel 5A.

REAKSJONSSKJEMA VIA

- 5 hvor R er hydrogen eller lavere alkyl og X er halogen eller *p*-tosyl.

Trinn 1 - Fremstilling av forbindelser med formel (13) fra (11)

Utgangsforbindelsene med formel (13) er kommersielt tilgjengelige, for eksempel, kan en ester av kommersielt tilgjengelig klorpivalinsyre fremstilles konvensjonelt eller forbindelser med formel (13) kan fremstilles ved metoder velkjent på området, for eksempel, Gibson og Johnson, *J. Chem. Soc.*, s.2525 (1930). Generelt omsettes et anion av en forbindelse med formel (11) med et alkyldihalogenid for å danne en halogen-substituert hydroksy-syre-ester med formel (13).

- 15 En oppløsning av forbindelsen med formel (11) i et vannfritt eterisk oppløsningsmiddel, fortrinnsvis tetrahydrofuran, blir satt til ca. 1,1 molekvivalent (når R er lavere alkyl) eller ca. 2 molekvivalenter (når R er hydrogen) av en hindret base, fortrinnsvis litiumdiisopropylamid, i et vannfritt eterisk oppløsningsmiddel, fortrinnsvis tetrahydrofuran, ved ca. -100 til 0°C, fortrinnsvis ved ca. -78°C. Til denne blanding blir satt et overskudd av et alkyldihalogenid, fortrinnsvis diiodmetan. Tilsetningen blir utført ved et temperaturområde på ca. -5° til 50°C i ca. 1-5 timer. Reaksjonsproduktet med formel (13) blir isolert ved vanlige metoder og fortrinnsvis anvendt i neste trinn av syntesen uten ytterligere rensning.

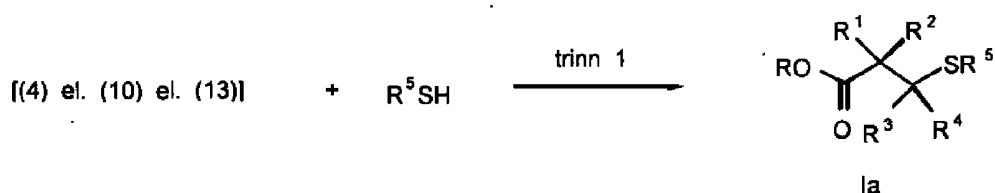
- 25 Det skal bemerkes at en forbindelse med formel (13) hvor X er *p*-tosyl, oppnås ved tosylering på vanlig måte av forbindelser med formel (8) eller (9b).

Fremstilling av forbindelser med formel I

Mellomproduktene med formel (4), (10) og (13) kan omdannes til forbindelser med formel I hvor Y er hydroksy og n er 0, betegnet forbindelser med formel Ia, som vist i Reaksjonsskjema VII nedenfor.

5

REAKSJONSSKJEMA VII



hvor R er hydrogen eller lavere alkyl.

- 10 Forbindelser med formel (4) er enten kommersielt tilgjengelige, for eksempel fra Aldrich, eller kan fremstilles i henhold til metoder kjent for fagfolk på området, for eksempel, som beskrevet av Mannich og Rister, *Chem. Ber.*, **57**, 1116 (1924) for syrer hvor R³ og R⁴ er hver hydrogen eller kan fremstilles som beskrevet ovenfor eller som beskrevet i Eksempel 3. Forbindelser med formel (5) er
- 15 kommersielt tilgjengelige, for eksempel fra Aldrich, Fluka, etc.) eller kan fremstilles i henhold til metoder kjent for fagfolk på området, f.eks. som beskrevet nedenfor i Eksempel 4.

Trinn 1 - Fremstilling av forbindelser med formel Ia fra (4)

- 20 Forbindelser med formel I hvor n er 0 og Y er hydroksy, betegnet som forbindelser med formel Ia, kan fremstilles ved oppvarming av en ensyre med formel (4) med en ekvimolar mengde av en tiol med formel (5) i nærvær av en tilnærmet ekvimolar mengde av et sekundært amin, fortrinnsvis piperidin. Omsetningen blir utført i temperaturområdet fra ca. 70°C til 120°C, fortrinnsvis
- 25 ved ca. 100°C, i ca. 1 til 24 timer, fortrinnsvis ca. 3 timer. Sulfidreaksjonsproduktet, en forbindelse med formel Ia, blir isolert og renset ved konvensjonelle metoder.

Trinn 1 - Fremstilling av forbindelser med formel Ia fra (10)

Forbindelser med formel I hvor n er 0 og Y er hydroksy, betegnet som forbindelser med formel Ia, kan fremstilles ved omsetning av et lakton med formel (10) med ca. 1,1 molekvivalenter av et anion av en tiol med formel (5) (dannet ved omsetning av (5) med et alkalimetallhydrid, fortrinnsvis natriumhydrid i et polart oppløsningsmiddel, fortrinnsvis *N,N*-dimetylformamid). Omsetningen blir utført i et polart oppløsningsmiddel, fortrinnsvis *N,N*-dimetylformamid, ved et temperaturområde på ca. 0°C til 70°C, fortrinnsvis ved ca. 0° til 25°C. Sulfid-reaksjonsproduktet, en forbindelse med formel Ia, blir isolert og renset ved konvensjonelle metoder.

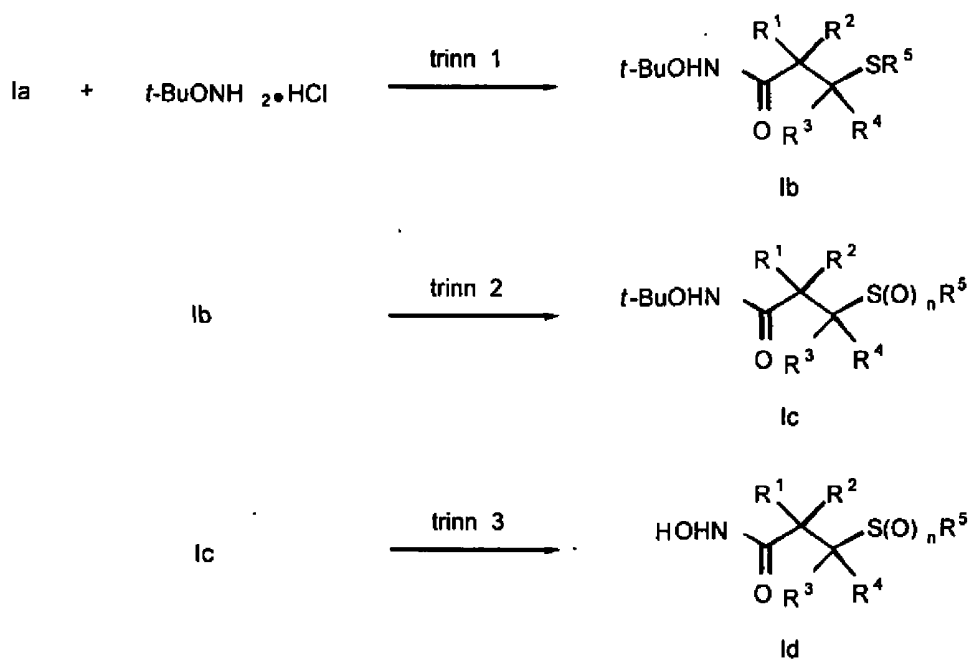
Trinn 1 - Fremstilling av forbindelser med formel Ia fra (13)

Forbindelser med formel I hvor n er 0 og Y er hydroksy eller lavere alkoksy, betegnet som forbindelser med formel Ia, kan fremstilles ved omsetning av en ensyre-ester med formel (13) med ca. 1,1 molekvivalenter av et anion av en tiol med formel (5) (dannet ved omsetning av (5) med et alkalimetallhydrid, fortrinnsvis natriumhydrid i et polart oppløsningsmiddel, fortrinnsvis *N,N*-dimetylformamid). Omsetningen blir utført i et polart oppløsningsmiddel, fortrinnsvis *N,N*-dimetylformamid, ved et temperaturområde på ca. 30°C til 120°C, fortrinnsvis ved ca. 80°C, i ca. 10 minutter. Sulfid-reaksjonsproduktet, en forbindelse med formel Ia, blir isolert og renset ved konvensjonelle metoder.

Omdannelse av forbindelser med formel Ia til andre forbindelser med formel I

En metode for omdannelse av forbindelser med formel Ia til andre forbindelser med formel I er vist nedenfor i Reaksjonsskjema VIII.

REAKSJONSSKJEMA VIII



5 Trinn 1 - Fremstilling av forbindelser med formel Ib

Generelt blir forbindelser med formel I hvor n er 0 og Y er *tert*-BuONH-, betegnet som forbindelser med formel Ib, fremstilt ved omsetning av en forbindelse med formel Ia med et overskudd av et *O*-(*tert*-butyl)-

- 10 karbodiimidhydroklorid (eller andre karbodiimid-derivater, for eksempel 1,3-dicykloheksylkarbodiimid), i nærvær av 1-hydroksybenzotriazol-hydrat og en tertiær base, for eksempel dimetylaminopyridin, trietylamin, 4-metylmorfolin, pyridin eller en blanding av slike baser. Omsetningen blir utført i et inert oppløsningsmiddel, fortrinnsvis metylenklorid, i temperaturområdet fra ca. 0°C til
- 15 40°C, fortrinnsvis ved ca. 25°C, i ca. 10 til 30 timer, fortrinnsvis ca. 18 timer. *N*-*tert*-butoksy-reaksjonsproduktet, en forbindelse med formel Ib, blir isolert og renses ved konvensjonelle metoder.

20 Trinn 2 - Fremstilling av forbindelser med formel Ic hvor n er 1

Generelt blir forbindelser med formel I hvor n er 1 og Y er *tert*-BuONH-, (dvs., sulfoksyder), betegnet som forbindelser med formel Ic, fremstilt fra

forbindelser med formel Ib ved omsetning med et svakt oksydasjonsmiddel, for eksempel natrium-perjodat eller en ekvivalent av "OXONE"TM (kalium-peroksymonosulfat, Aldrich Chemical Co.), inntil utgangsmateriale ikke lenger kan påvises. Omsetningen blir utført i et inert oppløsningsmiddel, fortrinnsvis vandig aceton, i temperaturområdet fra ca. 0°C til 40°C, fortrinnsvis ved ca. 25°C, i ca. 10 minutter til 4 timer, fortrinnsvis ca. 30 minutter. Sulfoksyd-produktet, en forbindelse med formel Ic hvor n er 1, blir isolert og renset ved konvensjonelle metoder.

Trinn 2 - Fremstilling av forbindelser med formel Ic hvor n er 2

Generelt blir forbindelser med formel I hvor n er 2, Y er *tert*-BuONH- og R¹ er hydrogen (dvs., sulfoner), betegnet som forbindelser med formel Ic, fremstilt fra forbindelser med formel Ib ved omsetning med ca. 1-3 molekvivalenter, fortrinnsvis ca. 1,5 molekvivalenter, av et sterkt oksydasjonsmiddel, for eksempel, *m*-klorperbenzoesyre eller OXONE. Omsetningen blir utført i et inert oppløsningsmiddel, fortrinnsvis et protisk oppløsningsmiddel, fortrinnsvis vandig metanol, i temperaturområdet fra ca. 0°C til 40°C, fortrinnsvis ved ca. 25°C, i ca. 10 minutter til 4 timer, fortrinnsvis ca. 2 timer. Sulfon-produktet, en forbindelse med formel Ic hvor n er 2, blir isolert og renset ved konvensjonelle metoder.

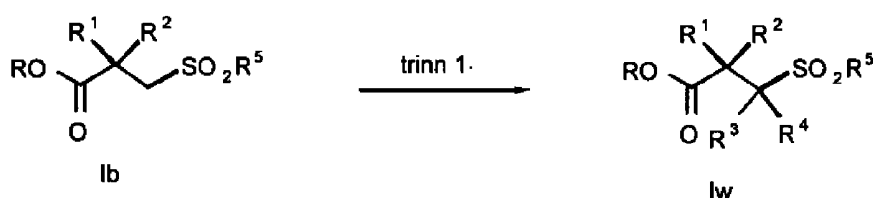
Trinn 3 - Fremstilling av forbindelser med formel Id

Generelt blir forbindelser med formel I hvor Y er HONH-, betegnet som forbindelser med formel Id, fremstilt ved å hydrolysere en *N-tert*-butoksyforbindelse med formel Ib eller Ic under sure betingelser, under betingelser tilsvarende de som er angitt for fremstilling av forbindelser med formel (4) ovenfor eller ved anvendelse av saltsyregass i et forseglet rør i et inert oppløsningsmiddel, for eksempel, 1,2-diklorethan. Hydroksyamino-reaksjonsproduktet, en forbindelse med formel Id hvor Y er HONH-, blir isolert og renset ved konvensjonelle metoder.

Alternativ metode for innføring av R³ og R⁴ i forbindelser med formel I

En alternativ metode for innføring av gruppene R³ og R⁴ i forbindelser med formel I er vist nedenfor i Reaksjonsskjema VIIIA.

REAKSJONSSKJEMA VIIIA



5

hvor R er hydrogen eller lavere alkyl.

Trinn 1- Fremstilling av forbindelser med formel I hvor n er 2 og R³ er som definert for forbindelsene med formel I men er ikke hydrogen

10 Forbindelsene med formel I hvor n er 2, Y er hydroksey eller alkoksey, R³ er som definert for forbindelsene med formel I bortsett fra hydrogen og R¹, R² og R⁴ er som definert for forbindelsene med formel I, betegnet som forbindelser med formel Iw, blir fremstilt ved alkylering av forbindelser med formel I hvor både R³ og R⁴ er hydrogen.

15 En oppløsning av forbindelsen med formel Iw i et vannfritt eterisk oppløsningsmiddel, fortrinnsvis tetrahydrofuran, blir satt til en hindret base, fortrinnsvis litium-diisopropylamid, på en måte tilsvarende den som er vist ovenfor i Reaksjonsskjema VIA. Til denne blanding blir satt ca. 1 molekvivalent av et alkyl- eller aralkyl-halogenid. Reaksjonsblandingen blir omrørt i ca. 1-3 timer og

20 deretter omrørt i ytterligere 1-5 timer, fortrinnsvis 3 timer, ved ca. romtemperatur. Reaksjonsproduktet blir isolert og renses ved konvensjonelle metoder.

R⁴ kan innføres på samme måte som vist ovenfor.

Forbindelser med formel Iw kan omdannes til andre forbindelser med formel I som vist tidligere.

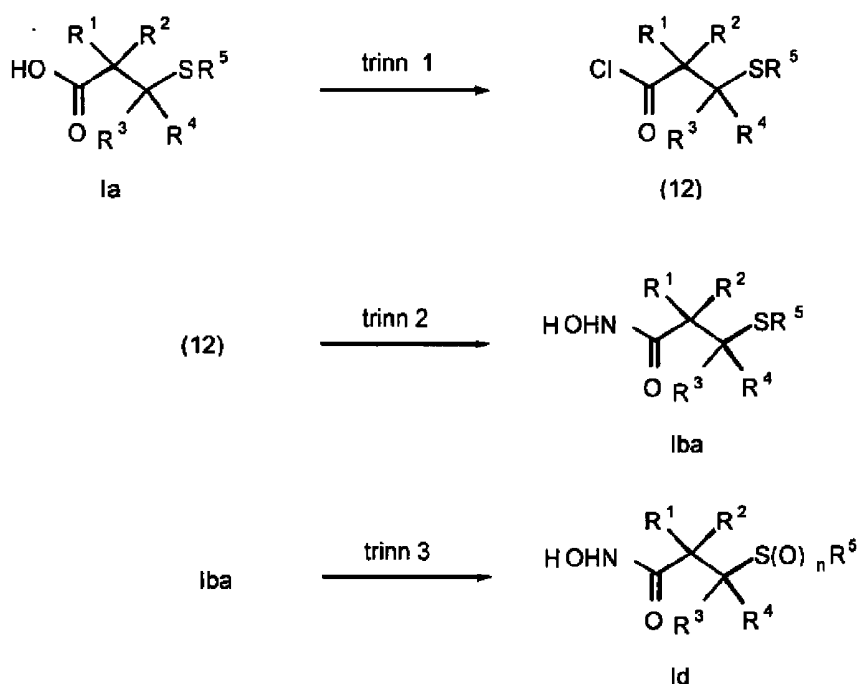
25

Foretrukket metode for fremstilling av forbindelser med formel Id fra forbindelser med formel Ia

En foretrukket metode for omdannelse av forbindelser med formel Ia til andre forbindelser med formel I er vist nedenfor i Reaksjonsskjema IX.

REAKSJONSSKJEMA IX

5



Trinn 1 - Fremstilling av forbindelser med formel Iba

Generelt blir et syrehalogenid av en forbindelse med formel Ia, betegnet som forbindelser med formel (12), fremstilt ved omsetning av en forbindelse med formel Ia med et halogeneringsmiddel.

10

Forbindelsen med formel Ia omsettes med et overskudd av et halogeneringsmiddel, for eksempel oksalyklorid, oksalyl bromid, fosforoksyklorid, fosfortriklorid, fosforpentaklorid, tionylklorid, fortrinnsvis oksalyklorid i nærvær av en liten mengde *N,N*-dimetylformamid som en katalysator. Omsetningen blir utført i et inert oppløsningsmiddel, fortrinnsvis metylenklorid, i temperaturområdet fra ca. 0°C til 40°C, fortrinnsvis ved ca. 25°C, i ca. 10 til 30 timer, fortrinnsvis ca. 18 timer. Syrehalogenid-reaksjonsproduktet, en forbindelse med formel (12), blir isolert ved vanlige metoder.

20

Trinn 2 - Fremstilling av forbindelser med formel Iba

- Forbindelser med formel I hvor n er 0 og Y er $HONH-$, betegnet som forbindelser med formel Iba, kan fremstilles ved omsetning av en forbindelse med formel (12) med ca. 1-5 molekvivalenter, fortrinnsvis ca. 3,5 molekvivalenter, *N,O*-bis(trimetylsilyl)hydroksylamin eller mer foretrukket vandig hydroksylamin
- 5 oppløst i et egnet oppløsningsmiddel, for eksempel en blanding av *tert*-butanol/tetrahydrofuran. Omsetningen blir utført i et inert oppløsningsmiddel, fortrinnsvis metylenklorid, i temperaturområdet fra ca. 0°C til 25°C, fortrinnsvis ved ca. 25°C, i ca. 1-10 timer, fortrinnsvis ca. 3 timer for *N,O*-bis(trimetylsilyl)hydroksylamin eller ca. 1,5 timer for vandig hydroksylamin.
- 10 *N*-hydroksamin-syreproduktet, en forbindelse med formel Iba, blir isolert og renset ved konvensjonelle metoder.

Trinn 3 - Fremstilling av forbindelser med formel Id

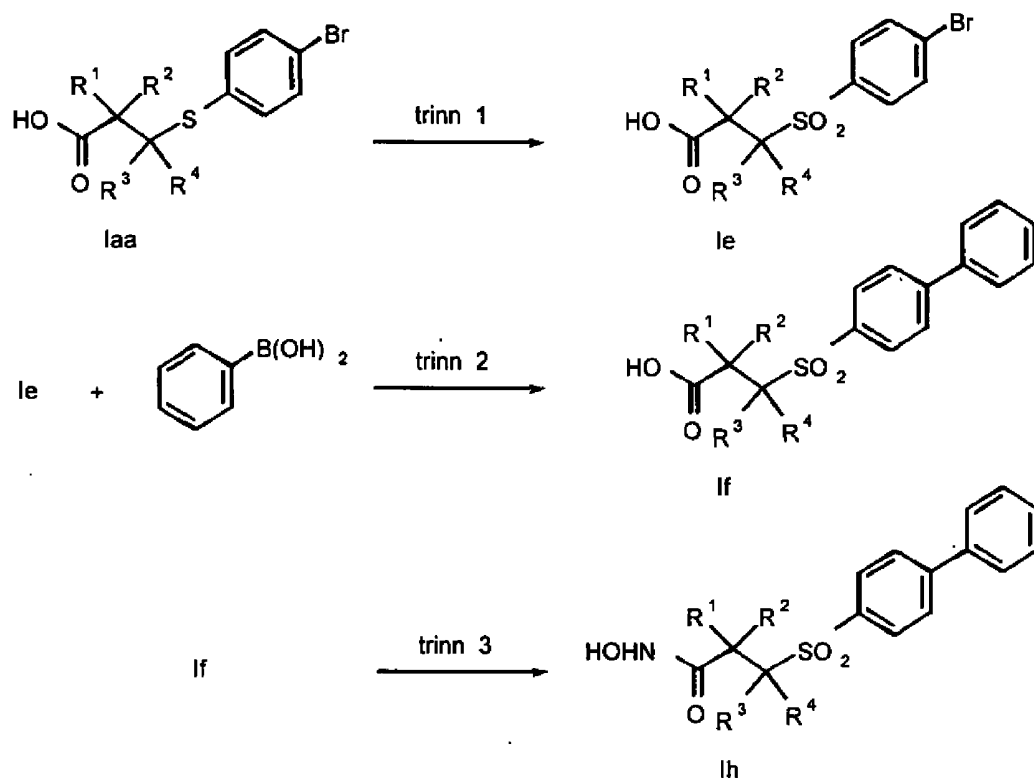
- Forbindelsen med formel Iba blir omdannet til en forbindelse med formel Id hvor n er 1 eller 2 på samme måte som vist i Reaksjonsskjema VIII, trinn 2 eller 3, ovenfor.

Alternativ fremstilling av forbindelser med formel I

- Det skal bemerkes at sekvensen av trinnene i reaksjonsskjemaene ovenfor for fremstilling av forbindelser med formel Id kan endres. Det vil si at en forbindelse med formel Ia først kan oksyderes til et sulfon, fulgt av omdannelse av karboksygruppen til hydroksyamino som vist ovenfor, om dette er ønsket.

Fremstilling av forbindelser med formel I hvor R^5 er bifenyli

- 25 Forbindelser med formel I hvor R^5 er eventuelt substituert bifenyli blir fortrinnsvis fremstilt fra forbindelser med formel Ia hvor R^5 er eventuelt substituert bromfenyli. For eksempel kan forbindelser hvor R^5 er 4-bifenyli fremstilles fra forbindelser med formel Ia hvor R^5 er 4-bromfenyli, representert nedenfor som en forbindelse med formel Iaa, som vist nedenfor i Reaksjonsskjema X.

REAKSJONSSKJEMA XTrinn 1 - Fremstilling av forbindelser med formel Ia

- 5 Generelt blir forbindelser med formel I hvor n er 2, Y er hydroksy, R^5 er 4-bromfenyl og R^1, R^2, R^3 og R^4 er som definert for forbindelsene med formel I, betegnet som forbindelser med formel Ia, fremstilt fra forbindelser med formel Ia ved omsetning med et sterkt oksydasjonsmiddel på samme måte som vist ovenfor i Reaksjonsskjema VIII, Trinn 2.

10

Trinn 2 - Fremstilling av forbindelser med formel Ib

- Generelt blir forbindelser med formel I hvor n er 2, Y er hydroksy, R^5 er biphenyl og R^1, R^2, R^3 og R^4 er som definert for forbindelsene med formel I, betegnet som forbindelser med formel Ib, fremstilt ved omsetning av en
- 15 forbindelse med formel Ia med fenylboronsyre og null-valente palladium-katalysatorer, fortrinnsvis tetrakis(trifenylfosfin)palladium. Omsetningen blir utført i et protisk oppløsningsmiddel, fortrinnsvis en blanding av etanol og benzen, i temperatur-området fra ca. 30°C til 100°C , fortrinnsvis ved ca. 80°C . Når den

ønskede temperatur er nådd, blir vandig 2M natriumkarbonat tilsatt og tilbakeløpsbehandling fortsatt i ca. 1-8 timer, fortrinnsvis ca. 2 timer. Reaksjonsproduktet, en forbindelse med formel If, blir isolert ved vanlige metoder og fortrinnsvis renses ved anvendelse av preparativ TLC.

5

Trinn 3 - Fremstilling av forbindelser med formel Ih

Generelt kan forbindelser med formel I hvor n er 2, Y er HONH-, R⁵ er bifenyli og R¹, R², R³ og R⁴ er som definert for forbindelsene med formel I, betegnet som forbindelser med formel Ih, fremstilles fra de tilsvarende forbindelser med formel If på samme måte som vist ovenfor i Reaksjonsskjema VIII eller fortrinnsvis som vist i Reaksjonsskjema IX eller X.

10

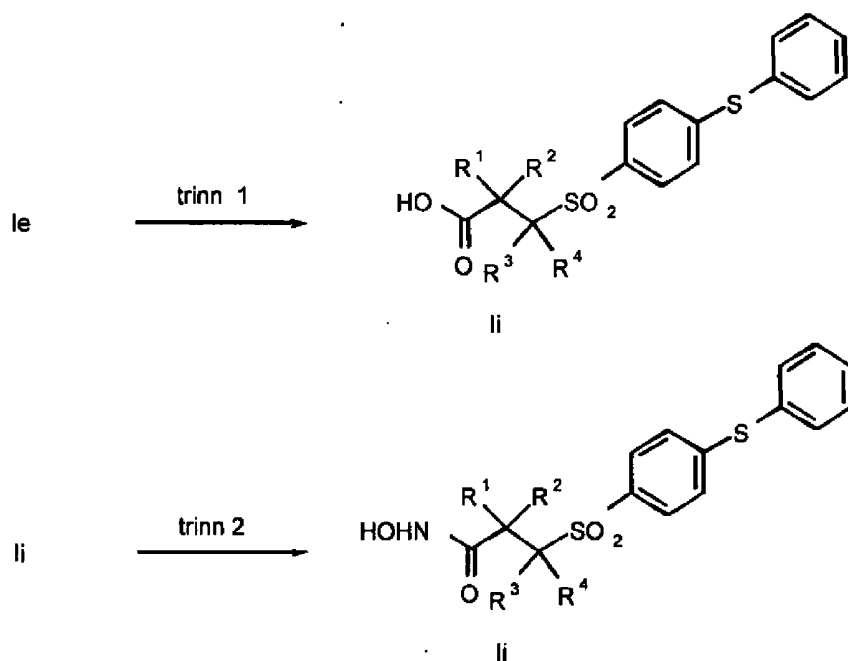
For å fremstille forbindelser med formel I hvor R⁵ er substituert bifenyli, omsettes en forbindelse med formel Iaa eventuelt substituert på 4-bromfenylringen, med en eventuelt substituert boronsyre på samme måte som vist ovenfor.

15

Fremstilling av forbindelser med formel I hvor R⁵ er difenylsulfid

Forbindelser med formel I hvor R⁵ er eventuelt substituert difenylsulfid blir fortrinnsvis fremstilt fra de tilsvarende forbindelser med formel Ie, dvs., forbindelser med formel I hvor R⁵ er eventuelt substituert 4-bromfenyl, fremstilt som i Reaksjonsskjema X. For eksempel kan forbindelser hvor R⁵ er 4-difenylsulfid fremstilles fra forbindelser med formel Ie som vist nedenfor i Reaksjonsskjema XI.

20

REAKSJONSSKJEMA XI5 Trinn 1 - Fremstilling av forbindelser med formel II

Generelt blir forbindelser med formel I hvor n er 2, Y er hydroksy, R^5 er 4-difenylsulfid og R^1 , R^2 , R^3 og R^4 er som definert for forbindelsene med formel I, betegnet som forbindelser med formel II, fremstilt fra forbindelser med formel Ie ved oppvarming av et anion av tiofenol (fortrinnsvis fremstilt in situ, for eksempel ved behandling av tiofenolen med natrium- eller kalium-hydrid, fortrinnsvis kalium-

10 hydrid, i et polart oppløsningsmiddel, fortrinnsvis *N,N*-dimetylformamid.

Omsetningen blir utført i et polart oppløsningsmiddel, fortrinnsvis *N,N*-dimetylformamid, i temperaturområdet fra ca. 30°C til 100°C , fortrinnsvis ved ca. 75°C , i ca. 4-48 timer, fortrinnsvis ca. 18 timer. Reaksjonsproduktet, en forbindelse med

15 formel II, blir isolert ved vanlige metoder og fortrinnsvis renses ved anvendelse av preparativ TLC.

Trinn 2 - Fremstilling av forbindelser med formel II

Generelt blir forbindelser med formel I hvor n er 2, Y er $HONH-$, R^5 er

20 4-difenylsulfid og R^1 , R^2 , R^3 og R^4 er som definert for forbindelsene med formel I, betegnet som forbindelser med formel II, fremstilt fra de tilsvarende forbindelser

med formel Ii på samme måte som vist ovenfor i Reaksjonsskjema VIII eller fortrinnsvis som vist i Reaksjonsskjema IX eller X.

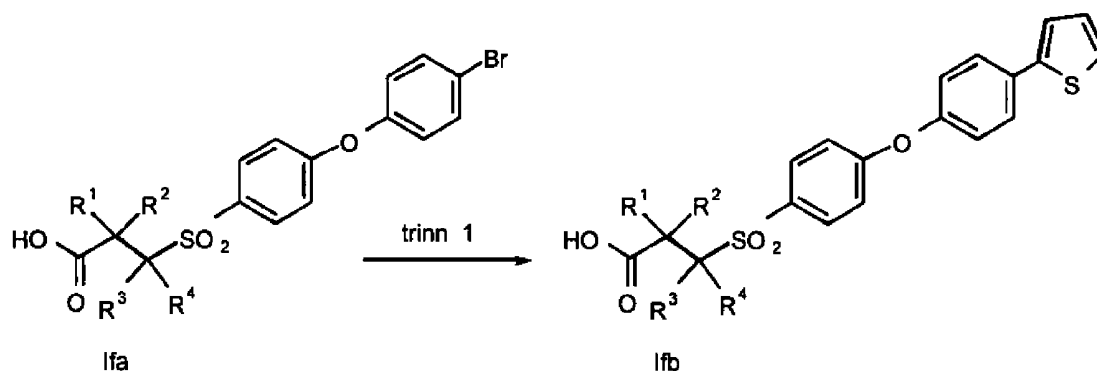
For å fremstille forbindelser med formel I hvor R^5 er substituent

- 5 4-difenylsulfid, omsettes en forbindelse med formel Ie eventuelt substituert på 4-bromfenyl-ring, med et eventuelt substituert anion av tiofenol på samme måte som vist ovenfor.

Fremstilling av forbindelser med formel I hvor R^5 er 4-[4-(tiofen-2-yl)fenoksy]fenyl

- 10 Forbindelser med formel I hvor R^5 er eventuelt substituert 4-[4-(4-tiofen-2-yl)fenoksy]fenyl blir fremstilt fra de tilsvarende forbindelser med formel I hvor R^5 er eventuelt substituert 4-(4-bromfenoksy)fenyl. Denne reaksjonen er vist i Reaksjonsskjema XIA.

15 REAKSJONSSKJEMA XIA



20 Fremstilling av forbindelser med formel Ifb

4-brom-gruppen av forbindelsen med formel (Ifa), som kan fremstilles ved metoder analoge med de som tidligere er vist eller som beskrevet i Eksempel 16D, blir skiftet ut, hvilket gir en forbindelse med formel Ifb, ved anvendelse av den samme metode som beskrevet i Reaksjonsskjema X, trinn 2.

- 25 Forbindelsen med formel (Ifa) blir omsatt tilsvarende for å innføre andre aryl- eller heteroaryl grupper.

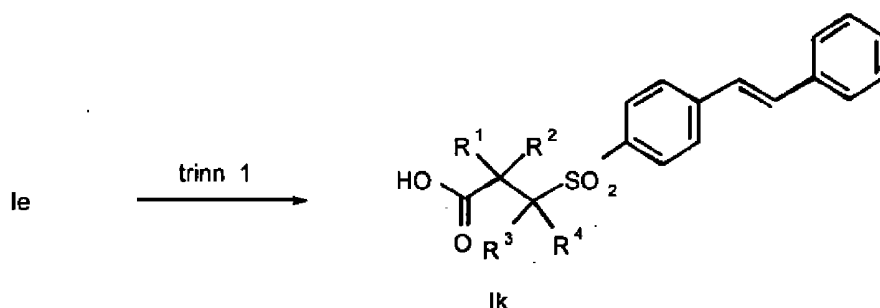
Reduksjon av en forbindelse med formel Ia med palladium og hydrogen erstatter brom-gruppen med hydrogen.

Fremstilling av forbindelser med formel I hvor R⁵ er 1,2-difenyleten

- 5 Forbindelser med formel I hvor R⁵ er eventuelt substituert 1,2-difenyleten blir fortrinnsvis fremstilt fra de tilsvarende forbindelser med formel I hvor R⁵ er eventuelt substituert 4-bromfenyl, som fremstilt i Reaksjonsskjema X. For eksempel kan forbindelser hvor R⁵ er 4-difenyleten fremstilles fra forbindelser med formel Ia som vist nedenfor i Reaksjonsskjema XII.

10

REAKSJONSSKJEMA XII



Trinn 1 - Fremstilling av forbindelser med formel Ik

- 15 Generelt blir forbindelser med formel I hvor Y er hydrokso, R⁵ er 4-(1,2-difenyleten) og R¹, R², R³ og R⁴ er som definert for forbindelsene med formel I, betegnet som forbindelser med formel Ik, fremstilt ved omsetning av en forbindelse med formel Ia med eventuelt substituert styren i nærvær av en hindret
- 20 tertær organisk base, for eksempel diisopropyletylamin og palladium-diacetat og trimetylfenylfosfin eller andre trifenylfosfin-derivater, fortrinnsvis trimetylfenylfosfin eller tetrakis(trifenylfosfin)-palladium(0). Omsetningen blir utført uten oppløsningsmiddel, i temperaturområdet fra ca. 30°C til 100°C, fortrinnsvis ved ca. 80°C, i ca. 4-48 timer, fortrinnsvis ca. 16 timer. Reaksjonsproduktet, en
- 25 forbindelse med formel Ik, blir isolert ved vanlige metoder og fortrinnsvis renses ved anvendelse av preparativ TLC.

Omdannelse av karboksylsyren med formel Ik til dens hydroksyamino-ekvivalent blir utført på samme måte som vist ovenfor i Reaksjonsskjema VIII eller fortrinnsvis som vist i Reaksjonsskjema IX eller X.

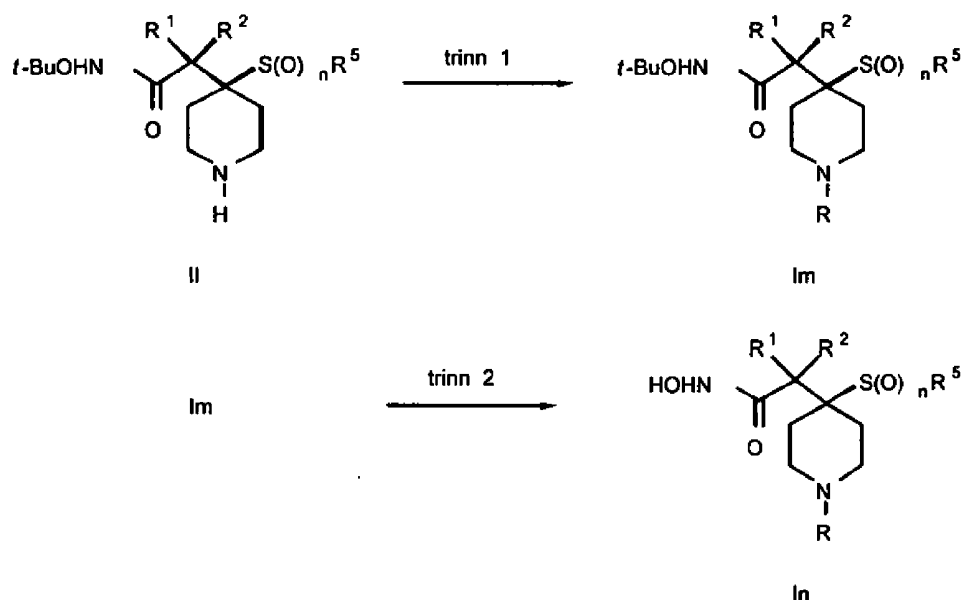
- 5 Fremstilling av forbindelser med formel I hvor R³ og R⁴ sammen med karbonatomet som de er bundet til, er et N-substituert piperidin-derivat

Forbindelser med formel I hvor R¹ og R² eller R³ og R⁴ sammen med karbonatomet som de er bundet til, er et N-substituert piperidin-derivat blir fremstilt fra det tilsvarende usubstituerte piperidin-derivat. Denne metoden er

- 10 eksemplifisert for en forbindelse med formel I hvor R³ og R⁴ sammen med karbonatomet som de er bundet til, er et N-substituert piperidin-derivat, betegnet som forbindelser med formel II, som vist nedenfor i Reaksjonsskjema XIII.

REAKSJONSSKJEMA XIII

15



Trinn 1 - Fremstilling av forbindelser med formel Im

- 20 Forbindelser med formel I hvor Y er *t*-BuONH-, R¹ og R² er som definert for forbindelsene med formel I og R³ og R⁴ sammen med karbonatomet som de er bundet til, er et N-substituert piperidin-derivat, er betegnet som forbindelser med formel Im.

Generelt blir forbindelser med formel Im fremstilt ved omsetning av en forbindelse med formel II med en forbindelse med formelen RX, hvor R er lavere alkyl, cykloalkylalkyl, acyl, alkoksykarbonylalkyl, pikolyl, $-\text{SO}_2\text{R}^a$, hvor R^a er lavere alkyl eller $-\text{NR}^b\text{R}^c$, hvor R^b og R^c er uavhengig hydrogen eller lavere alkyl; og lignende og X er klor, brom eller jod; for eksempel kan RX være metyljodid, cyklopropylmetylbromid, 3-pikolylklorid, etylbromacetat, bromacetamid, acetylklorid, dimetylaminosulfonylklorid, i nærvær av en base, for eksempel trietylamin eller kaliumkarbonat. Omsetningen blir utført i et polart oppløsningsmiddel, fortrinnsvis *N,N*-dimetylformamid, i temperaturområdet fra ca. 0°C til 50°C, fortrinnsvis ved ca. 25°C, i ca. 4 til 48 timer, fortrinnsvis ca. 16 timer. Reaksjonsproduktet, en forbindelse med formel Im, blir isolert ved vanlige metoder og fortrinnsvis anvendt uten ytterligere rensning.

Alternativt, kan reduktiv alkylering utføres på en forbindelse med formel II hvilket gir en forbindelse med formel Im. For eksempel gir reduksjon av en forbindelse med formel II i aceton i nærvær av en katalysator, for eksempel palladium på karbon, under hydrogen, et *N*-isopropyl-derivat med formel Im.

Trinn 2 - Fremstilling av forbindelser med formel In

Forbindelser med formel I hvor Y er HONH- , R^1 og R^2 er som definert for forbindelsene med formel I og R^3 og R^4 sammen med karbonatomet som de er bundet til, er et *N*-substituert piperidin-derivat, er betegnet som forbindelser med formel In.

Generelt blir forbindelser med formel In fremstilt fra en forbindelse med formel Im ved omsetning med en sterk syre, fortrinnsvis saltsyre. Omsetningen blir utført i et forseglet rør i et inert oppløsningsmiddel, fortrinnsvis 1,2-dikloretan, i temperaturområdet fra ca. 0°C til 45°C, fortrinnsvis ved ca. 20°C, i ca. 10 til 72 timer, fortrinnsvis ca. 48 timer. Reaksjonsproduktet, en forbindelse med formel In, blir isolert og renset ved konvensjonelle metoder, fortrinnsvis ved kromatografi.

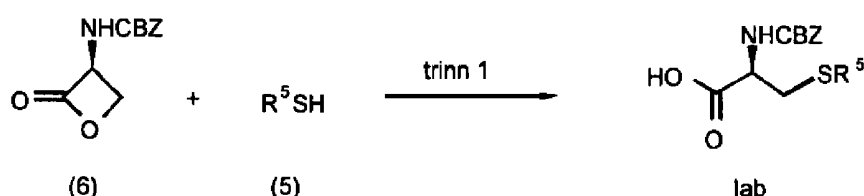
Fremstilling av forbindelser med formel I hvor R^2 er $-\text{NR}^6\text{R}^7$

Forbindelser med formel I hvor R^2 er $-\text{NR}^6\text{R}^7$, hvor R^6 er hydrogen og R^7 er CBZ, hvor CBZ er benzyloksykarbonyl og R^1 , R^3 og R^4 er hydrogen, vist

nedenfor for eksempel som Formel Ip og Iq, blir fremstilt ved en annen metode, som vist i Reaksjonsskjema XIV, XV og XVI. Denne metoden gir forbindelser med formel lab, optisk rene eller som racemiske blandinger, avhengig av chiraliteten til utgangslaktonet..

5

REAKSJONSSKJEMA XIV



10 Trinn 1 - Fremstilling av forbindelser med formel lab

Generelt blir forbindelser med formel Ia hvor Y er hydroksy, R² er -NR⁶R⁷, hvor R⁶ er hydrogen og R⁷ er CBZ, hvor CBZ er benzyloksykarbonyl og R¹, R³ og R⁴ er hydrogen, betegnet som forbindelser med formel lab, fremstilt ved å behandle et anion av en tiol med formel (5) (fortrinnsvis fremstilt in situ, for eksempel ved behandling av formel (5) med natrium-eller kalium-hydrid, fortrinnsvis kalium-hydrid, i et polart oppløsningsmiddel, fortrinnsvis *N,N*-dimetylformamid) med et lakton med formel (6). Omsetningen blir utført i et polart oppløsningsmiddel, fortrinnsvis *N,N*-dimetylformamid, i temperaturområdet fra ca. 0°C til 40°C, fortrinnsvis ved ca. 25°C, i ca. 5 minutter til 10 timer, fortrinnsvis ca. 30 minutter til 6 timer. Sulfid-reaksjonsproduktet, en forbindelse med formel lab, blir isolert ved vanlige metoder og fortrinnsvis anvendt direkte i neste trinn.

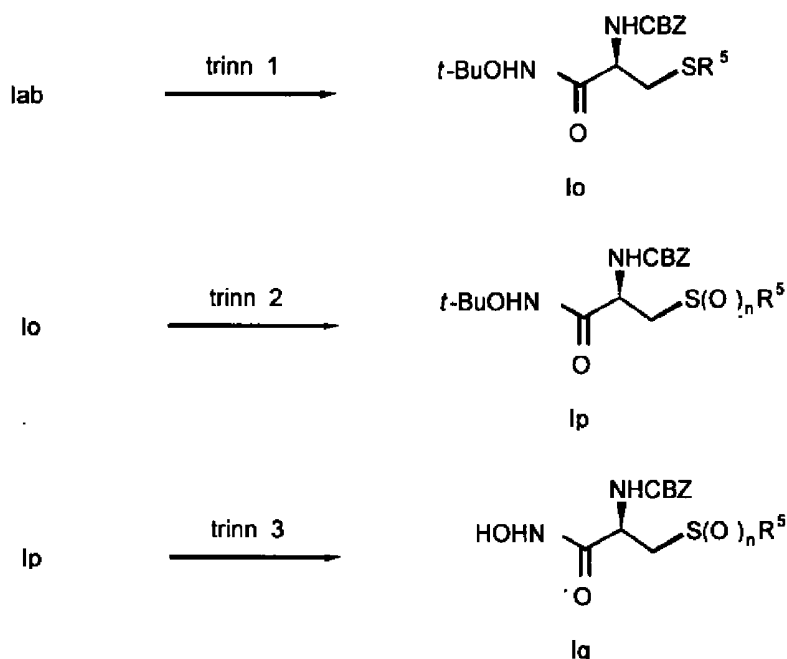
20

Fremstilling av forbindelser med formel I hvor R² er -NR⁶R⁷

Forbindelser med formel I hvor R² er -NR⁶R⁷, hvor R⁶ er hydrogen og R⁷ er CBZ, hvor CBZ er benzyloksykarbonyl og R¹, R³ og R⁴ er hydrogen, blir fremstilt fra forbindelser med formel lab som vist nedenfor i Reaksjonsskjema XV.

25

REAKSJONSSKJEMA XV



5 Trinn 1 - Fremstilling av forbindelser med formel lo

Forbindelser med formel I hvor Y er *tert*-BuONH-, R² er -NHCBZ hvor CBZ er benzyloksykarbonyl og R¹, R³ og R⁴ er hydrogen, betegnet som forbindelser med formel lo, blir fremstilt på samme måte som vist i Reaksjonsskjema VIII eller fortrinnsvis som vist i Reaksjonsskjema IX eller X.

10

Trinn 2 - Fremstilling av forbindelser med formel lp

Forbindelser med formel lp hvor n er 2, Y er *tert*-BuONH-, R² er -NHCBZ hvor CBZ er benzyloksykarbonyl og R¹, R³ og R⁴ er hydrogen, betegnet som forbindelser med formelen lp, blir fremstilt på samme måte som vist i

15 Reaksjonsskjema VIII eller fortrinnsvis som vist i Reaksjonsskjema IX eller X.

Trinn 3 - Fremstilling av forbindelser med formel lq

Forbindelser med formel I hvor n er 2, Y er HONH-, R² er -NHCBZ hvor CBZ er benzyloksykarbonyl og R¹, R³ og R⁴ er som definert for forbindelsene med formel I, betegnet som forbindelser med formelen lq, blir fremstilt ved å

20

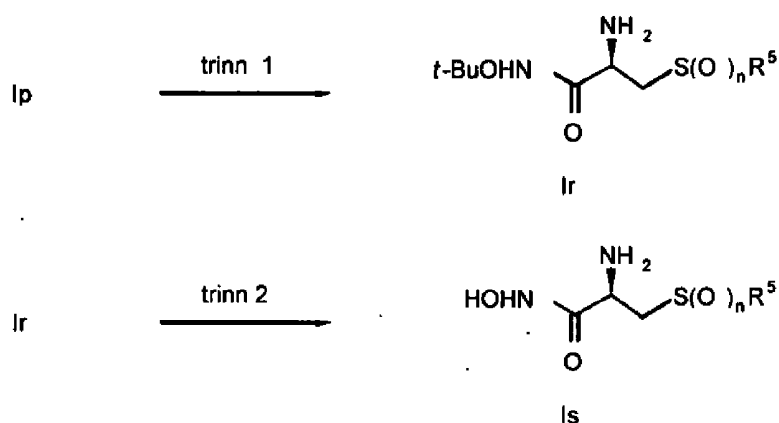
hydrolysere en forbindelse med formel Ip på samme måte som vist ovenfor i Reaksjonsskjema VIII eller fortrinnsvis som vist i Reaksjonsskjema IX eller X.

Fremstilling av forbindelser med formel I hvor R² er -NR⁶R⁷

- 5 Forbindelser med formel I hvor R² er -NR⁶R⁷, hvor R⁶ og R⁷ begge er hydrogen og R¹, R³ og R⁴ er hydrogen, blir fremstilt fra forbindelser med formel Ip som vist nedenfor i Reaksjonsskjema XVI.

REAKSJONSSKJEMA XVI

10



Trinn 1 - Fremstilling av forbindelser med formel Ir

- Generelt blir forbindelser med formel I hvor n er 2, Y er *tert*-BuONH-, R² er -NH₂ og R¹, R³ og R⁴ er hydrogen, betegnet som forbindelser med formel Ir, fremstilt ved å redusere en forbindelse med formel Ip ved anvendelse av en metalkatalysator, fortrinnsvis palladium på karbon. Omsetningen blir utført under hydrogen ved ca. 1 atmosfære, i et protisk oppløsningsmiddel, fortrinnsvis etanol, i temperaturområdet fra ca. 0°C til 40°C, fortrinnsvis ved ca. 25°C, i ca. 4 til 48 timer, fortrinnsvis ca. 18 timer. *N-tert*-butoksy-reaksjonsproduktet, en forbindelse med formel Ir, blir isolert og rensset ved konvensjonelle metoder.

Trinn 2 - Fremstilling av forbindelser med formel Is

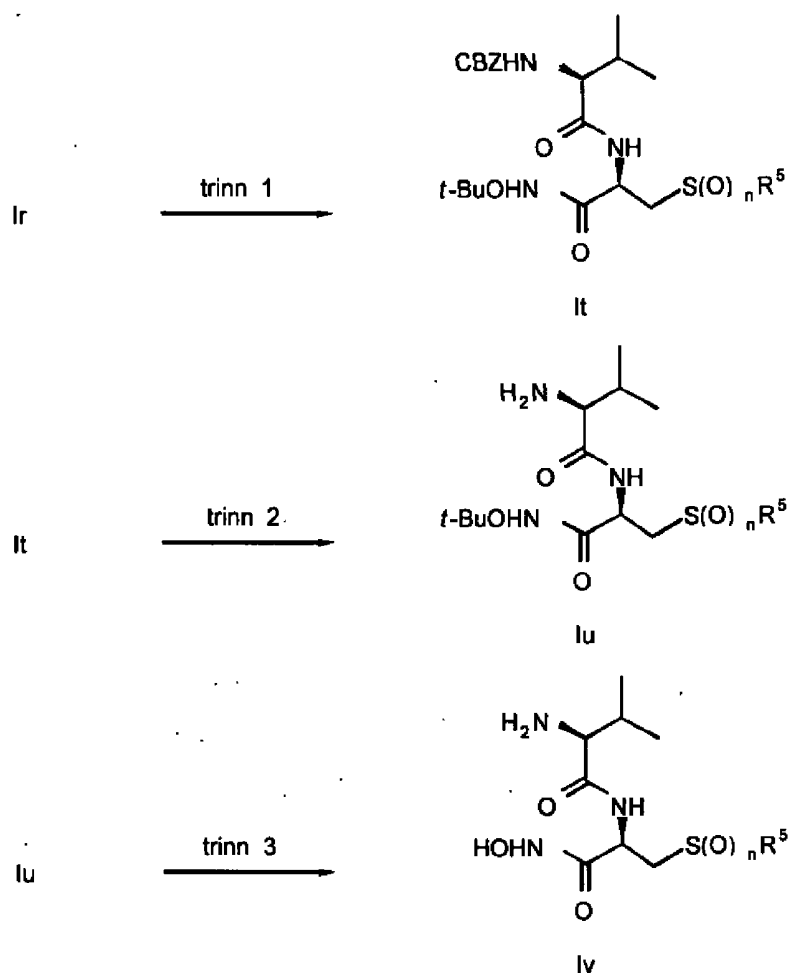
- Generelt blir forbindelser med formel I hvor n er 2, Y er HONH-, R² er -NH₂ og R¹, R³ og R⁴ er hydrogen, betegnet som forbindelser med formel Is, fremstilt

- ved omsetning av en forbindelse med formel I_r med en sterk syre, fortrinnsvis saltsyre. Omsetningen blir utført i et forseglet rør i et inert oppløsningsmiddel, fortrinnsvis 1,2-diklorethan, i temperaturområdet fra ca. -10°C til 40°C, fortrinnsvis ved ca. 25°C, i ca. 4 til 48 timer, fortrinnsvis ca. 18 timer. Hydroksyamino-
- 5 reaksjonsproduktet, en forbindelse med formel I_s, blir isolert og rensset ved konvensjonelle metoder, fortrinnsvis som hydroklorid-saltet.

Fremstilling av forbindelser med formel I hvor R² er -NR⁶R⁷

- Alternativt kan forbindelsen med formel I_r anvendes for å fremstille andre
- 10 forbindelser med formel I hvor R⁶ og/eller R⁷ er som definert under Oppsummering av oppfinnelsen, men kan ikke begge være hydrogen. For eksempel er fremstilling av en forbindelse med formel I hvor R² er valinamid vist nedenfor i Reaksjonsskjema XVII.

REAKSJONSSKJEMA XVII

5 Trinn 1 - Fremstilling av forbindelser med formel It

Generelt blir forbindelser med formel I hvor n er 2, Y er *tert*-BuONH-, R² er 2-(S)-CBZ-valinamid, dvs., hvor R⁶ er hydrogen og R⁷ er 2-(S)-CBZ-3-metyl-1-butanoyl, hvor CBZ er benzyloksykarbonyl og R¹, R³ og R⁴ er hydrogen, betegnet som forbindelser med formel It, fremstilt ved omsetning av en

10 forbindelse med formel Ir med CBZ-(S)-valin i nærvær av *N*-etyl-*N*'-(3-dimethylaminopropyl)-karbodiimid og 1-hydroksybenzotriazol og et lite overskudd av et tertiært amin, fortrinnsvis trietylamin. Omsetningen blir utført i et inert oppløsningsmiddel, fortrinnsvis metylenklorid, i temperaturområdet fra ca. 0°C til 40°C, fortrinnsvis ved ca. 25°C, i ca. 6-48 timer, fortrinnsvis ca. 16 timer.

Reaksjonsproduktet, en forbindelse med formel It, blir isolert ved konvensjonelle metoder, og blir fortrinnsvis anvendt i neste trinn uten ytterligere rensning.

Trinn 2 - Fremstilling av forbindelser med formel lu

- 5 Generelt blir forbindelser med formel I hvor n er 2, Y er *tert*-BuONH-, R² er 2-(S)-amino-valinamid, dvs. hvor R⁶ er hydrogen og R⁷ er 2-(S)-amino-3-metyl-1-butanoyl og R¹, R³ og R⁴ er hydrogen, betegnet som forbindelser med formel It, fremstilt ved reduksjon av en forbindelse med formel It ved anvendelse av en metallkatalysator, fortrinnsvis palladium på karbon. Omsetningen blir utført under
- 10 hydrogen ved ca. 1 atmosfære, i et protisk oppløsningsmiddel, fortrinnsvis en blanding av metanol og etanol, i temperaturområdet fra ca. 0°C til 40°C, fortrinnsvis ved ca. 25°C, i ca. 1 til 8 timer, fortrinnsvis ca. 3 timer.
- Reaksjonsproduktet, en forbindelse med formel lu, blir isolert og rensset ved konvensjonelle metoder, fortrinnsvis kromatografi.

15

Trinn 3 - Fremstilling av forbindelser med formel Iv

- Generelt blir forbindelser med formel I hvor n er 2, Y er HONH-, R² er 2-(S)-amino-valinamid, dvs. hvor R⁶ er hydrogen og R⁷ er 2-(S)-amino-3-metyl-1-butanoyl og R¹, R³ og R⁴ er hydrogen, betegnet som forbindelser med formel Iv, fremstilt ved omsetning av en forbindelse med formel lu med en sterk syre,
- 20 fortrinnsvis saltsyre. Omsetningen blir utført i et forseglet rør i et inert oppløsningsmiddel, fortrinnsvis 1,2-dikloretan, i temperaturområdet fra ca. -20°C til 40°C, fortrinnsvis ved ca. 25°C, i ca. 4 til 48 timer, fortrinnsvis ca. 24 timer.
- Hydroksyamin-reaksjonsproduktet, en forbindelse med formel Iv, blir isolert og
- 25 rensset ved konvensjonelle metoder, fortrinnsvis som sitt hydroklorid-salt.

Fremstilling av forbindelser med formel I hvor R² er -NR⁶R⁷

- Ved en metode tilsvarende den som er vist ovenfor, blir forbindelser med formel I hvor R² er -NR⁶R⁷, hvor R⁶ og R⁷ begge er metyl, fremstilt ved
- 30 omsetning av en forbindelse med formel Ir i et polart oppløsningsmiddel, fortrinnsvis *N,N*-dimetylformamid, med ca. to ekvivalenter metyljodid i nærvær av

en base, fortrinnsvis kaliumkarbonat, og deretter behandling av produktet med saltsyre-gass som vist i Trinn 3 ovenfor.

Fremstilling av forbindelser med formel I hvor R^2 er $-NR^6R^7$

- 5 Ved en metode tilsvarende den som er vist ovenfor, blir forbindelser med formel I hvor R^2 er $-NR^6R^7$, hvor R^6 er hydrogen og R^7 er $-NHSO_2N(CH_3)_2$, fremstilt ved omsetning av en forbindelse med formel I_r med ca. én ekvivalent dimetylsulfamoylchlorid i et inert oppløsningsmiddel, fortrinnsvis metylenklorid, i nærvær av en base, fortrinnsvis pyridin, og deretter behandling av
- 10 produktet med saltsyre-gass som vist i Trinn 3 ovenfor.

- Tilsvarende kan forbindelsen med formel I_r anvendes for å fremstille andre forbindelser med formel I hvor R^6 og/eller R^7 er som definert under Oppsummering av oppfinnelsen, men ikke begge hydrogen, på samme måte som
- 15 vist i Reaksjonsskjema XVII ovenfor.

Isolering og rensning av forbindelsene

- Isolering og rensning av forbindelsene og mellomproduktene beskrevet her kan om ønsket utføres ved en hvilken som helst egnet separerings- eller
- 20 rensningmetode, så som f.eks. filtrering, ekstraksjon, krystallisasjon, kolonnekromatografi, tynnskiktskromatografi, tykkskikt-kromatografi, preparativ lav- eller høy-trykk væske-kromatografi eller en kombinasjon av disse metodene. Spesifikke illustrasjoner av egnede separerings- og isolerings-metoder finnes i eksemplene nedenfor. Andre ekvivalente separerings- eller isolerings-metoder
- 25 kan imidlertid selvfølgelig også anvendes.

Salter av forbindelser med formel I

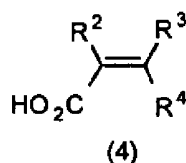
- Noen av forbindelsene med formel I kan omdannes til et tilsvarende syreaddisjonssalt i nærvær av basiske nitrogenatomer. Omdannelsen fullføres
- 30 ved behandling med minst en støkiometrisk mengde av en passende syre, så som saltsyre, bromhydrogensyre, svovelsyre, salpetersyre, fosforsyre og lignende og organiske syrer så som eddiksyre, propionsyre, glykolsyre, pyrodruesyre, oksalsyre, eplesyre, malonsyre, ravsyre, maleinsyre, fumarsyre, vinsyre,

sitronsyre, benzoesyre, kanelsyre, mandelsyre, metansulfonsyre, etansulfonsyre, *p*-toluensulfonsyre, salicylsyre og lignende. Typisk blir den frie basen oppløst i et inert organisk oppløsningsmiddel så som dietyleter, etylacetat, kloroform, etanol eller metanol og lignende og syren tilsatt i et lignende oppløsningsmiddel.

- 5 Temperaturen blir holdt ved 0° til 50°C. Det resulterende salt utfelles spontant, eller kan bringes ut av oppløsningen med et mindre polart oppløsningsmiddel.

Som oppsummering blir forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse fremstilt ved metodene angitt nedenfor:

- 10 1. En fremgangsmåte for fremstilling av forbindelser med formel I hvor R¹ er hydrogen omfatter:
omsetning av en forbindelse med formelen:



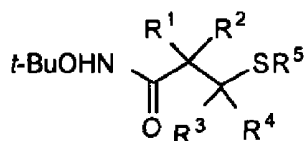
15

hvor R², R³ og R⁴ er som definert for forbindelsene med formel I, bortsett fra at R² ikke kan være -NR⁶R⁷;

med en forbindelse med formelen R⁵SH, hvor R⁵ er som definert for forbindelsene med formel I, i nærvær av en sekundær base.

20

2. Alternativt omfatter en fremgangsmåte for fremstilling av forbindelser med Formel I:
omsetning av en forbindelse med formelen:



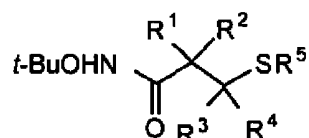
25

hvor R¹, R², R³, R⁴ og R⁵ er som definert for forbindelsene med formel I, med et svakt oksydasjonsmiddel, for eksempel, natriumperjodat.

3. Alternativt omfatter en fremgangsmåte for fremstilling av forbindelser med formel I:

omsetning av en forbindelse med formelen:

5



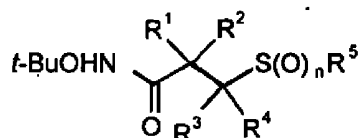
hvor R¹, R², R³, R⁴ og R⁵ er som definert for forbindelsene med formel I, med et sterkt oksydasjonsmiddel, for eksempel, OXONE eller m-klorperbenzoesyre.

10

4. Alternativt omfatter en fremgangsmåte for fremstilling av forbindelser med formel I hvor n er 2:

omsetning av en forbindelse med formelen:

15



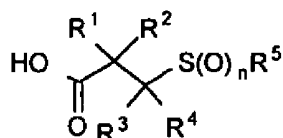
hvor R¹, R², R³, R⁴ og R⁵ er som definert for forbindelsene med formel I, med et sterkt oksydasjonsmiddel, for eksempel, OXONE eller m-klorperbenzoesyre.

20

5. Alternativt omfatter en fremgangsmåte for fremstilling av forbindelser med formel I:

omsetning av en forbindelse med formelen:

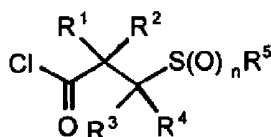
25



hvor n , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 og R^5 er som defineret for forbindelsene med formel I, med *O*-(*tert*-butyl)hydroksylaminhydroklorid i nærvær af et karbodiimid, for eksempel *N*-etyl-*N'*-(3-dimethylaminopropyl)karbodiimidhydroklorid og et tertiært amin.

5

6. Alternativt omfatter en fremgangsmåde for fremstilling af forbindelser med formel I:
omsetning af en forbindelse med formelen:

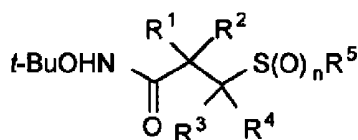


10

hvor n , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 og R^5 er som defineret for forbindelsene med formel I, med hydroksylamin eller *N,O*-bistrimetylsilyl-hydroksylamin.

15

7. Alternativt omfatter en fremgangsmåde for fremstilling af forbindelser med formel I:
hydrolysering af en forbindelse med formelen:

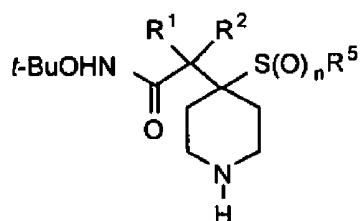


20

hvor n , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 og R^5 er som defineret for forbindelsene med formel I, under sure betingelser, for eksempel, med saltsyre eller trifluoreddiksyre.

8. Alternativt omfatter en fremgangsmåde for fremstilling af forbindelser med formel I:
omsetning af en forbindelse med formelen:

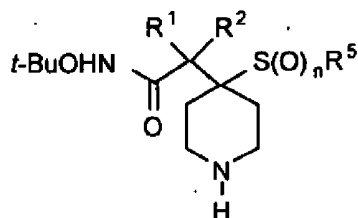
25



hvor n , R^1 , R^2 og R^5 er som defineret for forbindelsene med formel I, bortsett fra at R^2 ikke kan være $-NR^6R^7$;

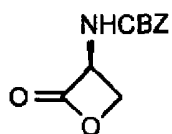
- 5 med en forbindelse med formelen RX , hvor R er lavere alkyl, cykloalkylalkyl, acyl, alkoksykarbonylalkyl, acetamido, pikolyl, $-SO_2R^a$, hvor R^a er lavere alkyl eller $-NR^bR^c$, hvor R^b og R^c er uafhængig hydrogen eller lavere alkyl; og X er klor, brom eller jod.

- 10 9. Alternativt omfatter en fremgangsmåde for fremstilling av forbindelser med formel I:
omsetning av en forbindelse med formelen:



- 15 hvor n , R^1 , R^2 og R^5 er som defineret for forbindelsene med formel I, bortsett fra at R^2 ikke kan være $-NR^6R^7$;
med aceton under hydrogen i nærvær av en katalysator, for eksempel, palladium på karbon, hvilket gir *N*-isopropyl-derivatet.

- 20 10. Alternativt omfatter en fremgangsmåde for fremstilling av forbindelser med formel I:
omsetning av en forbindelse med formelen:

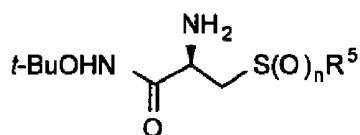


med et anion av en forbindelse med formelen R^5SH , hvor R^5 er som definert for forbindelsene med formel I.

5

11. Alternativt omfatter en fremgangsmåte for fremstilling av forbindelser med formel I:

omsetning av en forbindelse med formelen:

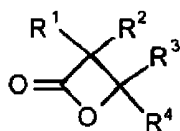


10

hvor R^5 er som definert for forbindelsene med formel I, med et acyleringsmiddel, for eksempel CBZ-(S)-valin i nærvær av *N*-etyl-*N'*-(3-dimetylaminoethyl)-karbodiimid og 1-hydroksybenzotriazol og et tertiært amin eller et
15 alkyleringsmiddel, for eksempel, metyl jodid i nærvær av en base eller et sulfamoylhalogenid, så som dimetylsulfamoylchlorid i nærvær av en base.

12. Alternativt omfatter en fremgangsmåte for fremstilling av forbindelser med formel I:

20 omsetning av en forbindelse med formelen:



hvor R^1 , R^2 , R^3 og R^4 er som definert for forbindelsene med formel I,

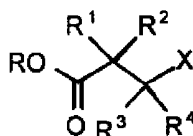
25 bortsett fra at R^2 ikke kan være $-NR^6R^7$;

med en forbindelse med formelen R^5SH , hvor R^5 er som definert for forbindelsene med formel I, i nærvær av en sekundær base.

13. Alternativt omfatter en fremgangsmåte for fremstilling av forbindelser med formel I:

omsetning av en forbindelse med formelen:

5



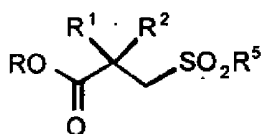
med et anion av en forbindelse med formelen R^5SH , hvor R^5 er som definert for forbindelsene med formel I.

10

14. Alternativt omfatter en fremgangsmåte for fremstilling av forbindelser med formel I:

omsetning av en forbindelse med formelen:

15

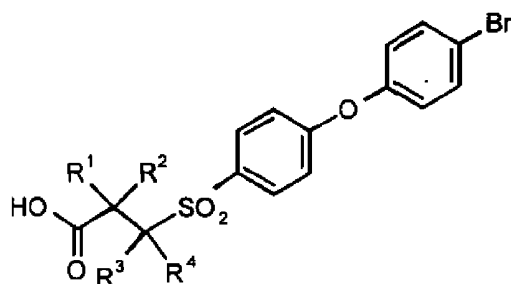


med et alkyl- eller aralkyl-halogenid i nærvær av en hindret base.

15. Alternativt omfatter en fremgangsmåte for fremstilling av forbindelser med formel I:

20

omsetning av en forbindelse med formelen:



med en forbindelse med formelen $R^{11}B(OH)_2$ eller $R^{11}SnMe_3$ hvor R^{11} er aryl eller heteroaryl, i nærvær av tetrakis(trifenylfosfin)palladium(0).

Forbindelsene med formel I hemmer pattedyr-matriks-metalloproteaser, så som stromelysiner, gelatinaser, matrilysin og kollagenaser, og er derfor nyttige som terapeutisk aktive stoffer, spesielt for behandling av sykdommer forbundet med MMP-fremkalt eksessiv nedbrytelse av matriks og bindevev hos pattedyret, f.eks. atrittiske lidelser (reumatoid artritt og osteoartritt), multippel sklerose, ben-resorptive sykdommer (så som osteoporose), øket kollagen-destruksjon knyttet til diabetes, kronisk obstruktiv pulmonær lidelse, cerebral blødning knyttet til slag, periodontal lidelse, korneal ulcer, hud-ulcer, tumor-invasjon og metastaser, og aberrant angiogenese.

Forbindelsene med formel I hemmer vesentlig frigjøring av tumor-nekrose-faktor (TNF) fra celler, og er derfor nyttige for behandling av lidelser mediert av TNF, f.eks. inflammasjon, feber, kardiovaskulære lidelser, blødning, koagulering og akutt fase-espons, kakeksi og anoreksi, akutte infeksjoner, sjokk-tilstander, restinose, aneurisme, graft-versus-host-reaksjoner og autoimmun sykdom.

Forbindelsene med formel I hemmer også frigjøring av andre biologisk aktive molekyler fra celler, innbefattet oppløselige reseptorer (CD30 og reseptorer for TNF (p55 og p75), IL-6, IL-1 og TSH), adhesjonsmolekyler (f.eks. L-selection, ICAM-1, fibronectin) og andre vekst-faktorer og cytokiner, innbefattet Fas ligand, TGF- α , EGF, HB-EGF, SCF og M-CSF. Hemning av frigjøring eller spredning av slike proteiner er derfor nyttige for behandling av en rekke sykdomstilstander, f.eks. reumatoid artritt, multippel sklerose, vaskulære lidelser, Type II diabetes, HIV, kakeksi, psoriasis, allergi, hepatitt, inflammatorisk tarmsykdom og kreft.

Evnen til forbindelsene med formel I til å hemme matriks metalloprotease-aktivitet, så som aktiviteten til kollagenase-1, -2 og -3, stromelysin-1, gelatinasene A og B og matrilysin kan demonstreres ved en rekke in vitro forsøk kjent for fagfolk på området, så som forsøket beskrevet i MMP Enzymatic Assay beskrevet i FEBS, 296, 263 (1992) eller modifikasjoner derav. Evnen til forbindelsene med formel I til å hemme MMP-medierte prosesser in vivo kan undersøkes ved anvendelse av interleukin-1-stimulert brusk-eksplanterings- og brusk-stykke-implanterings-forsøk.

Evnen til forbindelsene med formel I til å hemme frigjøring av TNF er vist i eksemplene 45 til 47.

Foreliggende oppfinnelse angår også et farmasøytisk preparat omfattende et farmasøytisk akseptabelt, ikke-toksisk tilsetningsmiddel og en terapeutisk effektiv
5 mengde av en forbindelse med formel I.

Administrering av forbindelsene med formel I eller deres farmasøytisk akseptable salter, i ren form eller i et passende farmasøytisk preparat, kan utføres ved anvendelse av hvilke som helst godtagbare administreringsmetoder eller midler for tilsvarende anvendelse. Administrering kan således skje oralt, nasalt,
10 parenteralt, topisk, transdermalt eller rektalt, i form av fast, halv-fast, lyofilisert pulver, eller flytende doseformer, så som f.eks. tabletter, suppositorier, piller, myke elastiske og harde gelatinkapsler, pulvere, oppløsninger, suspensjoner eller aerosoler og lignende, fortrinnsvis i enhetsdoseformer egnet for enkel administrering av nøyaktige doser. Preparatene kan omfatte en konvensjonell
15 farmasøytisk bærer eller tilsetningsmiddel og en forbindelse med formel I som det/et aktivt stoff, og kan i tillegg inneholde andre medisinske midler, farmasøytiske midler, bærere, tilsetningsmidler etc.

Avhengig av den tenkte administreringsmetoden, vil de farmasøytisk godtagbare preparatene generelt inneholde ca. 1% til ca. 99% etter vekt av
20 forbindelsen(e) med formel I, eller et farmasøytisk godtagbart salt derav, og 99% til 1% etter vekt av et egnet farmasøytisk tilsetningsmiddel. Fortrinnsvis vil preparatet inneholde ca. 5% til 75% etter vekt av forbindelsen(e) med formel I eller et farmasøytisk godtagbart salt derav, idet resten er egnede farmasøytiske tilsetningsmidler.

Foretrukket administreringsvei er oral, ved anvendelse av et daglig doseområde som kan justeres i henhold til alvorlighetsgraden av sykdommen som skal behandles. For slik oral administrering fremstilles et farmasøytisk akseptabelt preparat inneholdende forbindelsen(e) med Formel I eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, ved innføring av et hvilket som helst vanlig
30 anvendt tilsetningsmiddel, som f.eks. farmasøytisk kavlitet mannitol, laktose, stivelse, pregelatinert stivelse, magnesiumstearat, natriumsakkarin, talk, cellulose-eter-derivater, glukose, gelatin, sukrose, citrat, propylgallat og lignende. Slike preparater er i form av oppløsninger, suspensjoner, tabletter, piller, kapsler, pulvere, preparater med forsinket frigjøring og lignende.

Fortrinnsvis vil slike preparater være i form av en kapsel, "caplet" eller tablett og vil derfor også inneholde et fortynningsmiddel så som laktose, sukrose, dikalsiumfosfat og lignende; et desintegreringsmiddel så som croscarmellose natrium eller derivater derav; et smøremiddel så som magnesiumstearat og lignende; et bindemiddel så som stivelse, akasiegummi, polyvinylpyrrolidon, gelatin, cellulose-eter-derivater og lignende.

Forbindelsene med Formel I eller farmasøytisk akseptable salter derav, kan også formuleres i et suppositorium ved anvendelse av f.eks. ca. 0,5% til ca. 50% aktiv bestanddel innført i en bærer som langsomt oppløses i kroppen, f.eks. polyoksyetylenglykoler og polyetylenglykoler (PEG), f.eks. PEG 1000 (96%) og PEG 4000 (4%).

Flytende, farmasøytisk administrerbare preparater kan f.eks. fremstilles ved oppløsning, dispergering etc. av forbindelsen(e) med Formel I (ca. 0,5% til ca. 20%) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, og eventuelt et farmasøytisk tilsetningsmiddel, i en bærer så som f.eks. vann, saltoppløsning, vandig dekstrose, glycerol, etanol og lignende, for derved å danne en oppløsning eller suspensjon.

Om ønsket kan et farmasøytisk preparat ifølge oppfinnelsen også inneholde mindre mengder av tilsetningsmidler så som fuktemidler eller emulgeringsmidler, pH-buffer-midler, antioksydasjonsmidler og lignende, som f.eks. sitronsyre, sorbitan-monolaurat, trietanolamin-oleat, butylert hydroksytoluen, etc.

Aktuelle metoder for fremstilling av slike doseformer er kjente, eller vil være klare for fagfolk på området, se f.eks. Remington's Pharmaceutical Sciences, 18. ed., Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania (1990). Preparatet som skal administreres vil i alle tilfeller inneholde en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse med Formel I eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for behandling av en lidelse som lindres ved hemning av matriks metalloprotease-aktivitet i henhold til angivelsene i denne oppfinnelsen.

Forbindelsene med Formel I eller farmasøytisk akseptable salter derav, administreres i en terapeutisk effektiv mengde som vil variere avhengig av en rekke faktorer, innbefattet aktiviteten til den spesielle forbindelsen som anvendes, den metabolske stabiliteten og virkningsvarigheten til forbindelsen, alder, kroppsvekt, generell helse, kjønn, diett, metode og tid for administreringen, utskillelsesgrad, medikament-kombinasjon, alvorlighetsgraden av sykdommen, og

individet som behandles. Generelt er en terapeutisk effektiv daglig dose fra ca. 0,014 mg til ca. 14,3 mg/kg kroppsvekt pr. dag av en forbindelse med Formel I eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, fortrinnsvis fra ca. 0,07 mg til ca. 5 mg/kg kroppsvekt pr. dag, og mest foretrukket, fra ca. 0,14 mg til ca. 1,4 mg/kg kroppsvekt pr. dag. For administrering til en person på 70 kg. vil f.eks. doseområdet være fra ca. 1 mg til ca. 1,0 g pr. dag av en forbindelse med Formel I eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, fortrinnsvis fra ca. 5 mg til ca. 300 mg pr. dag, og mest foretrukket fra ca. 10 mg til ca. 100 mg pr. dag.

EKSEMPLER

De følgende fremstillinger og eksempler er gitt for å sette fagfolk på området i stand til å forstå og praktisere foreliggende oppfinnelse. De skal ikke begrense omfanget av oppfinnelsen, men bare være illustrerende og representative for denne.

EKSEMPEL 1

Fremstilling av forbindelser med Formel (1)

1A. Fremstilling av (1) hvor R³ og R⁴ sammen med karbonatomet som de er bundet til, er N-CBZ-piperidin

1. En oppløsning av benzyl-kloroformiat (35 ml, 247 mmol) i tetrahydrofuran (70 ml) ble satt til en iskald oppløsning av 4-hydroksypiperidin (25 g, 247 mmol) og trietylamin (45 ml, 321 mmol) i tetrahydrofuran (350 ml). Blandingen ble omrørt natten over ved romtemperatur og oppløsningsmidlet fjernet under redusert trykk. Residuet ble fordelt mellom 5% saltsyre og etylacetat og det organiske laget vasket med saltoppløsning, tørret over magnesiumsulfat og oppløsningsmidlet fjernet under redusert trykk, hvilket ga 4-hydroksy-N-CBZ-piperidin som en blekgul olje.

2. Celite (66 g) ble satt til en oppløsning av 4-hydroksy-N-CBZ-piperidin (18 g, 76,5 mmol) i metylenklorid (500 ml), fulgt av pyridinium-klorkromat (33 g, 153 mmol). Blandingen ble omrørt natten over og deretter ble isopropyl-alkohol (12 ml) tilsatt over en periode på 3 timer. Reaksjonsblandingen ble filtrert

gjennom silikagel og filterkaken ble gjentatte ganger vasket med metylenklorid og etylacetat. De samlede filtrater ble inndampet under redusert trykk. Silikagel-kromatografi ved anvendelse av 50% etylacetat/heksan, ga 4-okso-*N*-CBZ-piperidin som en gul olje.

5

EKSEMPEL 2

Fremstilling av forbindelser med Formel (3)

2A. Fremstilling av (3) hvor R^2 er hydrogen og R^3 og R^4 sammen med karbonatomet som de er bundet til, er *N*-CBZ-piperidin

10

tert-(Butoksykarbonylmetylen)trifenylfosforan (28 g, 74,4 mmol) ble satt til 4-okso-*N*-CBZ-piperidin (14,2 g, 61,3 mmol) i benzen (150 ml) og oppløsningen ble omrørt under tilbakeløp natten over. Oppløsningen ble konsentrert og residuet utgnidd med heksan (500 ml). Filtrering og konsentrering av filtratet ga 4-*tert*-butoksykarbonyl-metylen-*N*-CBZ-piperidin som en farveløs olje.

15

2B. Fremstilling av (3), hvor R^2 , R^3 og R^4 varierer

Tilsvarende, ved å følge fremgangsmåten i Eksempel 2A ovenfor, men erstatte 4-okso-*N*-CBZ-piperidin med:

20

formaldehyd;

acetone;

propionaldehyd;

cyklopentanon;

25

cykloheksanon;

1,4-cykloheksandion-mono-etylen-ketal;

4-metylcykloheksanon;

fenylacetaldehyd;

4-(bifen-4-yl)butyraldehyd;

30

cyklopentylacetaldehyd;

tetrahydropyranon; og

tetrahydrotiopyran;

og eventuelt erstatte *tert*-(butoksykarbonylmetylen)trifenylfosforan med:

tert-butyl-3-fenylpropionat-2-trifenyfosforan;

tert-butyl-propionat-2-trifenyfosforan; og

tert-butyl-3-metylpropionat-2-trifenyfosforan;

ble følgende forbindelser med formel (3) fremstilt:

- 5 1-(*tert*-butoksykarbonyl)-1-benzyleten;
 1-(*tert*-butoksykarbonyl)-2,2-dimetylen;
 1-(*tert*-butoksykarbonyl)-1-metyl-2-etylen;
 tert-butoksykarbonylmetylen-cyklopentan;
 tert-butoksykarbonylmetylen-cykloheksan;
 10 *tert*-butoksykarbonylmetylen-4-metylcykloheksan;
 1-(*tert*-butoksykarbonyl)-2-benzyleten;
 1-(*tert*-butoksykarbonyl)-1-isopropyl-2-benzyleten;
 1-(*tert*-butoksykarbonyl)-2-[3-(bifen-4-yl)]propylen;
 1-(*tert*-butoksykarbonyl)-2-cyklopentylmetylen;
 15 4-(*tert*-butoksykarbonylmetylen)-tetrahydropyran; og
 4-(*tert*-butoksykarbonylmetylen)-tetrahydropyran.

2C. Fremstilling av (3), hvor R^2 , R^3 og R^4 varieres

- Tilsvarende, ved å følge fremgangsmåten i Eksempel 2A ovenfor, men
 20 eventuelt erstatte 4-okso-*N*-CBZ-piperidin med andre forbindelser med formel (1)
 og eventuelt erstatte (*tert*-butoksykarbonylmetylen)trifenyfosforan med andre
 forbindelser med formel (2), fremstilles andre forbindelser med formel (3).

EKSEMPEL 3

25 Fremstilling av forbindelser med Formel (4)

3A. Fremstilling av (4) hvor R^2 er hydrogen og R^3 og R^4 sammen med
karbonatomet som de er bundet til, er *N*-CBZ-piperidin, en forbindelse med formel
(4a)

- 30 Trifluoreddiksyre (10 ml) ble satt til 4-*tert*-butoksykarbonyl-metylen-*N*-CBZ-
 piperidin (20 g, 60,3 mmol) i metylenklorid (30 ml) og oppløsningen ble omrørt
 ved romtemperatur i 1,5 timer. Etter avdampning av oppløsningsmidlet, ble

residuet utgitt med dietyler hvilket ga 4-karboksymetylen-*N*-CBZ-piperidin som et krystallinsk hvitt fast stoff.

3B. Fremstilling av (4) hvor R^2 er hydrogen og R^3 og R^4 sammen med karbonatomet som de er bundet til, er tetrahydropyran, en forbindelse med formel (4b)

Metanol (204 ml) ble langsomt satt til en suspensjon av natriumhydrid (5,48 g, 228,2 mmol) i tetrahydrofuran (204 ml) ved 0°C. Da tilsetningen var fullstendig ble trimetylfosfonoacetat (34,22 ml, 211,4 mmol) satt til blandingen med en slik hastighet at temperaturen ble holdt under 12°C. Omrøring ble fortsatt i ytterligere 10 minutter. Til denne reaksjonsblanding ble satt en oppløsning av 2,3,5,6-tetrahydropyran-4-on (16,28 g, 163,0 mmol) i tetrahydrofuran (20 ml), mens temperaturen ble holdt under 30°C. Etter at tilsetningen var fullstendig ble omrøring fortsatt i 30 minutter ved romtemperatur, deretter ble metanol (100 ml) og 2M natriumhydroksyd (326 ml) tilsatt og blandingen ble omrørt natten over ved romtemperatur. Den resulterende oppløsning ble konsentrert til halvparten av opprinnelig volum og surgjort til pH 1,2 med 6M saltsyre (108 ml). Reaksjonsblanding ble fordelt mellom etylacetat og vann, de samlede organiske ekstrakter tørret over magnesiumsulfat og oppløsningsmiddel fjernet under redusert trykk, hvilket ga 4-(karboksymetylen)-2,3,5,6-tetrahydropyran (22,62 g), som ble anvendt uten ytterligere rensning.

3C. Fremstilling av (4), hvor R^2 , R^3 og R^4 varierer

Tilsvarende, ved å følge fremgangsmåten i Eksempel 3A ovenfor, men erstatte 4-(*tert*-butoksykarbonylmetylen)-*N*-CBZ-piperidin med andre forbindelser med formel (3), ble følgende forbindelser med formel (4) fremstilt:

- 1-benzyl-1-karboksyeten;
- 1-karboksy-2,2-dimetylen;
- 1-karboksy-2-etyl-1-metylen;
- karboksymetylen-cyklopentan;
- karboksymetylen-cykloheksan;
- karboksymetylen-(4-metylcykloheksan);

4-karboksymetylen-cykloheksanon-mono-etylen-ketal;

2-benzyl-1-karboksyeten;

2-[3-(bifen-4-yl)propyl]-1-karboksyeten;

2-benzyl-1-karboksy-1-isopropyleten;

5 1-karboksy-2-cyklopentylmetyleten;

4-karboksymetylen-tetrahydrotiopyran; og

4-karboksymetylen-(tetrahydrotiopyran-1,1-dioksyd).

3D. Fremstilling av (4), hvor R^2 , R^3 og R^4 varieres

10 Tilsvarende, ved å følge fremgangsmåten i Eksempel 3A ovenfor, men
erstatte 4-(*tert*-butoksykarbonylmetylen)-*N*-CBZ-piperidin med andre forbindelser
med formel (3), fremstilles andre forbindelser med formel (4), eller de kan
fremstilles ved metoder velkjent for fagfolk på området. Alternativt er de
kommersielt tilgjengelige, for eksempel er 1-cyklopenten- karboksylsyre og 1-
15 cykloheksen- karboksylsyre tilgjengelig fra Lancaster Synthesis Inc.

EKSEMPEL 4

Fremstilling av forbindelser med Formel (5)

4A. Fremstilling av (5) hvor R^5 er 4-fenoksyfenyl

20

En oppløsning av natrium-tiometoksyd (25 g) og 4-bromdifenyleter (25 g) i
N,N-dimetylformamid (DMF) (150 ml) ble tilbakeløpsbehandlet natten over.
Blandingen ble avkjølt og tilsatt til fortynnet vandig natriumhydroksyd. Vann-laget
ble vasket med eter for å fjerne bi-produkter, og surgjort med saltsyre. Produktet,
25 4-(fenoksy)tiifenol, ble ekstrahert med eter og eter-laget ble tørret og inndampet
hvilket ga 4-(fenoksy)ti-phenol (19-20 g) som en rød olje. Dette materialet kan
anvendes uten ytterligere rensning.

4B. Alternativ fremstilling av (5) hvor R⁵ er 4-(4-bromfenoksy)fenyl

En oppløsning av 4-bromdifenyleter (50 g, 200,7 mmol) i metylenklorid (118 ml) ble avkjølt til 0°C og klorsulfonsyre (14, ml, 220, mmol) ble tilsatt dråpevis over en 20 minutters periode. Oppløsningen ble omrørt i ytterligere 10 minutter, oppvarmet til romtemperatur og omrørt i ytterligere 1 time. Til denne blanding ble satt oksalyklorid (23,6 ml, 270,9 mmol), fulgt av *N,N*-dimetylformamid (1,5 ml) som en katalysator og blandingen ble tilbakeløpsbehandlet i 2 timer. Blandingene ble avkjølt til romtemperatur og ytterligere oksalyklorid (23,6 ml, 270,9 mmol) ble tilsatt, og blandingen ble tilbakeløpsbehandlet i 3 timer, avkjølt til romtemperatur og omrørt i ytterligere 12 timer. Oppløsningen ble konsentrert til en olje, azeotropbehandlet flere ganger ved anvendelse av metylenklorid og satt under høyvakuum (1 torr) i flere timer inntil blandingen var fullstendig stivnet. Denne blandingen ble øyeblikkelig oppløst i metylenklorid (160 ml) som ble dråpevis tilsatt en oppløsning av trifenyfosfin (157,0 g, 602 mmol) i metylenklorid (160 ml) inneholdende *N,N*-dimetylformamid (4 ml, 52,2 mmol). Blandingene ble omrørt 2 timer, fortynnet med 1M vandig saltsyre (300 ml) og omrørt i 1 time. Det vandige laget ble fraskilt, ekstrahert med metylenklorid (200 ml) og de organiske lagene ble samlet, vasket med 200 ml saltoppløsning, tørret (MgSO₄) og konsentrert i vakuum. Det resulterende faste stoff ble videre rensert ved utgning med 750 ml heksan. Det faste stoffet ble deretter oppløst i 750 ml dietyleter, ekstrahert med 2M vandig natrium hydroksyd (2 x 350 ml) og det basiske, vandige laget ble tilbakeekstrahert ved anvendelse av dietyleter (2 x 400 ml). Det vandige laget ble regulert til pH 2, ekstrahert med dietyleter (3 x 200 ml) og de samlede organiske lag tørret (MgSO₄) og konsentrert, hvilket ga 4-(4-bromfenoksy)tiofenol (45,6 g, 81%). ¹HNMR (CDCl₃) δ 3,43 (s, 1H), 6,86 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 6,89 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,28 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,43 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H).

De tilsvarende 4-klor- og 4-fluor-analogene ble oppnådd på tilsvarende måte fra henholdsvis de tilsvarende, kommersielt tilgjengelige 4-halogendifenyletere.

4-(4-klorfenoksy)tiofenol: $^1\text{HNMR}$ (CDCl_3) δ 3,43 (s, 1H), 6,90 (m_C , 4H), 7,27 (m_C , 4H).

5 4-(4-fluorfenoksy)tiofenol: $^1\text{HNMR}$ (CDCl_3) δ 3,41 (s, 1H), 6,85 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,00 (m_C , 4H), 7,26 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H).

4-(4-pyridyloksy)tiofenol: $^1\text{HNMR}$ (CDCl_3) δ 7,05 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,29 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 7,44 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 8,70 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H); EIMS (M^+): 203.

10 4-(5-klor-2-pyridyloksy)tiofenol: $^1\text{HNMR}$ (CDCl_3) δ 6,87 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,01 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,32 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,63 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 8,15 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H).

EKSEMPEL 5

15 Fremstilling av forbindelser med Formel (10)

5A. Fremstilling av en forbindelse med formel (8) hvor R^1 og R^2 sammen med karbonatomet som de er bundet til, er tetrahydropyran, en forbindelse med formel (8a)

20

En oppløsning av 1,5M diisobutylaluminum-hydrid (DIBAL-H) (419 ml, 629 mmol) i toluen ble satt til en 3-L Morton kolbe utstyrt med et nitrogengass-innløp, mekanisk rører, lavtemperatur-termometer, 500 ml trykk-utjevnings-trakt og inneholdende tetrahydropyran-4,4-dikarboksytsyre-dietyler (70,78 g, 307,4 mmol) i toluen (600 ml) ved -40°C , med en slik hastighet at den indre temperaturen ikke oversteg -25°C . Blandingen ble omrørt i ytterligere 10 minutter og vannfri etanol (595 ml) ble dråpevis tilsatt i løpet av 20 minutter mens den indre temperaturen ble holdt under -15°C . Fast natrium-borhydrid (11,6 g, 307,4 mmol) ble i tre porsjoner tilsatt over en 15 minutters periode, kjølebadet ble fjernet, blandingen fikk oppvarmes til romtemperatur over 1 time og mettet vandig natriumsulfat (325 ml) ble tilsatt i løpet av 15 minutter. Blandingen ble avkjølt til -15°C , etylacetat (250 ml) ble tilsatt og det dunaktige hvite bunnfall ble filtrert over

30

en pute av celite. Celite-puten ble vasket med etylacetat (7 x 450 ml), filtratet vasket med saltoppløsning (200 ml), tørret over magnesiumsulfat og konsentrert i *vakuum*. Residuet ble oppløst i en minst mulig mengde av etylacetat, filtrert gjennom en sintret glass-trakt inneholdende silikagel (40 g), under eluering med etylacetat, og filtratet ble konsentrert i *vakuum* hvilket ga hydroksyesteren, 4-(hydroksymetyl)tetrahydropyran-4-karboksytsyreetyler, som en blekgul olje (48,5 g, 84%).

5B. Alternativ fremstilling av en forbindelse med formel (8) hvor R¹ og R²

sammen med karbonatomet som de er bundet til, er tetrahydropyran

1. Til en oppløsning av tetrahydropyran-4,4-dikarboksytsyre-dietyler (400 mg, 1,74 mmol) i *N,N*-dimetylformamid (4 ml), ble satt litium-jodid (1,16 g, 8,66 mmol), fulgt av natrium-cyanide (94 mg, 1,91 mmol). Blandingen ble oppvarmet ved 130°C i 7 timer, og ved 140°C i 25 timer, hvoretter GC analyse indikerte at omsetningen var >95% fullstendig. Blandingen ble fordelt mellom 33% dietyler/heksaner (100 ml) og saltoppløsning (25 ml). Det organiske laget ble vasket med ytterligere saltoppløsning (25 ml), tørret (MgSO₄) og konsentrert i *vakuum*, hvilket ga tetrahydropyran-4-karboksytsyreetyleren (253 mg, 92%).

Bemerk: Erstatning av 1,1 ekvivalenter natriumcyanid med 2 ekvivalenter natriumacetat ved denne omsetningen og oppvarmning 12 timer mer gir identiske resultater.

2. Litium-iisopropylamid ble fremstilt ved tilsetning av 2,5M *N*-butyllitium (30,3 ml, 75,6 mmol) i heksaner til en oppløsning av diisopropylamin (10,6 ml, 75,6 mmol) i tetrahydrofuran (244 ml) ved 0°C og omrøring i 20 minutter. En oppløsning av tetrahydropyran-4-karboksytsyreetyler (10 g, 63,2 mmol) i tetrahydrofuran (50 ml) ble deretter satt til oppløsningen av litium-diisopropylamid i løpet av 15 minutter ved -78°C. Den resulterende oppløsning ble omrørt i ytterligere 50 minutter og fast paraformaldehyd (10 g) ble tilsatt i én porsjon. Blandingen ble langsomt oppvarmet til romtemperatur i løpet av 9 timer, fortynnet med 2M vandig saltsyre (100 ml) og filtrert over en pute av celite som ble vasket med dietyler (2 x 200 ml). Det vandige laget av filtratet ble vasket med

ytterligere porsjoner dietyleter (2 x 200 ml). De samlede organiske lag ble vasket én gang med 2M vandig saltsyre (100 ml), mettet vandig natrium bikarbonat (100 ml), tørret over magnesiumsulfat og konsentrert i *vakuum* hvilket ga et lett urent produkt 4-(hydroksymetyl)tetrahydropyran-4-karboksyisyreetyler (11,5 g, 97%), som ble anvendt i neste reaksjon uten ytterligere rensning. IR (ren) 3433 (br), 1726 cm⁻¹; ¹HNMR (CDCl₃) δ 1,30 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,57 (ddd, *J* = 13,8, 10,1, 4,4 Hz, 2H), 2,07 (dm, *J* = 13,8 Hz, 2H), 2,30-2,45 (br s, 1H), 3,56 (ddd, *J* = 11,9, 10,3, 2,7 Hz, 2H), 3,66 (s, 2H), 3,82 (dt, *J* = 11,9, 4,2 Hz, 2H), 4,24 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H); ¹³CNMR (CDCl₃) δ 14,25 (q), 30,54 (t), 46,63 (s), 61,04 (t), 64,79 (t), 69,02 (t), 175,24 (s); HRMS beregnet for C₉H₁₆O₄: 188,1049. Funnet: 188,1053.

5C. Fremstilling av en forbindelse med formel (8) hvor R¹ og R² sammen med karbonatomet som de er bundet til, er piperidin, en forbindelse med formel (8)

Litium-diisopropylamid ble fremstilt ved tilsetning av 1,6M *N*-butyllitium (29,1 ml, 46,6 mmol) i heksaner til en oppløsning av diisopropylamin (6,5 ml, 46,6 mmol) i tetrahydrofuran (150 ml) ved 0°C med omrøring i 20 minutter ved -78°C. En oppløsning av ren *N*-(*tert*-butoksykarbonyl)-piperidin-4-karboksyisyreetyler (10 g, 38,9 mmol) ble tilsatt i løpet av 5 minutter, og den resulterende oppløsning ble omrørt i ytterligere 50 minutter. Fast paraformaldehyd (13,5 g, 155,4 mmol) ble tilsatt i én porsjon og blandingen fikk langsomt oppvarmes til romtemperatur over 9 timer. Blandingen ble fortynnet med 2M vandig saltsyre (100 ml), filtrert over en pute av celite, og vasket med dietyleter (2 x 200 ml). De samlede organiske lag ble vasket én gang med 2M vandig saltsyre (100 ml), mettet vandig natrium bikarbonat (100 ml), tørret over magnesiumsulfat og konsentrert i *vakuum*. Kromatografi på silikagel og eluering med 50% etylacetat/heksaner, ga lett uren *N*-(*tert*-butoksykarbonyl)-4-(hydroksymetyl)piperidin-4-karboksyisyreetyler (10,57 g, 95%) som en blekgul olje som umiddelbart ble utsatt for hydrolyse (LiOH): ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,26 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H), 1,40-1,53 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 2,00-2,12 (m, 2H), 3,05-3,16 (m, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,70-3,83 (m, 2H), 4,23 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H).

5D. Fremstilling av en forbindelse med formel (9) hvor R¹ og R² sammen med karbonatomet som de er bundet til, er tetrahydropyran, en forbindelse med formel (9a)

5 Litium-hydroksyd-monohydrat (16,7 g, 398,5 mmol) ble satt til en oppløsning av 4-(hydroksymetyl)tetrahydropyran-4-karboksyisyreetyler (25,0 g, 132,8 mmol) i 4,5:1 metanol/vann (220 ml). Blandingen ble oppvarmet til tilbakeløp i 40 minutter og metanolen ble fjernet i *vakuum* ved konsentrasjon ved anvendelse av en bad-temperatur som ikke var høyere enn 45°C. Det vandige laget ble deretter
 10 ekstrahert inn i dietyler (4 x 100 ml) og de samlede eterlagene ble vasket to ganger med 2M natriumhydroksyd (15 ml). De samlede, vandige base-lagene ble avkjølt til 0°C, surgjort til pH 3,0 med 8M vandig saltsyre, mettet med fast natriumklorid og ekstrahert med etylacetat (8 x 250 ml). De samlede organiske lag ble tørret over magnesiumsulfat, og konsentrert i *vakuum*. Det hvite,
 15 dunaktige pulver-residuet ble omkrystallisert fra en minst mulig mengde metylenklorid/heksaner hvilket ga ren 4-(hydroksymetyl)tetrahydropyran-4-karboksyisyre (17,05 g, 80%).

5E. Alternativ fremstilling av en forbindelse med formel (9) hvor R¹ og R² sammen med karbonatomet som de er bundet til, er tetrahydropyran

Litiumdiisopropylamid ble fremstilt ved tilsetning av 2,45M *N*-butyllitium (16,5 ml) i heksaner til en oppløsning av diisopropylamin (5,80 ml, 41,4 mmol) i tetrahydrofuran (40 ml) ved 0°C med omrøring i 20 minutter. En oppløsning av
 25 tetrahydropyran-4-karboksyisyre (2,5 g, 19,2 mmol) i tetrahydrofuran (10 ml) ble satt til oppløsningen av litiumdiisopropylamid i løpet av 15 minutter for å danne en oppslemning, fulgt av heksametylfosforamid (2 ml). Den resulterende oppløsning ble omrørt i 25 minutter, og deretter øyeblikkelig oppvarmet til romtemperatur etter at en strøm av gassformig formaldehyd (fremstilt ved oppvarming av 4 g
 30 paraformaldehyd ved 175-200°C over 5-10 minutter) var ført gjennom oppløsningen. Oppslemningen ble forsiktig konsentrert ved omgivelsestemperatur, surgjort til pH 3 med 8M saltsyre, mettet med fast natriumklorid og ekstrahert med etylacetat (8 x 100 ml). De samlede organiske

lag ble tørret over magnesiumsulfat, og konsentrert i *vakuum*. Kromatografi over silikagel (80 g) og eluering med 10% metanol/metylenklorid, ga

4-(hydroksymetyl)tetrahydropyran-4-karboksytsyre som et hvitt, fast stoff (1,80 g, 58%). Smp 113,7-115°C; IR (KBr) 3420 (br), 1724 cm⁻¹, ¹HNMR (DMSO-d₆) δ

5 1,43 (ddd, *J* = 13,5, 11,0, 4,4 Hz, 2H), 1,85 (dm, *J* = 13,4 Hz, 2H), 3,37 (td, *J* = 11,3, 3,0 Hz, 2H), 3,43 (s, 2H), 3,71 (dt, *J* = 11,6, 3,9 Hz, 2H), 4,81 (br, s, 1H); 12,24 (s, 1H); ¹³CNMR (DMSO-d₆) δ 30,42 (t), 46,38 (s), 64,35 (t), 68,15 (t),

69,02 (t), 176,08 (s); HRMS Beregnet for C₇H₁₂O₄: 160,0735. Funnet:

160,0731. Anal. Beregnet for C₇H₁₂O₃: C, 52,49; H, 7,55. Funnet: C, 52,50; H,

10 7,62.

5F. Fremstilling av en forbindelse med formel (9) hvor R¹ og R² sammen med karbonatomet som de er bundet til, er piperidin, en forbindelse med formel (9b)

15 Litiumhydroksyd-monohydrat (6,95 g, 165,6 mmol) ble satt til en oppløsning av *N*-(*tert*-butoksykarbonyl)-4-(hydroksymetyl)piperidin-4-karboksytsyreetyler (9,52 g, 33,1 mmol) i 2:1 metanol/ vann (100 ml). Blandingen ble oppvarmet til tilbakebøl i 30 minutter, og metanolen ble fjernet i *vakuum* ved konsentrasjon ved anvendelse av en badtemperatur som ikke var høyere enn 45°C. Det vandige

20 laget ble avkjølt til 0°C, surgjort til pH 3,0 ved anvendelse av 6M vandig saltsyre og ekstrahert med etylacetat (4 x 75 ml). De samlede organiske lag ble tørret over magnesiumsulfat og konsentrert i *vakuum* og omkrystallisert fra diklormetan/heksaner hvilket ga *N*-(*tert*-butoksykarbonyl)-4-(hydroksymetyl)piperidin-4-karboksytsyre (8,59 g, 100%).

25

5G. Alternativ fremstilling av en forbindelse med formel (9) hvor R¹ og R² sammen med karbonatomet som de er bundet til, er piperidin

30 Litiumdiisopropylamid ble fremstilt ved tilsetning av 2,45M *N*-butyllitium (69 ml, 168,8 mmol) i heksaner til en oppløsning av diisopropylamin (24 ml, 171,2 mmol) i tetrahydrofuran (40 ml) ved 0°C med omrøring i 20 minutter. En oppløsning av *N*-(*tert*-butoksykarbonyl)-piperidin-4-karboksytsyre (18 g, 78,5

mmol) i tetrahydrofuran (35 ml) ble satt til oppløsningen av litiumdiisopropylamid i løpet av 15 minutter for å danne en oppslemning, fulgt av heksametylfosforamid (2 ml). Den resulterende oppløsning ble omrørt i 25 minutter, og deretter ble en strøm av gassformig formaldehyd (fremstilt ved oppvarming av paraformaldehyd (16,4 g, 189 mmol) ved 175-200°C over 5-10 minutter) ført gjennom oppløsningen, som umiddelbart fikk oppvarmes til romtemperatur.

Oppslemningen ble konsentrert ved omgivelsestemperatur, surgjort til pH 4 med 6M saltsyre, mettet med fast natriumklorid og ekstrahert med etylacetat (8 x 100 ml). De samlede organiske lag ble tørret over magnesiumsulfat, og konsentrert i *vakuum*. Kromatografi over silikagel og eluering med 1% metanol/ metylenklorid ga *N*-(*tert*-butoksykarbonyl)-4-(hydroksymetyl)piperidin-4-karboksyisyre som et hvitt, fast stoff (4 g, 20%). Smp. 156,6-157,3 °C; ¹HNMR (DMSO-d₆) δ 1,25-1,37 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,85 (dm, *J* = 13,7 Hz, 2H), 2,78-2,94 (br m, 2H), 3,41 (s, 1H), 3,70 (dm, *J* = 12,8 Hz, 2H), 4,87 (br s, 1H), 12,34 (s, 1H); Anal. Beregnet for C₁₂H₂₁NO₅: C, 55,58; H, 8,16; N, 5,40. Funnet: C, 55,72; H, 8,10; N, 5,53.

5H. Fremstilling av (10) hvor R¹ og R² sammen med karbonatomet som de er bundet til, er tetrahydropyran, en forbindelse med formel (10a)

Trifluormetansulfonsyreanhydrid (11,1 ml, 66,2 mmol), fulgt av trietylamin (17,8 ml, 127,4 mmol) ble satt til en oppslemning av 4-(hydroksymetyl)tetrahydropyran-4-karboksyisyre (10,20 g, 63,68 mmol) i vannfri dietyleter avkjølt til 0°C (115 ml). Den bifasiske oppløsningen ble omrørt i 20 timer, oppvarmet til romtemperatur og omrørt i ytterligere 2 timer. Lagene ble separert ved dekantering, og det lavere laget fortynnet med 2% vandig natriumbikarbonat-oppløsning (50 ml) og ekstrahert med metylenklorid (4 x 200 ml). De samlede organiske ekstrakter ble vasket med ytterligere 2% vandig natriumbikarbonat (100 ml), tørret over magnesiumsulfat og konsentrert i *vakuum* hvilket ga 2,7-dioksa-spiro[3,5]nonan-1-on som en blekgul olje (10,8 g). IR (KBr) 1821 cm⁻¹; ¹HNMR (CD₃Cl₃) δ 1,92 (ddd, *J* = 13,4, 8,1, 4,0 Hz, 2H), 2,10 (dddd, *J* = 13,4, 6,1, 3,4, 0,8 Hz, 2H), 3,70 (ddd, *J* = 11,8, 6,3, 3,9 Hz, 2H), 3,92 (ddd, *J* = 11,8, 7,9, 3,4 Hz, 2H), 4,15 (s, 2H); ¹³CNMR (CD₃Cl₃) δ 30,78 (t), 55,78 (s),

64,46 (t), 71,50 (t), 173,42 (s), MS(EI) $m/e=142$. MS(CI) $M^+ = H$ $m/e=143$, $M^+ + HNH_4$ $m/e=160$.

- 5 5l. Fremstilling av en forbindelse med formel (10) hvor R^1 og R^2 sammen med karbonatomet som de er bundet til, er piperidin, en forbindelse med formel (10b)

Trifluormetansulfonsyreanhydrid (2,60 ml, 15,39 mmol), fulgt av trietylamin (4,30 ml, 30,78 mmol) ble satt til en oppslemning av *N*-(*tert*-butoksykarbonyl)-4-hydroksymetylpiperidin-4-karboksylysyre (3,80 g, 14,65 mmol) i vannfri dietyleter (27 ml) avkjølt til 0°C. Den bifasiske oppløsning ble omrørt i 23 timer, oppvarmet til romtemperatur, omrørt i ytterligere 1 time og det øvre dietyleterlaget fraskilt ved dekantering. Det lavere ble ekstrahert med ytterligere porsjoner dietyleter (2 x 100 ml) og de samlede organiske ekstrakter ble vasket med vandig natriumbikarbonat-oppløsning (2 x 50 ml), tørret over magnesiumsulfat og konsentrert i *vakuum*, hvilket ga 7-(butoksykarbonyl)-2-oksa-7-azaspiro[3,5]nonan-1-on som en blekgul olje (2,88 g, 82%). 1H NMR ($CDCl_3$) δ 1,48 (s, 9H), 1,79-1,89 (m, 2H), 2,02-2,10 (m, 2H), 3,48-3,66 (m, 4H), 4,13 (s, 2H).

20 EKSEMPEL 6

Fremstilling av en forbindelse med formel (13)

- 25 6A. Fremstilling av (13) hvor R^1 og R^2 sammen med karbonatomet som de er bundet til, er tetrahydropyran og X er jod

Litiumdiisopropylamid ble fremstilt ved tilsetning av 2,5M *N*-butyllitium (5,6 ml, 13,9 mmol) i heksaner til en oppløsning av diisopropylamin (1,95 ml, 13,9 mmol) i tetrahydrofuran (30 ml) ved 0°C med omrøring i 20 minutter. En oppløsning av tetrahydropyran-4-karboksylysyreetylester (2 g, 12,7 mmol) i tetrahydrofuran (8 ml) ble deretter satt til oppløsningen av litiumdiisopropylamid ved en temperatur på -78°C over 15 minutter. Den resulterende oppløsning ble omrørt i ytterligere 50 minutter og diiodmetan (1,14 ml, 14,2 mmol) ble tilsatt. Den resulterende blanding

ble omrørt i ytterligere 50 minutter, oppvarmet til romtemperatur over 30 minutter, og deretter igjen avkjølt til 0°C. Blandingen ble fortynnet med 1M vandig saltsyre (25 ml), ekstrahert med dietyleter (2 x 100 ml) og vasket med ytterligere porsjoner av dietyleter (2 x 50 ml). De samlede organiske lag ble vasket én gang med 1M vandig saltsyre (100 ml), mettet vandig natrium bisulfitt (100 ml), mettet vandig natrium bikarbonat (100 ml) og tørret over magnesiumsulfat og konsentrert i *vakuum*. Residuet ble filtrert over en plugg av silikagel, under eluering suksessivt med heksaner og etylacetat, og fjerning av overskudd av alkyleringsmiddel med heksan-vask, hvilket ga ren 4-(jodmetyl)tetrahydropyran-4-karboksylsyreetyler som en blekgul olje som ble anvendt direkte i nesten reaksjon uten ytterligere rensning (3,20 g, 85%). IR (KBr) 1732 cm^{-1} ; $^1\text{HNMR}$ (CDCl_3) 1,31 (q, $J = 7,3\text{ Hz}$, 3H), 1,56 (ddd, $J = 14,6, 10,9, 4,5, 2\text{H}$), 2,17 (ddd, $J = 14,6, 5,7, 3,3, 2\text{H}$), 3,31 (s, 2H), 3,51 (ddd, $J = 11,7, 11,1, 2,5\text{ Hz}$, 2H), 3,51 (td, $J = 11,7, 4,3\text{ Hz}$, 2H), 4,24 (q, $J = 7,1\text{ Hz}$, 2H); $^{13}\text{CNMR}$ (CDCl_3) δ 14,33 (q), 15,04 (t), 34,70 (t), 45,26 (s), 61,34 (t), 65,22 (t), 172,89 (s); EIHRMS Beregnet for $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{IO}_3$ (M^+): 298,0066. Funnet: 298,0066. Anal. Beregnet for $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{IO}_3$: C, 36,26; H, 5,07. Funnet: C, 36,56; H, 5,09.

6B. Fremstilling av (13) hvor R^1 og R^2 sammen med karbonatomet som de er bundet til, er tetrahydropyran og X varierer

Tilsvarende, ved å erstatte diiodmetan med dibrommetan eller bromklormetan, ble følgende forbindelser med formel (13) fremstilt:

4-(brommetyl)tetrahydropyran-4-karboksylsyreetyler: IR (ren) 1732 cm^{-1} ; $^1\text{HNMR}$ (CDCl_3) 1,30 (q, $J = 7,1\text{ Hz}$, 3H), 1,59 (ddd, $J = 14,6, 10,9, 4,5, 2\text{H}$), 2,17 (dm, $J = 14,7, 2\text{H}$), 3,48 (s, 2H), 3,53 (dt, $J = 11,9, 4,5\text{ Hz}$, 2H), 3,84 (dt, $J = 11,9, 4,5\text{ Hz}$, 2H), 4,23 (q, $J = 7,1\text{ Hz}$, 2H); $^{13}\text{CNMR}$ (CDCl_3) δ 14,27 (q), 33,17 (t), 40,16 (t), 46,05 (s), 61,29 (t), 64,97 (t), 172,91 (s); CIMS ($\text{M}^+ + \text{H}$): 251, ($\text{M}^+ + \text{NH}_4^+$) 268.

4-(klormetyl)tetrahydropyran-4-karboksytsyreetyler: IR (ren) 1734 cm^{-1} ;
 ^1H NMR (CDCl_3) 1,30 (q, $J = 7,1\text{ Hz}$, 3H), 1,59 (ddd, $J = 14,6, 10,9, 4,5, 2\text{H}$), 2,16
 (dm, $J = 14,7, 2\text{H}$), 3,53 (dt, $J = 11,9, 4,5\text{ Hz}$, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,84 (dt, $J = 11,7,$
 4,3 Hz, 2H), 4,24 (q, $J = 7,1\text{ Hz}$, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 14,24 (q), 32,14 (t),
 5 46,69 (s), 51,40 (t), 61,29 (t), 64,85 (t), 173,01 (s); CIMS ($\text{M}^+ + \text{H}$): 207. Anal.
 Beregnet for $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{ClO}_3$: C, 52,31; H, 7,32. Funnet: C, 52,51; H, 7,30.

6C. Alternativ fremstilling av en forbindelse med formel (13) hvor R^1 og R^2
sammen med karbonatomet som de er bundet til, er tetrahydropyran og X er p-
 10 tosyl

Til en oppløsning av tetrahydropyran-4-karboksytsyreetyler (820 mg,
 4,356 mmol) i pyridin (10 ml) ved 0°C , ble satt p-toluensulfonylchlorid (997 mg,
 5,23 mmol) og blandingen fikk oppvarmes til romtemperatur i løpet av 1 time.
 15 Blandingen ble omrørt i 36 timer og fordelt mellom metylenklorid (150 ml) og 3N
 vandig saltsyre (50 ml). Det organiske laget ble vasket med 25 ml mettet vandig
 natriumbikarbonat, tørret (MgSO_4), konsentrert og residuet ble kromatografert
 over 45 g silikagel, under eluering med 30% etylacetat/heksaner, hvilket ga
 tosylatet som et hvitt, fast stoff (1,03 g, 69%). Smp. $87,7\text{--}88,6^\circ\text{C}$; IR (KBr) 1717
 20 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,21 (q, $J = 17,1\text{ Hz}$, 3H), 1,52 (ddd, $J = 13,4, 10,6, 4,1$
 Hz, 2H), 2,00 (dm, $J = 13,4\text{ Hz}$, 2H), 2,46 (s, 3H), 3,49 (ddd, $J = 11,7, 10,6, 2,5$
 Hz, 2H), 3,76 (dt, $J = 11,9, 4,1\text{ Hz}$, 2H), 4,03 (s, 2H), 4,13 (q, $J = 7,1\text{ Hz}$, 2H),
 7,35; ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 14,10 (q), 21,67 (q), 30,43 (t), 44,93 (s), 61,37 (t),
 64,43 (t), 74,65 (t), 127,95 (d), 129,89 (d), 132,67 (s), 145,05 (s), 172,57 (s);
 25 HRMS beregnet for $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_6$: 343,1215. Funnet: 343,1217. Anal. Beregnet for
 $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_6$: C, 56,12; H, 6,48. Funnet: C, 56,22; H, 6,46.

EKSEMPEL 7Fremstilling av forbindelser med Formel Ia

7A. Fremstilling av Ia hvor R¹ og R² er hydrogen, R³ og R⁴ sammen med

5 karbonatomet som de er bundet til, er piperidin og R⁵ er difenyleter, fra en forbindelse med formel (4)

1. 4-Fenoksytiofenol (7,4 g, 36,3 mmol), 4-karboksymetylen-*N*-CBZ-piperidin (10 g, 36,3 mmol) og piperidin (1,8 ml, 36,3 mmol) ble omrørt natten
10 over ved 100-110°C i en lukket kolbe. Etter avkjøling ble den rå reaksjonsblanding fordelt mellom etylacetat og 1N saltsyre, det organiske laget ble vasket med saltoppløsning, tørret over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert i *vakuum*, hvilket ga et gult fast stoff. Det faste stoffet ble utnidd i 1:1 (volum/volum) etyleter/heksan (500 ml) hvilket ga 2-[4-(4-fenoksyfenyltio)-*N*-CBZ-
15 piperidin-4-yl]-eddiksyre som et hvitt, fast stoff.

2. En oppløsning av 2-[4-(4-fenoksyfenyltio)-*N*-CBZ-piperidin-4-yl]-eddiksyre (150 mg, 0,29 mmole) i tørr 1,2-diklorethan (3 ml) under nitrogen ble
20 avkjølt til -10°C og mettet med saltsyre-gass i 15 minutter. Reaksjonskaret ble deretter lukket og oppløsningen ble omrørt i to dager ved 25°C. Røret ble avkjølt til -10°C før åpning for å frigjøre gassformig saltsyre og fikk deretter oppvarmes til 25°C. Oppløsningsmidlet ble fjernet i *vakuum* og produktet utnidd med etylacetat, hvilket ga 2-[4-(4-fenoksyfenyltio)-piperidin-4-yl]-eddiksyrehydroklorid som et hvitt pulver. ¹HNMR (CD₃OD): 7,93 (d,2H); 7,45 (t,2H); 7,27 (t,1H), 7,14 (t,4H); 3,52 (m,2H); 3,25 (m,2H); 2,70 (s,2H), 2,35 (m,4H).
25

7B. Fremstilling av Ia hvor R¹ og R² er hydrogen, R³ og R⁴ sammen med karbonatomet som de er bundet til, er syklopentyl og R⁵ er difenyleter, fra en forbindelse med formel (4)

30

En blanding av syklopentyliden-eddiksyre (2 mmol) og *p*-(fenoksy)-tiofenol (2 mmol) ble oppvarmet ved 110°C under nitrogen i nærvær av piperidin (100 mL) i 24 timer. Residuet ble oppløst i etylacetat og vasket med fortynnet saltsyre. Det

organiske laget ble fraskilt, tørret og inndampet under redusert trykk hvilket ga rå 2-[1-(4-fenoksyfenyltio)-cyklopent-1-yl]-eddiksyre, som kan anvendes i neste reaksjon uten ytterligere rensning.

5 7C. Fremstilling av Ia hvor R¹, R² og R³ er hydrogen, R⁴ er benzyl og R⁵ er 4-bromfenyl

10 En blanding av *E*-2-benzylakrylsyre (1 g) og *p*-bromtiofenol (1,12 g) ble omrørt natten over ved 110°C i nærvær av piperidin (300 µl). Residuet ble fordelt mellom etylacetat og fortynnet saltsyre. Det organiske laget ble fraskilt, tørret og inndampet under redusert trykk hvilket ga 3-benzyl-3-(4-bromfenyltio)-propionsyre (Iaa), som ble anvendt i neste reaksjon uten ytterligere rensning.

7D. Fremstilling av Ia hvor R¹ og R² sammen med karbonatomet som de er bundet til, er tetrahydropyran, R³ og R⁴ er hydrogen og R⁵ er 4-(4-klorfenoksy)fenyl, fra en forbindelse med formel (10)

- 5 2,7-dioksa-spiro[3,5]nonan-1-on (10,8 g), oppnådd som beskrevet i Eksempel 5H, ble øyeblikkelig oppløst i *N,N*-dimetylformamid (95 ml) og langsomt satt til en oppløsning inneholdende natriumsaltet av 4-(4-klorfenoksy)tiofenol (dannet ved tilsetning av natriumhydrid- pulver (2,14 g, 89,2 mmol) til en oppløsning av 4-(4-klorfenoksy)tiofenol (15,83 g, 66,8 mmol) i *N,N*-
- 10 dimetylformamid (19 ml) ved 0°C og omrøring i 30 minutter) i løpet av en 10-15 minutters periode og deretter omrørt i ytterligere 15 minutter. Den resulterende oppslemning ble oppvarmet til 40°C, omrørt i 5 minutter, *tert*-butanol (2 ml) ble tilsatt, og blandingen ble avkjølt til romtemperatur i 20 minutter. Mesteparten av *N,N*-dimetylformamidet ble fjernet i *vakuum*, pH regulert til 9,2, og den
- 15 resulterende oppslemning ble fortynnet med 30% dietyleter-heksaner (120 ml) og filtrert. Filterkaken ble vasket med ytterligere porsjoner av eter (3 x 70 ml), surgjort til pH 3,5 med 2N vandig saltsyre og ekstrahert inn i metylenklorid (4 x 350 ml). De samlede organiske lag ble tørret over magnesiumsulfat, og konsentrert i *vakuum*. Det faste residuet ble omkrystallisert fra en minst mulig
- 20 mengde metylenklorid-heksaner hvilket ga ren 4-[4-(4-klorfenoksy)fenyltiometyl]-tetrahydropyran-4-karboksytsyre som et hvitt krystallinsk fast stoff (19,50 g). Smp 140,6-141,9°C; IR (KBr) 3429 (br), 1732 cm⁻¹; ¹HNMR (DMSO-d₆) δ 1,54 (ddd, *J* = 14,2, 10,0, 4,2 Hz, 2H), 1,95 (dm, *J* = 14,2 Hz, 2H), 3,19 (s, 2H), 3,56 (ddd, *J* = 11,8, 10,0, 4,2 Hz, 2H), 3,70 (dt, *J* = 11,8, 4,2 Hz, 2H), 6,98 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H),
- 25 7,02 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,02 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,42 (d, *J* = 9,0 Hz, 4H), 12,66 (s, 1H); ¹³CNMR (DMSO-d₆) δ 33,06 (t), 43,56 (t), 45,03 (s), 64,13 (t), 119,43 (d), 120,11 (d), 110,43 (d), 127,35 (s), 129,80 (d), 131,09 (s), 131,59 (d), 154,90 (s), 155,50 (s), 175,25 (s); HRMS Beregnet for C₁₉H₁₉SO₄Cl: 378,0693. Funnet: 378,0685. Anal. Beregnet for C₁₉H₁₉SO₄Cl·0,25 H₂O: C, 59,53; H, 5,13. Funnet:
- 30 C, 59,53; H, 5,07.

Tilsvarende, ved å erstatte 4-(4-klorfenoksy)tiofenol med 4-(4-bromfenoksy)tiofenol og 4-(4-fluorfenoksy)tiofenol, ble følgende forbindelser fremstilt:

- 5 4-[4-(4-bromfenoksy)fenyltiometyl]tetrahydropyran-4-karboksytsyre: Smp. 143,7-144,5 °C; IR (KBr) 3434 (br), 1732 cm^{-1} ; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1,54 (ddd, $J = 13,8, 10,1, 4,3$ Hz, 2H), 1,94 (dm, $J = 13,5$ Hz, 2H), 3,19 (s, 2H), 3,37 (ddd, $J = 11,8, 10,1, 2,5$ Hz, 2H), 3,70 (dt, $J = 11,8$ Hz, 4,0 Hz, 2H), 6,96 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 6,98 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,41 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,55 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 10 12,68 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 33,04 (t), 43,34 (t), 45,00 (s), 64,10 (t), 115,14 (s), 119,59 (d), 120,53 (d), 131,15 (s), 131,51 (d), 132,77 (s), 154,71 (s), 156,06 (s), 175,28 (s); EIMS (M^+): 424. Anal. Beregnet for $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{SO}_4\text{Br}$: C, 53,91; H, 4,52. Funnet: C, 53,53; H, 4,54;
- 15 4-[4-(4-fluorfenoksy)fenyltiometyl]tetrahydropyran-4-karboksytsyre: Smp. 143,0-143,4 °C; IR (KBr) 3436 (br), 1721 cm^{-1} ; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1,54 (ddd, $J = 13,5, 10,1, 4,0$ Hz, 2H), 1,94 (dm, $J = 13,5$ Hz, 2H), 3,17 (s, 2H), 3,38 (td, $J = 11,8, 2,5$ Hz, 2H), 3,70 (dt, $J = 11,8$ Hz, 4,0 Hz, 2H), 6,93 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,05 (dd, $J = 9,2, 4,6$ Hz, 2H), 7,21 (dd, $J = 9,1, 8,4$ Hz, 2H), 7,40 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 20 12,65 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 33,05 (t), 43,65 (t), 45,49 (s), 64,12 (t), 116,53 (dd, $J_{\text{C-F}} = 23,2$ Hz), 118,71 (d), 120,63 (dd, $J_{\text{C-F}} = 8,5$ Hz), 130,31 (s), 131,69 (d), 152,38 (s), 155,85 (s), 158,29 (d, $J_{\text{C-F}} = 239,9$ Hz), 175,28 (s); EIMS (M^+): 362. Anal. Beregnet for $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{SO}_4\text{F}$: C, 62,97; H, 5,28. Funnet: C, 62,79; H, 5,26.

7E. Alternativ fremstilling av Ia hvor R¹ og R² begge er metyl, R³ og R⁴ er hydrogen og R⁵ er 4-(4-klorfenoksy)fenyl

Natriumhydrid-pulver (0,86 g, 35,8 mmol) ble satt til en blanding av 4-(4-klorfenoksy)tiofenol (3,55 g, 15 mmol) i *N,N*-dimetylformamid (12 ml) ved 0°C. Blandingen ble oppvarmet til romtemperatur over 5 minutter, omrørt i ytterligere 20 minutter og fast klorpivalinsyre (1,64 g, 12,0 mmol) ble tilsatt i én porsjon. Denne blanding ble oppvarmet til 80°C i 18 timer, avkjølt til romtemperatur, og vann (1 ml) ble tilsatt. Residuet ble fordelt mellom metylenklorid (50 ml) og 2N saltsyre (25 ml). Det vandige laget ble fraskilt og vasket med ytterligere metylenklorid (2 x 25 ml). De samlede organiske ekstrakter ble tørret over magnesiumsulfat og konsentrert i *vakuum*. Kromatografi over silikagel og eluering med 5% metanol/ metylenklorid, ga lett uren 3-[4-(4-klorfenoksy)fenyltio]-2,2-dimetyl propionsyre (4 g, 99%). Dette materialet ble omkrystallisert fra en minst mulig mengde av dietyleter/heksaner hvilket ga en analytisk ren syre som et hvitt, fast stoff (3,20 g, 80%). Smp. 84,4-84,9°C; IR (KBr) 3433 (br), 1732 cm⁻¹; ¹HNMR (DMSO-d₆) δ 1,19 (s, 6H), 3,14 (s, 2H), 6,97 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,01 (d, *J* = 8,9, 2H), 7,40 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 12,36 (br s, 1H). EIMS(M⁺): 378. Anal. Beregnet for C₁₇H₁₇SO₃Cl: C, 60,62; H, 5,09. Funnet: C, 60,31; H, 4,96.

7F. Fremstilling av Ia hvor R¹ og R² sammen med karbonatomet som de er bundet til, er *N*-BOC-piperidin, R³ og R⁴ er hydrogen og R⁵ er 4-(4-klorfenoksy)fenyl, fra en forbindelse med formel (10b)

7-(*tert*-Butoksykarbonyl)-2-oksa-7-azaspiro[3,5]nonan-1-on oppnådd i Eksempel 5I ovenfor, ble øyeblikkelig oppløst i *N,N*-dimetylformamid (4 ml), og langsomt satt til en oppløsning inneholdende natriumsaltet av 4-(4-klorfenoksy)tiofenol (dannet ved tilsetning av natriumhydrid-pulver (340 mg, 14,17 mmol) til en oppløsning av 4-(4-klorfenoksy)tiofenol (3,00 g, 12,7 mmol) i *N,N*-dimetylformamid (19 ml), ved 0°C og omrørt i 30 minutter) over en 10-15 minutters periode og ble omrørt i ytterligere 15 minutter. Den resulterende oppslemning ble oppvarmet til 80°C, omrørt i 5 minutter, *tert*-butanol (2 ml) ble

tilsatt, og blandingen ble avkjølt til romtemperatur i løpet av 20 minutter.

Mesteparten av *N,N*-dimetylformamidet ble fjernet i *vakuum*, pH ble regulert til 3,5 ved anvendelse av 2M vandig saltsyre og ekstrahert inn i etylacetat (4 x 150 ml). De samlede organiske lag ble tørret over magnesiumsulfat, konsentrert i

5 *vakuum* og residuet ble kromatografert over silikagel, under eluering med 1% til 10% metanol/metylenklorid, hvilket ga piperidin-syren,

4-[4-(4-klorfenoksy)fenyltiometyl]-*N*-(*tert*-butoksykarbonyl)-piperidin-4-yl

karboksylsyre som en blekgul olje (5 g, 89%). ¹HNMR (OH ikke observert;

CDCl₃) δ 1,37 (s, 9H), 1,55 (m_C, 2H), 2,10 (m_C, 2H), 3,05 (m_C, 2H), 3,06 (s, 2H),

10 3,72 (m_C, 2H), 6,81 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,85 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,21 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,30 (d, *J* = 8,7 Hz, 4H).

7G. Fremstilling av Ia hvor R¹ og R² sammen med karbonatomet som de er

bundet til, er tetrahydropyran, R³ og R⁴ er hydrogen, R⁵ er 4-(4-

15 klorfenoksy)fenyl, fra en forbindelse med formel Ia hvor R er etyl

Til en oppløsning av 4-[4-(4-klorfenoksy)fenyltiometyl]-tetrahydropyran-4-karboksylsyreetylester (70 mg, 0,17 mmol) i etanol (2 ml) inneholdende to dråper vann, ble satt kalium-hydroksyd (58,3 mg, 1,04 mmol). Blandingens ble

20 tilbakeløpsbehandlet i 13 timer, avkjølt til romtemperatur, surgjort til pH 4 og ekstrahert med etylacetat (4 x 50 ml). De samlede organiske lag ble tørret over magnesiumsulfat og konsentrert, hvilket ga 4-[4-(4-klorfenoksy)-fenyltiometyl]-tetrahydropyran-4-karboksylsyre (66 mg, 100%), som er spektroskopisk identisk med det som ble isolert ved den tidligere metoden i Eksempel 7D.

25

7H. Fremstilling av Ia hvor R¹ og R² sammen med karbonatomet som de er

bundet til, er tetrahydropyran, R³ og R⁴ er hydrogen, R⁵ er 4-(4-

bromfenoksy)fenyl, fra en forbindelse med formel Ia hvor R er etyl

30

Tilsvarende, ved å følge metoden ifølge Eksempel 7G ovenfor, ble 4-[4-(4-bromfenoksy)fenyltiometyl]-tetrahydropyran-4-karboksylsyre og 4-[4-(4-fluorfenoksy)fenyltiometyl]-tetrahydropyran-4-karboksylsyre fremstilt.

7l. Fr mstilling av Ia hvor R¹ og R² sammen med karbonatomet som de er bundet til, er tetrahydropyran, R³ og R⁴ er hydrogen, R⁵ er 4-(4-klorfenoksy)fenyl og R er metyl, fra den tilsvarende karboksylsyre

- 5 Til en oppløsning av 4-[4-(4-klorfenoksy)fenyltiometyl]-tetrahydropyran-4-karboksylsyre (580 mg, 1,53 mmol) og *N,N*-dimetylformamid-katalysator (22  l) i metylenklorid (15 ml) ved 0 C ble satt oksalyklorid (0,33 ml, 3,83 mmol) dråpevis over 10 minutter. Blandingen ble oppvarmet til romtemperatur over 1 time, og den delvise oppslemningen ble omrørt i ytterligere 12 timer og konsentr rt i
- 10 *vakuüm* inntil den teoretiske massen av syrekloridet ble oppnådd. Residuet ble suspendert i tetrahydrofuran (7,5 ml), og metanol (0,19 ml, 4,59 mmol), fulgt av trietylamin (0,64 ml, 4,59 mmol) ble tilsatt. Blandingen ble oppvarmet til tilbakeløp i 14 timer, konsentr rt og det resulterende residuet fordelt mellom metylenklorid (150 ml) og 1M vandig saltsyre (50 ml). Det vandige laget ble tilbakeekstrahert
- 15 med ytterligere porsjoner av metylenklorid (2 x 30 ml), og de samlede ekstraktene ble tørret over magnesiumsulfat og konsentr rt, hvilket ga r  4-[4-(4-klorfenoksy)fenyltiometyl]-tetrahydropyran-4-karboksylsyre-metylester, som ble anvendt direkte i neste reaksjon uten ytterligere rensning. ¹HNMR (CDCl₃)   1,62 (m_C, 2H), 2,15 (dm, *J* = 13,6 Hz, 2H), 3,13 (s, 2H), 3,47 (td, *J* =
- 20 11,9, 2,4 Hz, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,81 (dt, *J* = 12,0, 4,1 Hz, 2H), 6,92 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,29 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,36 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H).

7J. Fremstilling av Ia hvor R¹ og R² sammen med karbonatomet som de er bundet til, er tetrahydropyran, R³ og R⁴ er hydrogen, R⁵ er 4-(4-klorfenoksy)fenyl og R er etyl, fra en forbindelse med formel (13)

- 5 4-(Jodmetyl)tetrahydropyran-4-karboksyisyreetyler (300 mg, 1 mmol) ble satt til en oppløsning inneholdende natriumsaltet av 4-(4-klorfenoksy)tiofenol (dannet ved tilsetning av natriumhydrid-pulver (36 mg, 1,5 mmol) til en oppløsning av 4-(4-klorfenoksy)tiofenol (262 mg, 1,1 mmol) i *N,N*-dimetylformamid (2 ml) ved 0°C og omrøring i 30 minutter). Blandingen ble oppvarmet til romtemperatur over
- 10 5 minutter, omrørt i ytterligere 20 minutter, avkjølt til romtemperatur og 1M vandig saltsyre (5 ml) ble tilsatt. Blandingen ble deretter fordelt mellom etylacetat (100 ml) og 2M saltsyre (25 ml). Det vandige laget ble fraskilt og vasket med ytterligere etylacetat (2 x 50 ml). De organiske ekstraktene ble samlet, vasket med 1M natrium hydroksyd (2 x 30 ml), tørret over magnesiumsulfat, og
- 15 konsentrert i *vakuum*. Kromatografi over silikagel og eluering med 20% etylacetat/heksaner, ga ren 4-[4-(4-klorfenoksy)fenyltiometyl]-tetrahydropyran-4-karboksyisyreetyler (370 mg, 91%), fulgt av uren 4-[4-(4-klorfenoksy)fenyltiometyl]-tetrahydropyran-4-karboksyisyreetyler (40 mg). IR (KBr) 1728 cm⁻¹; ¹HNMR (CDCl₃) 1,23 (q, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,56 (ddd, *J* = 14,6, 10,9, 4,4, 2H), 1,63 (ddd, *J* = 14,6, 5,7, 3,3, 2H), 3,13 (s, 2H), 3,51 (ddd, *J* = 11,8, 11,1, 2,4 Hz, 2H), 3,80 (dt, *J* = 11,8, 4,1 Hz, 2H), 4,07 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 6,91 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 6,92 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,29 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,39 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 14,20 (q), 33,72 (t), 45,72 (t), 46,07 (s), 60,92 (t), 65,06 (t), 119,29 (d), 120,20 (d), 128,43 (s), 129,85 (d), 130,57 (s), 133,05 (s), 155,40 (s), 156,21 (s), 174,02 (s); EIHRMS Beregnet for C₂₁H₂₃SO₄Cl (M⁺): 406,1006. Funnet: 406,1008. Anal. Beregnet for C₂₁H₂₃SO₄Cl: C, 61,98; H, 5,70. Funnet: C, 61,86; H, 5,68.
- 25

- 7K. Fremstilling av Ia hvor R¹ og R² sammen med karbonatomet som de er bundet til, er tetrahydropyran, R³ og R⁴ er hydrogen, R⁵ er 4-(4-bromfenoksy)fenyl og R er etyl, fra en forbindelse med formel (13)
- 30

Tilsvarende, ved å erstatte 4-(4-klorfenoksy)tiofenol med 4-(4-bromfenoksy)tiofenol og følge fremgangsmåten i Eksempel 7J ovenfor, ble 4-[4-(4-bromfenoksy)fenyltiometyl]tetrahydropyran-4-karboksylysreetyler fremstilt (2,10 g, 93%). IR (KBr) 1728 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,22 (q, $J = 7,1$

- 5 Hz, 3H), 1,60 (ddd, $J = 14,6, 10,9, 4,5, 2\text{H}$), 2,14 (ddd, $J = 14,6, 5,7, 3,3, 2\text{H}$), 3,13 (s, 2H), 3,81 (ddd, $J = 11,8, 11,1, 2,4\text{ Hz}$, 2H), 4,07 (q, $J = 7,1\text{ Hz}$, 2H), 6,87 (d, $J = 9,0\text{ Hz}$, 2H), 6,92 (d, $J = 8,8\text{ Hz}$, 2H), 7,37 (d, $J = 8,8\text{ Hz}$, 2H), 7,43 (d, $J = 9,0\text{ Hz}$, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 14,20 (q), 33,71 (t), 45,69 (t), 46,05 (s), 60,92 (t), 65,05 (t), 116,06 (s), 119,40 (d), 120,59 (d), 130,69 (s), 132,81 (d), 133,03 (s), 156,04 (s), 156,16 (s), 174,01 (s); EIHRMS Beregnet for $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{SO}_4\text{Br}$ (M^+): 450,0500. Funnet: 450,0505. Anal. Beregnet for $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{SO}_4\text{Cl}$: C, 55,88; H, 5,14. Funnet: C, 55,52; H, 5,09.

- 15 Lignende omsetninger ble utført ved å starte fra forbindelsene med formel (13) hvor X er jod, brom og klor og moderate til gode utbytter ble oppnådd i alle tilfellene.

7L. Fremstilling av Ia, hvor $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4$ og R^5 varieres

- 20 Tilsvarende, ved eventuelt å erstatte 4-karboksymetylen-*N*-CBZ-piperidin med andre *N*-beskyttede forbindelser med formel (4) og følge fremgangsmåten i Eksempel 7A (1) og (2) ovenfor eller ved eventuelt å erstatte syklopentylideneddiksyre med andre forbindelser med formel (4) og følge fremgangsmåten i Eksempel 7B ovenfor og ved eventuelt å erstatte *p*-fenoksytiofenol med andre forbindelser med formel (5), ble følgende
- 25 forbindelser med formel Ia fremstilt:

2-[4-(4-metoksyfenyltio)-*N*-CBZ-piperidin-4-yl]-eddiksyre;
 2-[4-(4-metoksyfenyltio)-piperidin-4-yl]-eddiksyre;
 2-benzyl-3-(3-metoksyfenyltio)-propionsyre;
 2-benzyl-3-(4-metoksyfenyltio)-propionsyre;
 30 3-benzyl-3-(4-metoksyfenyltio)-propionsyre;
 3,3-dimetyl-3-[(4-klorfenoksy)fenyltio]-propionsyre;
 2-[4-[4-(4-fluorfenoksy)fenyltio]-piperidin-4-yl]-eddiksyre;

- 2-{4-[4-(4-fluorfenoksy)fenyltio]-*N*-CBZ-piperidin-4-yl]-eddiksyre;
 3-benzyl-3-[(4-fenyltiofenyl)tio]-propionsyre;
 3-benzyl-3-(fenyltio)-propionsyre;
 3-benzyl-3-(4-fenoksyfenyltio)-propionsyre;
 5 3-benzyl-3-[(4-bifenyl)tio]-propionsyre;
 3-benzyl-3-(2-naftyltio)-propionsyre;
 3-benzyl-3-(4-metoksystyrylfenyltio)-propionsyre;
 3-cyklopentylmetyl-3-(4-metoksifyenyltio)-propionsyre;
 3-cyklopentylmetyl-2-isopropyl-3-(4-metoksifyenyltio)-propionsyre;
 10 3-etyl-2-metyl-3-(4-metoksifyenyltio)-propionsyre;
 3,3-dimetyl-(4-metoksifyenyltio)-propionsyre;
 2-[1-(4-metoksifyenyltio)-cyklopent-1-yl]-eddiksyre;
 2-[4-(4-metoksifyenyltio)-cykloheksanon-4-yl]-eddiksyre etylen-ketal;
 2-[1-(4-metoksifyenyltio)-(4-metylcykloheks-1-yl)-eddiksyre;
 15 2-[1-(4-fenoksyfenyltio)-cykloheks-1-yl]-eddiksyre;
 2-[4-(4-fenoksyfenyltio)-tetrahydropyran-4-yl]-eddiksyre;
 {4-[4-(4-benzo[b]tiofen-2-yl-fenoksy)fenyltio]-tetrahydropyran-4-yl]-eddiksyre;
 2-[4-[4-(fenylmetyl)fenyltio]-tetrahydropyran-4-yl]-eddiksyre;
 2-[4-[4-(4-fluorfenoksy)fenyltio]-tetrahydropyran-4-yl]-eddiksyre;
 20 2-[4-[4-(4-klorfenoksy)fenyltio]-tetrahydropyran-4-yl]-eddiksyre: Smp. 138,5-
 138,8 °C; ¹HNMR (CDCl₃, OH ikke sett) δ 1,73 (d, *J* = 14,7, 2H), 1,91 (ddd, *J* =
 14,7, 10,1, 4,3 Hz, 2H), 2,58 (s, 2H), 3,76 (dt, *J* = 11,8, 4,1 Hz, 2H), 4,02 (dt, *J* =
 11,8, 2,6 Hz, 2H), 6,94 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,98 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,33 (d, *J* =
 8,9 Hz, 2H), 7,53 (d, *J* = 8,8 Hz, 4H); FABMS (*M*⁺): 379,2. Anal. Beregnet for
 25 C₁₉H₁₉SO₄Cl: C, 60,23; H, 5,05. Funnet: C, 60,39; H, 5,01;
 2-[4-[4-(4-klorfenoksy)fenyltio]-tetrahydropyran-4-yl]-eddiksyre;
 2-[4-[4-(4-bromfenoksy)fenyltio]-tetrahydropyran-4-yl]-eddiksyre;
 2-[4-(4-fenoksyfenyltio)-tetrahydrotiopyran-1,1-dioksyd-4-yl]-eddiksyre;
trans-2-(4-metoksifyenyltio)-cyklopentankarboksylsyre; og
 30 2-(4-metoksifyenyltio)-cykloheksankarboksylsyre.

7M. Fremstilling av Ia, hvor R¹, R², R³, R⁴ og R⁵ varieres

Tilsvarende, eventuelt ved å erstatte 2,7-dioksa-spiro[3,5]nonan-1-on med andre forbindelser med formel (10) og følge fremgangsmåten i Eksempel 7D ovenfor og eventuelt ved å erstatte 4-(4-klorfenoksy)tiofenol med andre forbindelser med formel (5), ble følgende forbindelser med formel Ia fremstilt:

- 5 4-[4-(4-fluorfenoksy)fenyltiometyl]tetrahydropyran-4-karboksylsyre;
 4-[4-(4-bromfenoksy)fenyltiometyl]tetrahydropyran-4-karboksylsyre;
 3-(4-benzoylfenyltio)-2,2-dimetyl-propionsyre;
 3-[4-(4-klorfenoksy)fenyltio]-2,2-dimetyl-propionsyre;
 4-[(4-fenoksy)pyrid-4-yl]tiometyl]tetrahydropyran-4-karboksylsyre: ¹HNMR
 10 (OH ikke observert; CDCl₃) δ 1,65 (m_C, 2H), 2,16 (dm, J = 14,2 Hz, 2H), 3,20 (s, 2H), 3,57 (tm, J = 11,4 Hz, 2H), 3,84 (dm, J = 12,0 Hz, 2H), 6,87 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 7,00 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 8,43 (d, J = 6,0 Hz, 2H).

7N. Fremstilling av Ia, hvor R¹, R², R³, R⁴ og R⁵ varieres

- 15 Tilsvarende, ved å følge fremgangsmåten i Eksempel 7 ovenfor, ble andre forbindelser med formel Ia fremstilt.

EKSEMPEL 8

Fremstilling av forbindelser med Formel Iba

20

8A. Fremstilling av Iba hvor R¹ og R² sammen med karbonatomet som de er bundet til, er tetrahydropyran, R³ og R⁴ er hydrogen og R⁵ er 4-(4-klorfenoksy)fenyl

25

Oksalylchlorid (37,5 ml, 429,5 mmol) ble satt dråpevis i løpet av 10 minutter til en suspensjon av 4-[4-(4-klorfenoksy)fenyltiometyl]-tetrahydropyran-4-karboksylsyre (65,1 g, 171,8 mmol) og N,N-dimetylformamid katalysator (2 ml) i metylenklorid (1 liter) ved 0°C. Blandingen ble oppvarmet til romtemperatur over 1 time og den resulterende delvise oppslemning ble omrørt i ytterligere 20 timer og
 30 konsentrert under redusert trykk inntil den teoretiske masse av syrekloridet var oppnådd. Denne blandingen ble oppløst i metylenklorid (600 ml), avkjølt til 0°C og N,O-bis(trimetylsilyl)hydroksylamin (109,1 ml, 510,45 mmol) ble tilsatt dråpevis i løpet av 10 minutter. Blandingen ble umiddelbart oppvarmet til romtemperatur,

omrørt 3 timer og igjen avkjølt til 0°C. Vandig 2,4M saltsyre-oppløsning (400 ml, 960 mmol) ble satt til oppløsningen, hvilket forårsaket utfelling av hydroksaminsyre-produktet innen noen minutter etter tilsetningen.

Oppslemningen ble omrørt i ytterligere 30 minutter og filtrert. Filterkaken ble

5 vasket med vann (3 x 30 ml) og 50% dietyleter-heksaner (2 x 25 ml) og tørret ved

70°C, hvilket ga 4-[4-(4-klorfenoksy)fenyltiometyl]-tetrahydropyran-

4-(*N*-hydroksykarboksamid) (61,8 g, 92%). Smp. 146,6-148,0 °C; IR (KBr) 3426

(br), 1636 cm⁻¹; ¹HNMR (DMSO-d₆) δ 1,54 (ddd, *J* = 13,8, 10,2, 4,0 Hz, 2H),

2,00 (dm, *J* = 13,8 Hz, 2H), 3,16 (s, 2H), 3,39 (m, 2H), 3,66 (dt, *J* = 11,7, 3,8 Hz,

10 2H), 6,98 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,02 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,40 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H),

7,41 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 8,78 (s, 1H), 10,63 (s, 1H); ¹³CNMR (CDCl₃) δ 32,79 (t),

43,60 (s), 43,70 (t), 63,93 (t), 119,56 (d), 120,07 (d), 127,19 (s), 129,85 (d),

131,24 (d), 131,34 (s), 154,62 (s), 155,59 (s), 169,69 (s); FABHRMS Beregnet for

C₁₉H₂₁NSO₄Cl (M⁺ + H): 394,0880. Funnet: 378,0872. Anal. Beregnet for

15 C₁₉H₂₀NSO₄Cl: C, 57,94; H, 5,12; N, 3,56. Funnet: C, 57,98; H, 5,04; N, 3,68.

8B. Alternativ fremstilling av Iba hvor R¹ og R² sammen med karbonatomet som de er bundet til, er tetrahydropyran, R³ og R⁴ er hydrogen og R⁵ er 4-(4-klorfenoksy)fenyl

20

Oksalylchlorid (37,5 ml, 429,5 mmol) ble satt dråpevis i løpet av 10 minutter til en oppløsning av 4-[4-(4-klorfenoksy)fenyltiometyl]-tetrahydropyran-4-

karboksylsyre (65,1 g, 171,8 mmol) og *N,N*-dimetylformamid katalysator (2 ml) i

metylenklorid (1 liter) ved 0°C. Blandingen ble oppvarmet til romtemperatur i løpet

25 av 1 time og den resulterende partielle oppslemning ble omrørt i ytterligere 20

timer og konsentrert i *vakuum* inntil den teoretiske massen av syrekloridet var

oppnådd. En oppløsning av syreklorid-blandingen (650 mg, 1,68 mmol) i

metylenklorid (3,4 ml) ble satt dråpevis i løpet av 2 minutter til en oppløsning av

50% vandig hydroksylamin (556 mg) i 2:1 tetrahydrofuran/*tert*-butanol (5,1 ml).

30 Blandingen ble omrørt 1,5 timer og konsentrert inntil ca. 1 ml vandig oppløsning

var igjen. Oppslemningen ble filtrert, vasket med 1:1 dietyleter-heksaner (3 X 15

ml) og det faste stoffet tørret natten over ved 70°C i en vakuum-ovn, hvilket ga 4-

[4-(4-klorfenoksy)fenyltiometyl]-tetrahydropyran-4-(*N*-hydroksykarboksamid) (584 mg, 91%). Smp. 146,6-148,0 °C; IR (KBr) 3426 (br), 1636 cm⁻¹; ¹HNMR (DMSO-d₆) δ 1,54 (ddd, *J* = 13,8, 10,2, 4,0 Hz, 2H), 2,00 (dm, *J* = 13,8 Hz, 2H), 3,16 (s, 2H), 3,39 (m, 2H), 3,66 (dt, *J* = 11,7, 3,8 Hz, 2H), 6,98 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,02 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,40 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,41 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 8,78 (s, 1H), 10,63 (s, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 32,79 (t), 43,60 (s), 43,70 (t), 63,93 (t), 119,56 (d), 120,07 (d), 127,19 (s), 129,85 (d), 131,24 (d), 131,34 (s), 154,62 (s), 155,59 (s), 169,69 (s); FABHRMS Beregnet for C₁₉H₂₁NSO₄Cl (M⁺ + H): 394,0880. Funnet: 378,0872. Anal. Beregnet for C₁₉H₂₀NSO₄Cl: C, 57,94; H, 5,12; N, 3,56.

10 Funnet: C, 57,98; H, 5,04; N, 3,68.

8C. Fremstilling av Iba, hvor R¹, R², R³, R⁴ og R⁵ varieres

Tilsvarende, ved å erstatte 4-[4-(4-klorfenoksy)fenyl-tiometyl]-tetrahydropyran-4-karboksytsyre med andre forbindelser med formel Ia og følge fremgangsmåten i Eksempel 8A ovenfor, ble følgende forbindelser med formel Iba fremstilt:

4-[4-(4-fluorfenoksy)fenyltiometyl]tetrahydropyran-4-(*N*-hydroksykarboksamid): Smp. 146,2-146,5 °C; IR (KBr) 3431 (br), 1628 cm⁻¹; ¹HNMR (CDCl₃; NH og OH ikke observert) δ 1,35 (ddd, *J* = 13,8, 10,2, 4,0 Hz, 2H), 1,83 (dm, *J* = 13,8 Hz, 2H), 2,85 (s, 2H), 3,23 (m, 2H), 3,46 (dt, *J* = 11,9, 3,9 Hz, 2H), 6,58 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,57 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,65-6,78 (m, 4H), 7,06 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 32,99 (t), 44,27 (s), 45,49 (t), 64,63 (t), 116,28 (dd, *J*_{C-F} = 23,2 Hz), 118,64 (d), 120,49 (dd, *J*_{C-F} = 8,5 Hz), 130,41 (s), 132,49 (d), 152,46 (s), 156,49 (s), 160,29 (d, *J*_{C-F} = 241,9 Hz), 170,23 (s); FABMS (M⁺ + H): 378. Anal. Beregnet for C₁₉H₂₀NSO₄F: C, 60,46; H, 5,34; N, 3,71. Funnet: C, 60,08; H, 5,29; N, 3,65.

4-[4-(4-bromfenoksy)fenyltiometyl]tetrahydropyran-4-*N*-hydroksykarboksamid: Smp. 153,1-154,0 °C; IR (KBr) 3434 (br), 1634 cm⁻¹; ¹HNMR (CDCl₃; NH og OH ikke observert) δ 1,68 (ddd, *J* = 14,0, 10,0, 4,0 Hz, 2H), 2,13 (dm, *J* = 14,0 Hz, 2H), 3,15 (s, 2H), 3,55 (ddd, *J* = 12,0, 10,2, 2,5 Hz,

30

2H), 3,76 (dt, $J = 12,0$ Hz, 4,1 Hz, 2H), 6,87 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 6,90 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,37 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,43 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 33,01 (t), 44,32 (s), 45,40 (t), 64,65 (t), 115,95 (s), 119,50 (d), 120,53 (d), 130,67 (s), 132,76 (d), 132,80 (d), 155,92 (s), 156,16 (s), 170,60 (s); FABMS ($\text{M}^+ + \text{H}$): 438. Anal. Beregnet for $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{NSO}_4\text{Br}$: C, 52,06; H, 4,60; N, 3,20. Funnet: C, 51,84; H, 4,52; N, 3,54.

3-(4-benzoylfenyltio)-2,2-dimetyl-N-hydroksypropionamid;

3-[4-(4-klorfenoksy)fenyltio]-2,2-dimetyl-N-hydroksypropionamid: Smp.

114,7-115,3 °C; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,30 (s, 6H), 3,14 (s, 2H), 6,90 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,92 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,29 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,37 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H); FABHRMS Beregnet for $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{NSO}_3\text{Cl}$ ($\text{M}^+ + \text{H}$): 352,0772. Funnet: 352,0774. Anal. Beregnet for $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{NSO}_3\text{Cl}$: C, 58,03; H, 5,16; N, 3,98. Funnet: C, 57,85; H, 5,10; N, 4,12.

3,3-dimetyl-3-[(4-klorfenoksy)fenyltio]-N-hydroksypropionamid;

{4-[4-(4-benzo[b]tiofen-2-yl-fenoksy)fenyltio]-tetrahydropyran-4-yl}-N-hydroksyacetamid;

2-{4-[4-(fenylmetyl)fenyltio]-tetrahydropyran-4-yl}-N-hydroksyacetamid;

2-{4-[4-(4-klorfenoksy)fenyltio]-tetrahydropyran-4-yl}-N-hydroksyacetamid; og

2-{4-[4-(4-bromfenoksy)fenyltio]-tetrahydropyran-4-yl}-N-hydroksyacetamid.

8D. Fremstilling av Iba, hvor R^1 , R^2 , R^3 , R^4 og R^5 varieres

Tilsvarende, ved å erstatte 4-[4-(4-klorfenoksy)fenyltiometyl]-tetrahydropyran-4-karboksytsyre med andre forbindelser med formel Ia og følge fremgangsmåten i Eksempel 8A ovenfor, ble andre forbindelser med formel Iba fremstilt, for eksempel:

4-(4-fenoksyfenyltiometyl)tetrahydropyran-4-(N-hydroksykarboksamid);

4-[4-(4-fluorfenoksy)fenyltiometyl]tetrahydropyran-4-(N-hydroksykarboksamid);

4-[4-(4-klorfenoksy)fenyltiometyl]piperidin-4-(N-hydroksykarboksamid);

4-[4-(4-klorfenoksy)fenyltiometyl]-1-metylpiperidin-4-(N-hydroksykarboksamid);

4-[4-(4-klorfenoksy)fenyltiometyl]-1-(cyklopropylmetyl)piperidin-4-(*N*-hydroksykarboksamid);

4-[4-(4-klorfenoksy)fenyltiometyl]-1-acetylpiperidin-4-(*N*-hydroksykarboksamid);

5 4-[4-(4-klorfenoksy)fenyltiometyl]-1-(3-pyridyl)piperidin-4-(*N*-hydroksykarboksamid);

4-[4-(4-klorfenoksy)fenyltiometyl]-1-(3-pyridoyl)piperidin-4-(*N*-hydroksykarboksamid);

2-[4-(4-metoksyfenyltio)-*N*-CBZ-piperidin-4-yl]-*N*-hydroksyacetamid;

10 2-[4-(4-metoksyfenyltio)-piperidin-4-yl]-*N*-hydroksyacetamid;

2-benzyl-3-(3-metoksyfenyltio)-*N*-hydroksypropionamid;

2-benzyl-3-(4-metoksyfenyltio)-*N*-hydroksypropionamid;

3-benzyl-3-(4-metoksyfenyltio)-*N*-hydroksypropionamid;

2-{4-[4-(4-fluorfenoksy)fenyltio]-piperidin-4-yl}-*N*-hydroksyacetamid;

15 2-{4-[4-(4-fluorfenoksy)fenyltio]-*N*-CBZ-piperidin-4-yl}-*N*-hydroksyacetamid;

3-benzyl-3-[(4-fenyltiofenyl)tio]-*N*-hydroksypropionamid;

3-benzyl-3-(fenyltio)-*N*-hydroksypropionamid;

3-benzyl-3-(4-fenoksyfenyltio)-*N*-hydroksypropionamid;

3-benzyl-3-[(4-bifenyl)tio]-*N*-hydroksypropionamid;

20 3-benzyl-3-(2-naftyltio)-*N*-hydroksypropionamid;

3-benzyl-3-(4-metoksystyryl)fenyltio)-*N*-hydroksypropionamid;

3-cyklopentylmetyl-3-(4-metoksyfenyltio)-*N*-hydroksypropionamid;

3-cyklopentylmetyl-2-isopropyl-3-(4-metoksyfenyltio)-*N*-hydroksypropionamid;

25 3-etyl-2-metyl-3-(4-metoksyfenyltio)-*N*-hydroksypropionamid;

3,3-dimetyl-(4-metoksyfenyltio)-*N*-hydroksypropionamid;

2-[1-(4-metoksyfenyltio)-cyklopent-1-yl]-*N*-hydroksyacetamid;

2-[4-(4-metoksyfenyltio)-cykloheksanon-4-yl]-*N*-hydroksyacetamid etylenketal;

30 2-[1-(4-metoksyfenyltio)-(4-metylcykloheks-1-yl)-*N*-hydroksyacetamid;

2-[1-(4-fenoksyfenyltio)-cykloheks-1-yl]-*N*-hydroksyacetamid;

2-[4-(4-fenoksyfenyltio)-tetrahydropyran-4-yl]-*N*-hydroksyacetamid;

2-{4-[4-(4-fluorfenoksy)fenyltio]-tetrahydropyran-4-yl}-*N*-hydroksyacetamid;

2-[4-(4-fenoksyfenyltio)-tetrahydrotiopyran-1,1-dioksyd-4-yl]-
N-hydroksyacetamid;
trans-2-(4-metoksyfenyltio)-cyklopentankarboksylsyre; og
 2-(4-metoksyfenyltio)-cykloheksankarboksylsyre.

5

EKSEMPEL 9

Fremstilling av forbindelser med Formel Ib

9A. Fremstilling av Ib hvor R¹ og R² er hydrogen, R³ og R⁴ sammen med
 10 karbonatomet som de er bundet til, er cyklopentyl og R⁵ er 4-fenoksyfenyl

2-[1-(4-fenoksyfenyltio)-cyklopent-1-yl]-eddiksyren oppnådd i Eksempel 5 ble
 oppløst i metylenklorid (8 ml) og behandlet med 4-dimetylaminopyridin (180 mg),
O-(*tert*-butyl)hydroksylaminhydroklorid (360 mg), trietylamin (540 µl), pyridin (400
 15 µl) og 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimidhydroklorid (750 mg). Etter
 omrøring natten over ble reaksjonsblandingen fordelt mellom etylacetat og vann,
 det organiske laget ble fraskilt og oppløsningsmidlet ble fjernet under redusert
 trykk. Preparativ TLC av residuet og eluering med 2:1 heksan/etylacetat ga *N*-
 (*tert*-butoksy)-2-[1-(4-fenoksyfenyltio)-cyklopent-1-yl]-acetamid (270 mg) som et
 20 hvitt skum, som kan anvendes i neste reaksjon uten ytterligere rensning.

9B. Fremstilling av Ib hvor R¹ og R² er hydrogen, R³ og R⁴ sammen med
karbonatomet som de er bundet til er tetrahydropyran og R⁵ er 4-fenoksyfenyl

25 *O*-(*tert*-Butyl)hydroksylaminhydroklorid (9,57 g), 4-metylморфолін (15,64 ml),
 hydroksybenzotriazol (6,87 g) og 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-
 etylkarbodiimidhydroklorid (19,5 g) ble satt til en oppløsning av 2-[4-(4-
 fenoksyfenyltio)-tetrahydropyran-4-yl]-eddiksyre (17,5 g) i metylenklorid (200 ml).
 Etter omrøring i 3 timer ved romtemperatur, ble 0,5 M saltsyre (200 ml) satt til
 30 blandingen og blandingen ekstrahert med metylenklorid. Oppløsningsmidlet ble
 fjernet fra de samlede ekstrakter under redusert trykk. Silikagel-kromatografi av
 residuet og eluering med 35%-80% etylacetat/heksan ga *N-tert*-butoksy-2-[4-(4-

fenoksyfenyltio)-tetrahydropyran-4-yl]-acetamid (15,3 g) som en olje, som kan anvendes i den neste reaksjon uten ytterligere rensning.

9C. Fremstilling av Ib hvor R³ og R⁴ er hydrogen, R¹ og R² sammen med

5 karbonatomet som de er bundet til, er N-BOC-piperidin og R⁵ er 4-(4-
klorfenoksy)fenyl

4-Metylmorfolin (2,60 ml, 23,68 mmol) ble dråpevis satt til en oppløsning av
2-{4-[4-(4-klorfenoksy)fenyltiometyl]-N-BOC-piperidin-4-yl}-karboksylsyren
10 oppnådd i Eksempel 6 (2,83 g, 5,92 mmol),
O-(*tert*-butyl)hydroksylaminhydroklorid (2,23 g, 17,76 mmol) og
1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimidhydroklorid (2,27 g, 11,84 mmol) i
vannfri metylenklorid (25 ml) avkjølt til 0°C. Etter at den resulterende blanding fikk
oppvarmes til romtemperatur i løpet av 1 time og var omrørt i ytterligere 12 timer,
15 ble blandingen fordelt mellom dietyleter/1 N vandig saltsyre (300 ml). Det sure
laget ble tilbakeekstrahert ved anvendelse av dietyleter (2 x 100 ml) og de
samlede ekstraktene ble tørret over magnesiumsulfat og konsentrert.
Kromatografi over silikagel og eluering med 25% etylacetat/heksaner, ga
N-(*tert*-butoksy)-2-{4-[4-(4-klorfenoksy)fenyltiometyl]-N-BOC-piperidin-4-yl}-
20 karboksamid (2,88 g, 89%). ¹HNMR (CDCl₃) δ 1,31 (s, 9H), 1,45 (s, 9H), 1,58
(m_C, 2H), 2,10 (br d, J = 14,2 Hz, 2H), 3,13 (s, 2H), 3,19 (m_C, 2H), 3,73 (m_C, 2H),
6,93 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,95 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,38 (d,
J = 8,7 Hz, 2H), 8,15 (br s, 1H).

25 9D. Fremstilling av Ib, hvor R¹, R², R³, R⁴ og R⁵ varieres

Tilsvarende, ved å følge fremgangsmåten i Eksempel 9A ovenfor, men
erstatte 2-[1-(4-fenoksyfenyltio)-cyklopent-1-yl]-eddiksyre med andre forbindelser
med formel Ia, ble følgende forbindelser med formel Ib fremstilt:

30 N-*tert*-butoksy-2-[4-(4-fenoksyfenyltio)-N-CBZ-piperidin-4-yl]-acetamid;
N-*tert*-butoksy-2-[4-(4-metoksyfenyltio)-N-CBZ-piperidin-4-yl]-acetamid;
N-*tert*-butoksy-2-[4-[4-(4-fluorfenoksy)fenyltio]-N-CBZ-piperidin-4-yl]-
acetamid;

- N-tert-butoksy-2-[4-[4-(4-fluorfenoksy)fenyltio]-piperidin-4-yl]-acetamid;*
N-tert-butoksy-2-[4-(4-fenoksyfenyltio)-piperidin-4-yl]-acetamid;
N-tert-butoksy-2-[4-(3-metoksyfenyltio)-piperidin-4-yl]-acetamid;
N-tert-butoksy-2-[4-(4-metoksyfenyltio)-piperidin-4-yl]-acetamid;
 5 *N-tert-butoksy-2-benzyl-3-(fenyltio)-propionamid;*
N-tert-butoksy-3-benzyl-3-(fenyltio)-propionamid;
N-tert-butoksy-3-benzyl-3-(4-metoksyfenyltio)-propionamid;
N-tert-butoksy-3-benzyl-3-[(4-fenyltiofenyl)tio]-propionamid;
N-tert-butoksy-3-benzyl-3-(4-fenoksyfenyltio)-propionamid;
 10 *N-tert-butoksy-3-benzyl-3-[(4-bifenyl)tio]-propionamid;*
N-tert-butoksy-3-benzyl-3-(2-naftyltio)-propionamid;
N-tert-butoksy-3-benzyl-3-(4-metoksystyryl)fenyltio)-propionamid;
N-tert-butoksy-3-cyklopentylmetyl-3-(4-metoksyfenyltio)-propionamid;
N-tert-butoksy-3-cyklopentylmetyl-2-isopropyl-3-(4-metoksyfenyltio)-
 15 *propionamid;*
N-tert-butoksy-3-etyl-2-metyl-3-(4-metoksyfenyltio)-propionamid;
N-tert-butoksy-3,3-dimetyl-(4-metoksyfenyltio)-propionamid;
N-tert-butoksy-2-[1-(4-metoksyfenyltio)-cyklopent-1-yl]-acetamid;
N-tert-butoksy-2-[1-(4-metoksyfenyltio)-(4-metylcykloheks-1-yl)-acetamid;
 20 *N-tert-butoksy-2-[4-(4-fenoksyfenyltio)-cykloheksanon-4-yl]-acetamid-*
etylenketal;
N-tert-butoksy-2-[1-(4-fenoksyfenyltio)-cykloheks-1-yl]-acetamid;
N-tert-butoksy-2-[4-(4-metoksyfenyltio)-N-CBZ-piperidin-4-yl]-acetamid;
N-tert-butoksy-2-[4-(4-metoksyfenyltio)-piperidin-4-yl]-acetamid.
 25 *N-tert-butoksy-2-[4-[4-(4-fluorfenoksy)fenyltio]-tetrahydropyran-4-yl]-*
acetamid;
N-tert-butoksy-2-[4-[4-(4-klorfenoksy)fenyltio]-tetrahydropyran-4-yl]-
acetamid;
N-tert-butoksy-2-[4-(4-fenoksyfenyltio)-tetrahydrotiopyran-1,1-dioksyd-4-yl]-
 30 *acetamid;*
N-tert-butoksy-4-[4-(4-pyridyloksy)fenyltiometyl]-tetrahydropyran-
karboksamid: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1,31 (s, 9H), 1,70 (m_c , 2H), 2,14 (dm, $J = 11,8$

Hz, 2H), 3,21 (s, 2H), 3,63 (m_C, 2H), 3,82 (m_C, 2H), 6,84 (d, $J=6,4$ Hz, 2H), 7,03 (d, $J=8,6$ Hz, 2H), 7,44 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 8,20 (s, 1H), 8,48 (d, $J=5,8$ Hz, 2H).

N-tert-butoksy-4-[4-(5-klor-2-pyridyloksy)fenyltiometyl]-tetrahydropyran-

karboksamid: Smp. 100,5-102,7 °C; IR (KBr) 3438 (br), 1657 cm⁻¹; ¹HNMR

(DMSO-d₆) 1,19 (s, 9H), 1,57 (ddd, $J=13,5, 10,1, 4,0$ Hz, 2H), 2,05 (dm, $J=13,5$ Hz, 2H), 3,34 (s, 2H), 3,42 (m_C, 2H), 3,65 (dm, $J=11,6$ Hz, 2H), 7,09 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 7,10 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 7,41 (d, $J=8,7$ Hz, 2H), 7,95 (dd, $J=8,8, 2,7$ Hz, 1H), 8,19 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 10,37 (s, 1H); ¹³CNMR (DMSO-d₆) δ 26,66 (q), 33,03 (t), 43,20 (t), 44,25 (s), 64,10 (t), 80,78 (s), 113,00 (d), 121,88 (d), 124,88 (s), 130,43 (d), 132,67 (s), 139,93 (d), 145,51 (d), 151,89 (s), 161,58 (s), 171,64 (s); FABHRMS Beregnet for C₂₂H₂₈N₂SO₄Cl (M⁺ + H): 451,1458. Funnet: 451,1461. Anal. Beregnet for C₂₂H₂₇N₂SO₄Cl: C, 58,59; H, 6,03; N, 6,21.

Funnet: C, 58,70; H, 6,05; N, 6,43.

N-tert-butoksy-3-[4-(5-klor-2-pyridyloksy)fenyltio]-2,2-dimetyl-

N-hydroksypropionamid: Smp. 90,8-91,9 °C; IR (KBr) 3438 (br), 1651 cm⁻¹; ¹HNMR (DMSO-d₆) δ 1,18 (s, 9H), 1,21 (s, 6H), 3,20 (s, 2H), 7,08 (m_C, 3H), 7,40 (d, $J=8,7$ Hz, 2H), 7,93 (dd, $J=8,7, 2,7$ Hz, 1H), 8,17 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 10,17 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 24,67 (q), 26,48 (q), 42,54 (s), 44,31 (t), 80,62 (s), 112,95 (d), 121,79 (d), 125,28 (s), 130,32 (d), 133,31 (s), 139,86 (d), 145,48 (d), 151,77 (s), 161,58 (s), 173,77 (s); FABHRMS Beregnet for C₂₀H₂₆N₂SO₃Cl (M⁺ + H): 409,1353. Funnet: 409,1354. Anal. Beregnet for C₂₀H₂₅N₂SO₃Cl: C, 58,74; H, 6,16; N, 6,85. Funnet: C, 58,91; H, 6,13; N, 7,07.

N-tert-butoksy-2-(4-metoksyfenylmercapto)-cykloheksankarboksamid; og

N-tert-butoksy-trans-2-(4-metoksyfenylmercapto)-cyklopentankarboksamid.

9E. Fremstilling av Ib, hvor R², R³, R⁴ og R⁵ varieres

Tilsvarende, ved å følge fremgangsmåten i Eksempel 9A ovenfor, men erstatte 2-[1-(4-fenoksyfenyltio)-cyklopent-1-yl]-eddiksyre med andre forbindelser med formel Ia, ble andre forbindelser med formel Ib fremstilt.

EKSEMPEL 10Fremstilling av forbindelser med Formel Id

10A. Fremstilling av Id hvor n er 0, R¹ og R² er hydrogen, R³ og R⁴ sammen

5 med karbonatomet som de er bundet til er cyklopentyl og R⁵ er 4-fenoksyfenyl

N-tert-butoksy-2-[1-(4-fenoksyfenyltio)-cyklopent-1-yl]-acetamid ble oppløst i trifluoreddiksyre (6 ml) og fikk stå i 24 timer. Syren ble avdampet under redusert trykk og produktet renses ved preparativ TLC, under eluering med 6,5%
10 metanol/metylenklorid, hvilket ga *N*-hydroksy-2-[1-(4-fenoksyfenyltio)-cyklopent-1-yl]-acetamid (100 mg).

10B. Fremstilling av Id hvor n er 0, hvor R¹, R², R³, R⁴ og R⁵ varieres

Tilsvarende, ved å følge fremgangsmåten i Eksempel 10A ovenfor, men
15 erstatte *N*-tert-butoksy-2-[1-(4-fenoksyfenyltio)-cyklopent-1-yl]-acetamid med andre forbindelser med formel Ib, ble følgende forbindelser med formel Id hvor n er 0 fremstilt:

N-hydroksy-2-[4-(4-fenoksyfenyltio)-*N*-CBZ-piperidin-4-yl]-acetamid;
N-hydroksy-2-[4-(4-metoksyfenyltio)-*N*-CBZ-piperidin-4-yl]-acetamid;
 20 2-[4-[4-(4-fluorfenoksy)fenyltio]-*N*-CBZ-piperidin-4-yl]-*N*-hydroksy-acetamid;
 2-[4-[4-(4-fluorfenoksy)fenyltio]-piperidin-4-yl]-*N*-hydroksy-acetamid;
 3-benzyl-*N*-hydroksy-3-(3-metoksyfenyltio)-propionamid;
N-hydroksy-2-[4-(4-fenoksyfenyltio)-piperidin-4-yl]-acetamid;
N-hydroksy-2-[4-(4-metoksyfenyltio)-piperidin-4-yl]-acetamid;
 25 2-benzyl-*N*-hydroksy-3-(fenyltio)-propionamid;
 3-benzyl-*N*-hydroksy-3-(fenyltio)-propionamid;
 3-benzyl-*N*-hydroksy-3-(4-metoksyfenyltio)-propionamid;
 3-benzyl-*N*-hydroksy-3-[(4-fenyltiofenyl)tio]-propionamid;
 3-benzyl-*N*-hydroksy-3-(4-fenoksyfenyltio)-propionamid;
 30 3-benzyl-*N*-hydroksy-3-[(4-bifenyl)tio]-propionamid;
 3-benzyl-*N*-hydroksy-3-(2-naftyltio)-propionamid;
 3-benzyl-*N*-hydroksy-3-(4-metoksystyrylfenyltio)-propionamid;
 3-cyklopentylmetyl-*N*-hydroksy-3-(4-metoksyfenyltio)-propionamid;

3-cyklopentylmetyl-*N*-hydroksy-2-isopropyl-3-(4-metoksyfenyltio)-
propionamid;

3-etyl-*N*-hydroksy-2-metyl-3-(4-metoksyfenyltio)-propionamid;

3,3-dimetyl-*N*-hydroksy-(4-metoksyfenyltio)-propionamid;

5 *N*-hydroksy-2-[1-(4-metoksyfenyltio)-cyklopent-1-yl]-acetamid;

N-hydroksy-2-[1-(4-metoksyfenyltio)-(4-metylcykloheks-1-yl)]-acetamid;

N-hydroksy-2-[1-(4-fenoksyfenyltio)-cykloheks-1-yl]-acetamid;

N-hydroksy-2-[4-(4-metoksyfenyltio)-*N*-CBZ-piperidin-4-yl)]-acetamid;

N-hydroksy-2-[4-(4-metoksyfenyltio)-piperidin-4-yl)]-acetamid;

10 *N*-hydroksy-2-[4-(4-fenoksyfenyltio)-tetrahydropyran-4-yl]-acetamid;

2-{4-[4-(4-klorfenoksy)-fenyltio]-tetrahydropyran-4-yl}-*N*-hydroksy-acetamid;

2-{4-[4-(4-fluorfenoksy)fenyltio]-tetrahydropyran-4-yl}-*N*-hydroksy-acetamid,

sm.p. 50-55°C; og

N-hydroksy-2-[4-(4-fenoksyfenyltio)-tetrahydrotiopyran-1,1-dioksyd-4-yl]-

15 acetamid.

10C. Fremstilling av 1d hvor n er 0, og R¹, R², R³, R⁴ og R⁵ varieres

20 Tilsvarende, ved å følge fremgangsmåten i Eksempel 10A ovenfor, men
erstatte *N*-tert-butoksy-2-[1-(4-fenoksyfenyltio)-cyklopent-1-yl]-acetamid med
andre forbindelser med formel 1b, ble andre forbindelser med formel 1d hvor n er 0
fremstilt.

EKSEMPEL 11Fremstilling av forbindelser med Formel Id

11A. Fremstilling av Id hvor n er 1, R¹ og R² er hydrogen, R³ og R⁴ sammen
 5 med karbonatomet som de er bundet til er cyklopentyl og R⁵ er 4-fenoksyfenyl

En oppløsning av *N*-hydroksy-2-[1-(4-fenoksyfenylytio)-cyklopent-1-yl]-
 acetamid (45 mg) i aceton (4 ml) ble behandlet med natrium-perjodat (260 mg) i
 vann (2 ml). I løpet av 24 timer, ble ytterligere to porsjoner av natrium-perjodat
 10 (260 mg) tilsatt. Etter at utgangsmaterialet var fullstendig forsvunnet, ble
 oppløsningen fortynnet med metylenklorid, filtrert, tørret og oppløsningsmidlet
 inndampet under redusert trykk. Preparativ TLC på silikagel og eluering med
 10% metanol/metylenklorid ga *N*-hydroksy-2-[1-(4-fenoksyfenylsulfinyl)-cyklopent-
 1-yl]-acetamid (15 mg), ¹H NMR (CDCl₃) 7,64 (d,2H), 7,44 (t,2H), 7,30-7,05
 15 (m,5H), 2,97 (d,1H), 2,53 (d,1H), 2,15-1,65 (m,8H).

11B. Fremstilling av Id hvor n er 1, R¹ og R² er hydrogen, R³ og R⁴ sammen
 med karbonatomet som de er bundet til er tetrahydropyran-4-yl og R⁵ er 4-(4-
 20 fluorfenoksy)fenyl

2-{4-[4-(4-Fluorfenoksy)fenylytio]-tetrahydropyran-4-yl}-*N*-hydroksyacetamid
 (500 mg) ble oppløst i metanol (25 ml). OXONE (400 mg) i vann (5 ml) ble tilsatt.
 Etter omrøring i 30 minutter, ble blandingen fordelt mellom metylenklorid og vann.
 Preparativ TLC på silikagel og eluering med 10% metanol/metylenklorid ga 2-{4-
 25 [4-(4-fluorfenoksy)fenylsulfinyl]-tetrahydropyran-4-yl}-*N*-hydroksyacetamid (402
 mg, sm.p. 120°C).

11C. Fremstilling av Id hvor n er 1, R¹, R², R³, R⁴ og R⁵ varieres

30 Tilsvarende, ved å følge fremgangsmåten i Eksempel 11A eller 11B ovenfor,
 men erstatte *N*-hydroksy-2-[1-(4-fenoksyfenylytio)-cyklopent-1-yl]-acetamid med
 andre forbindelser med formel Id hvor n er 0, ble andre forbindelser med formel Id
 hvor n er 1 fremstilt, for eksempel;

N-hydroksy-2-[4-(4-fenoksyfenylsulfinyl)-*N*-CBZ-piperidin-4-yl]]-acetamid;
N-hydroksy-2-[4-(4-fenoksyfenylsulfinyl)-piperidin-4-yl]]-acetamid;
N-hydroksy-2-[4-(4-metoksyfenylsulfinyl)-*N*-CBZ-piperidin-4-yl]]-acetamid;
 2-[4-[4-(4-fluorfenoksy)fenylsulfinyl]-piperidin-4-yl]-*N*-hydroksyacetamid;

5 *N*-hydroksy-2-[4-(4-metoksyfenylsulfinyl)-piperidin-4-yl]]-acetamid;

2-benzyl-*N*-hydroksy-3-(4-metoksyfenylsulfinyl)-propionamid;

3-benzyl-*N*-hydroksy-3-(3-metoksyfenylsulfinyl)-propionamid;

3-benzyl-*N*-hydroksy-3-(4-metoksyfenylsulfinyl)-propionamid;

3-benzyl-*N*-hydroksy-3-[(4-fenyltiofenyl)sulfinyl]-propionamid;

10 3-benzyl-*N*-hydroksy-3-(4-fenoksyfenylsulfinyl)-propionamid;

3-benzyl-*N*-hydroksy-3-[(4-bifenyl)sulfinyl]-propionamid;

3-benzyl-*N*-hydroksy-3-(2-naftylsulfinyl)-propionamid;

3-benzyl-*N*-hydroksy-3-(4-metoksystyrylphenylsulfinyl)-propionamid;

3-cyklopentylmetyl-*N*-hydroksy-3-(4-metoksyfenylsulfinyl)-propionamid;

15 3-cyklopentylmetyl-*N*-hydroksy-2-isopropyl-3-(4-metoksyfenylsulfinyl)-
 propionamid;

3-etyl-*N*-hydroksy-2-metyl-3-(4-metoksyfenylsulfinyl)-propionamid;

3,3-dimetyl-*N*-hydroksy-(4-metoksyfenylsulfinyl)-propionamid;

N-hydroksy-2-[1-(4-metoksyfenylsulfinyl)-cyklopent-1-yl]-acetamid;

20 *N*-hydroksy-2-[1-(4-metoksyfenylsulfinyl)-(4-metylcykloheks-1-yl)]-acetamid;

N-hydroksy-2-[1-(4-fenoksyfenylsulfinyl)-cykloheks-1-yl]-acetamid;

N-hydroksy-2-[4-(4-metoksyfenylsulfinyl)-*N*-CBZ-piperidin-4-yl]]-acetamid; og

N-hydroksy-2-[4-(4-metoksyfenylsulfinyl)-piperidin-4-yl]]-acetamid.

N-hydroksy-2-[4-(4-fenoksyfenylsulfinyl)-tetrahydropyran-4-yl]-acetamid;

25 4-[4-(4-klorfenoksy)fenylsulfinylmetyl]-tetrahydropyran-

4-(*N*-hydroksykarboksamid): Smp. 141,3-142,1 °C; IR (KBr) 3436 (br), 1649 cm⁻¹;

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,67 (dm, *J* = 13,9 Hz, 1H), 1,79 (dm, *J* = 13,9 Hz, 1H),

1,97 (dm, *J* = 13,9 Hz, 1H), 2,24 (dm, *J* = 13,9 Hz, 1H), 2,97 (d, *J* = 13,7 Hz, 1H),

3,07 (d, *J* = 13,7 Hz, 1H), 3,33-3,54 (m_C, 2H), 3,69 (m_C, 2H), 7,12 (d, *J* = 8,9 Hz,

30 2H), 7,21 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,48 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,66 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H),

8,87 (br s, 1H), 10,76 (s, 1H), ¹³CNMR (DMSO-d₆) -32,43 (t), 33,71 (t), 42,69

(s), 63,65 (t), 67,12 (t), 118,90 (d), 121,07 (d), 126,11 (d), 128,19 (s), 130,07 (d),

139,51 (s), 154,62 (s), 158,72 (s), 169,68 (s); FABHRMS Beregnet for

$C_{19}H_{21}NSO_5Cl$ ($M^+ + H$): 410,0829 Funnet: 426,0825. Anal. Beregnet for $C_{19}H_{20}NSO_5Cl$: C, 55,68; H, 4,92; N, 3,42. Funnet: C, 55,70; H, 4,93; N, 3,64.

2-[4-(4-(4-klorfenoksy)-fenylsulfinyl)-tetrahydropyran-4-yl]-

N-hydroksyacetamid; og

- 5 *N*-hydroksy-2-[4-(4-fenoksyfenylsulfinyl)-tetrahydrotiopyran-1,1-dioksyd-4-yl]-acetamid.

EKSEMPEL 12

Fremstilling av forbindelser med Formel Id

10

12A. Fremstilling av Id hvor n er 2, R^1 og R^2 er hydrogen, R^3 og R^4 sammen med karbonatomet som de er bundet til, er cyklopentyl og R^5 er 4-fenoksyfenyl

15

En oppløsning av *N*-hydroksy-2-[1-(4-fenoksyfenyltio)-cyklopent-1-yl]-acetamid (45 mg) i metanol (4 ml) ble behandlet med en oppløsning av OXONE (260 mg) i vann (2 ml). Blandingen ble omrørt i 1 time, og deretter fordelt mellom metylenklorid og vann. Det organiske laget ble fraskilt og oppløsningsmidlet fjernet under redusert trykk. Preparativ TLC på silikagel og eluering med 10% metanol/metylenklorid ga *N*-hydroksy-2-[1-(4-fenoksyfenylsulfonyl)-cyklopent-1-yl]-acetamid (20 mg), $m/e = 393$ (MNH_4^+ , CIMS).

20

12B. Fremstilling av Id hvor n er 2, R^1 og R^2 sammen med karbonatomet som de er bundet til, er tetrahydropyran, R^3 og R^4 er hydrogen og R^5 er 4-(4-klorfenoksy)fenyl

25

Til en mekanisk omrørt suspensjon av 4-[4-(4-klorfenoksy)-fenyltiometyl]-tetrahydropyran-4-(*N*-hydroksykarboksamid) (59,8 g, 151,8 mmol) i 20% tetrahydrofuran-metanol (1570 ml) avkjølt til 5°C ble satt dråpevis en oppløsning av OXONE (152 g, 247 mmol) i vann (1 liter), mens det ble opprettholdt en indre temperatur på 15-20°C. Blandingen ble omrørt i 5,5 timer og blandingen deretter fordelt mellom 30% etylacetat/vann (3 liter). Det vandig laget ble vasket med etylacetat (2 x 300 ml), og de samlede etylacetatlag ble tørret over

30

magnesiumsulfat, konsentrert under redusert trykk og residuet krystallisert fra en minst mulig mengde av metylenklorid/heksaner, hvilket ga analytisk rent 4-[4-(4-klorfenoksy)-fenylsulfonylmetyl]-tetrahydropyran-4-(*N*-hydroksykarboksamid) som et hvitt pulver (54,2 g, 84%). Smp. 147,7-148,9 °C; IR (KBr) 3429 (br), 1636 cm⁻¹;

- 5 ¹HNMR (DMSO-d₆) δ 1,70 (dm, *J* = 13,9, 2H), 1,96 (dm, *J* = 13,9 Hz, 2H), 3,38-3,48 (m, 2H), 3,58-3,68 (m, 2H), 3,58-3,68 (m, 2H), 3,66 (s, 2H), 7,19 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,19 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,52 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,85 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 8,68 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 10,54 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), ¹³CNMR (DMSO-d₆) δ 32,83 (t), 41,70 (s), 61,02 (t), 63,19 (t), 118,01 (d), 121,71 (d), 128,73 (s), 130,08
10 (d), 130,19 (d), 135,20 (s), 153,83 (s), 160,86 (s), 168,96 (s); FABHRMS
Beregnet for C₁₉H₂₀NSO₆Cl: 426,0778. Funnet: 426,0774. Anal. Beregnet for C₁₉H₂₀NSO₆Cl: C, 53,59; H, 4,73; N, 3,29. Funnet: C, 53,58; H, 4,70; N, 3,40.

- 12C. Fremstilling av 1d hvor n er 2, R¹ og R² sammen med karbonatomet som de
15 er bundet til, er tetrahydropyran, R³ er hydrogen, R⁴ er benzyl og R⁵ er 4-(4-
klorfenoksy)fenyl

- Til en oppløsning av 3-benzyl-4-[4-(4-klorfenoksy)-fenylsulfonylmetyl]-tetrahydropyran-4-karboksytsyre (316 mg, 0,63 mmol) og *N,N*-dimetylformamid-katalysator (10 µl) i metylenklorid (6 ml) ved 0°C ble satt oksalyklorid (200 µl, 2,20 mmol) dråpevis i løpet av 10 minutter. Blandingen ble oppvarmet til romtemperatur i løpet av 1 time, og den partielle oppslemningen ble omrørt i ytterligere 8 timer og konsentrert i *vakuum* inntil den teoretiske massen av syrekloridet var oppnådd. Denne blandingen ble oppløst i metylenklorid (8 ml),
20 avkjølt til 0°C og en ren oppløsning av *N,O*-bis(trimetylsilyl)hydroksylamin (0,56 g, 3,15 mmol) ble tilsatt dråpevis over 5 minutter. Blandingen ble umiddelbart oppvarmet til romtemperatur, omrørt i 48 timer og igjen avkjølt til 0°C. Til denne oppløsningen ble satt vandig 1M saltsyre (5 ml, 150 mmol), og oppløsningen ble omrørt i ytterligere 30 minutter, fordelt mellom etylacetat (150 ml) og
25 saltoppløsning (50 ml). Det organiske laget ble tørret over magnesiumsulfat, konsentrert i *vakuum*, og kromatografert over silikagel, under eluering med 4% metanol/metylenklorid), hvilket ga 280 mg (86%) 3-benzyl-

4-[4-(4-klorfenoksy)fenylsulfonylmetyl]-tetrahydropyran-4-(*N*-hydroksykarbamid)-
 hydroksaminsyre. Smp. 108-113°C; IR (KBr) 3422 (br), 1653 cm⁻¹; ¹HNMR
 (CDCl₃) δ 1,76-1,86 (m, 1H), 2,08-2,27 (m, 2H), 2,34 (dm, *J* = 13,8 Hz, 1H), 2,91
 (dd, *J* = 16,5, 7,2 Hz, 1H), 3,17 (dd, *J* = 16,4, 4,0 Hz, 1H), 3,19-3,23 (tm, *J* = 9,0
 5 Hz, 1H), 3,43 (td, *J* = 11,9, 2,4 Hz, 2H), 6,65-6,72 (m, 2H), 6,76 (d, *J* = 8,9 Hz,
 2H), 6,88 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,98-7,04 (m, 3H), 7,30 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,49 (d,
J = 8,8 Hz, 2H); ¹³CNMR (CDCl₃) δ 31,76 (t), 34,23 (t), 47,30 (s), 64,07 (t), 64,66
 (t), 72,68 (d), 117,50 (d), 121,64 (d), 126,47 (d), 127,96 (d), 128,53 (d), 130,31
 (d), 130,69 (d), 132,91 (s), 137,83 (s), 153,34 (s), 162,12 (s), 171,30 (s); FABMS
 10 (M⁺ + H): 516; Anal. Beregnet for C₂₆H₂₆NSO₆Cl: C, 60,52; H, 5,08; N, 2,71.
 Funnet: C, 60,45; H, 5,10; N, 2,55.

12D. Fremstilling av 1d hvor n er 2, og R¹, R², R³, R⁴ og R⁵ varieres

15 Tilsvarende, ved å følge fremgangsmåten i Eksempel 12C ovenfor, men
 erstatte 4-[4-(4-klorfenoksy)fenyltiometyl]-tetrahydropyran-
 4-(*N*-hydroksykarboksamid) med andre forbindelser med formel Iba, ble følgende
 forbindelser med formel 1d hvor n er 2 fremstilt:

4-[4-(4-fluorfenoksy)fenylsulfonylmetyl]tetrahydropyran-
 20 4-(*N*-hydroksykarboksamid): Smp. 153,1-153,9 °C; IR (KBr) 3434 (br), 1636 cm⁻¹;
¹HNMR (CDCl₃) δ 1,87 (ddd, *J* = 13,6, 8,8, 4,0 Hz, 2H), 2,22 (dm, *J* = 13,6 Hz,
 2H), 3,52-3,78 (m, 4H), 7,00-7,16 (m, 6H), 7,84 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H); ¹³CNMR
 (CDCl₃) δ 33,12 (t), 42,19 (s), 62,52 (t), 63,96 (t), 116,88 (dd, *J*_{C-F} = 21,3 Hz),
 117,30 (d), 121,97 (dd, *J*_{C-F} = 8,4 Hz), 130,18 (s), 134,21 (d), 150,66 (d, *J*_{C-F} =
 25 2,6 Hz), 159,73 (d, *J*_{C-F} = 243,8 Hz), 162,61 (s), 169,73 (s); FABMS (M⁺ + H):
 410. Anal. Beregnet for C₁₉H₂₀NSO₆F: C, 55,74; H, 4,92; N, 3,42. Funnet: C,
 55,45; H, 4,91; N, 3,38.

4-[4-(4-bromfenoksy)fenylsulfonylmetyl]tetrahydropyran-
 4-(*N*-hydroksykarboksamid): Smp. 150,1-151,0 °C; IR (KBr) 3432 (br), 1636 cm⁻¹;
 30 ¹HNMR (CDCl₃; NH og OH ikke observert) δ 1,87 (ddd, *J* = 13,6, 8,7, 3,9 Hz,
 2H), 2,12 (dm, *J* = 13,6 Hz, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,62-3,80 (m, 4H), 6,97 (d, *J* = 8,8

Hz, 2H), 7,06 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,52 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,85 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 33,10 (t), 42,16 (s), 62,49 (t), 63,93 (t), 117,66 (s), 117,83 (d), 121,93 (d), 130,20 (d), 133,17 (d), 134,61 (s), 154,13 (s), 161,79 (s), 169,53 (s); FABHRMS Beregnet for $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{NSO}_6\text{Br}$ ($\text{M}^+ + \text{H}$): 470,0273.

- 5 Funnet: 470,0268. Anal. Beregnet for $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{NSO}_6\text{Br}$: C, 48,51; H, 4,28; N, 2,98. Funnet: C, 48,29; H, 4,02; N, 2,94.

3-(4-benzoylfenylsulfonyl)-2,2-dimetyl-N-hydroksypropionamid;

3-[4-(4-klorfenoksy)fenylsulfonyl]-2,2-dimetyl-N-hydroksypropionamid: Smp.

- 154,9-156,1 °C; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,45 (s, 6H), 3,48 (s, 2H), 7,02 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,04 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,38 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,85 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H); FABMS ($\text{M}^+ + \text{H}$): 384,0. Anal. Beregnet for $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{NSO}_5\text{Cl}$: C, 53,19; H, 4,73; N, 3,65. Funnet: C, 52,98; H, 4,69; N, 3,73.

4-(4-fenoksyfenylsulfonylmetyl)-tetrahydropyran-4-(N-hydroksykarboksamid):

- Smp. 141,8-142,9 °C; IR (KBr) 3432 (br), 1636 cm^{-1} ; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1,74 (ddd, $J = 13,8, 10,0, 3,9$ Hz, 2H), 1,98 (dm, $J = 13,8$ Hz, 2H), 3,45 (m_c , 2H), 3,64 (m_c , 2H), 3,65 (s, 2H), 7,15 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,26 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,47 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 8,68 (s, 1H), 10,52 (s, 1H); ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 32,87 (t), 41,76 (s), 61,19 (t), 63,28 (t), 117,71 (d), 119,99 (d), 124,91 (d), 130,04 (d), 130,34 (d), 134,85 (s), 154,85 (s), 161,39 (s), 168,97 (s); FABHRMS Beregnet for $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{NSO}_6$ ($\text{M}^+ + \text{H}$): 392,1168. Funnet: 392,1162. Anal. Beregnet for $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NSO}_6,0,5\text{H}_2\text{O}$: C, 56,99; H, 5,54; N, 3,50. Funnet: C, 57,06; H, 5,35; N, 3,93.

4-[4-(4-tiofen-2-yl)fenoksyfenylsulfonylmetyl]-tetrahydropyran-4-(N-

- hydroksykarboksamid): Smp. 172,2-176,5 °C; IR (KBr) 3428 (br), 1636 cm^{-1} ; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1,72 (dm, $J = 14,5$ Hz, 2H), 1,99 (dm, $J = 14,5$ Hz, 2H), 3,46 (m_c , 2H), 3,65 (m_c , 2H), 3,66 (s, 2H), 7,14 (dd, $J = 4,9, 3,6$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,20 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,48 (dd, $J = 3,6, 1,2$ Hz, 1H), 7,52 (dd, $J = 4,9, 1,2$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,86 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 8,68 (s, 1H), 12,58 (s, 1H); ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 32,89 (t), 41,78 (s), 61,20 (t), 63,28 (t), 117,88 (d), 120,55 (d), 123,66 (d), 125,56 (d), 127,34 (d), 128,45 (d), 130,07 (d).

130,62 (s), 135,04 (s), 142,45 (s), 154,30 (s), 161,16 (s), 169,03 (s); FABHRMS

Beregnet for $C_{23}H_{24}NS_2O_6$ ($M^+ + H$): 474,1045. Funnet: 474,1050. Anal.

Beregnet for $C_{23}H_{23}NS_2O_6$: C, 58,33; H, 4,90; N, 3,00. Funnet: C, 58,18; H, 4,84; N, 3,19.

- 5 4-[4-(4-tiofen-3-yl)fenoksyfenylsulfonylmetyl]-tetrahydropyran-4-(*N*-hydroksykarboksamid): Smp. 183,5-184,4 °C; IR (KBr) 3432 (br), 1636 cm^{-1} ; 1H NMR (DMSO- d_6) δ 1,72 (m_C , 2H), 1,98 (m_C , 2H), 3,48 (m_C , 2H), 3,65 (m_C , 4H), 7,18 (m_C , 4H), 7,55 (dd, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 4,9, 3,7$ Hz, 2H), 7,80 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,86 (m_C , 3H), 8,69 (s, 1H), 10,58 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 32,88 (t), 41,79 (s), 61,19 (t), 63,28 (t), 117,71 (d), 120,42 (d), 120,81 (d), 126,09 (d), 127,10 (d), 127,97 (d), 130,06 (d), 132,10 (s), 134,89 (s), 140,54 (s), 153,86 (s), 168,85 (s); FABHRMS Beregnet for $C_{23}H_{24}NS_2O_6$ ($M^+ + H$): 474,1045. Funnet: 474,1049. Anal. Beregnet for $C_{23}H_{23}NS_2O_6, 0,75H_2O$: C, 56,72; H, 5,07; N, 2,88. Funnet: C, 56,74; H, 4,78; N, 3,22.
- 10

- 15 3,3-dimetyl-3-[(4-klorfenoksy)fenylsulfonyl]-*N*-hydroksypropionamid;
 {4-[4-(4-benzo[b]tiofen-2-yl-fenoksy)fenylsulfonyl]-tetrahydropyran-4-yl]-*N*-hydroksyacetamid;
 2-[4-[4-(fenylmetyl)fenylsulfonyl]-tetrahydropyran-4-yl]-*N*-hydroksyacetamid;
 2-[4-[4-(4-klorfenoksy)fenylsulfonyl]-tetrahydropyran-4-yl]-*N*-hydroksyacetamid; og
 20 2-[4-[4-(4-bromfenoksy)fenylsulfonyl]-tetrahydropyran-4-yl]-*N*-hydroksyacetamid.

12E. Fremstilling av ld hvor n er 2, og R^1, R^2, R^3, R^4 og R^5 varieres

25

Tilsvarende, ved å følge fremgangsmåten i Eksempel 12A eller 12B ovenfor, men erstatte *N*-hydroksy-2-[1-(4-fenoksyfenyltio)-cyklopent-1-yl]-acetamid med andre forbindelser med formel ld hvor n er 0, ble følgende forbindelser med formel ld hvor n er 2 fremstilt, for eksempel;

- 30 4-(4-fenoksyfenylsulfonylmetyl)tetrahydropyran-4-(*N*-hydroksykarboksamid);
 4-[4-(4-fluorfenoksy)fenylsulfonylmetyl]tetrahydropyran-4-(*N*-hydroksykarboksamid);

- 4-[4-(4-klorfenoksy)fenylsulfonylmetyl]piperidin-4-(*N*-hydroksykarboksamid);
 4-[4-(4-klorfenoksy)fenylsulfonylmetyl]-1-metylpiperidin-
 4-(*N*-hydroksykarboksamid);
 4-[4-(4-klorfenoksy)fenylsulfonylmetyl]-1-cyklopropylmetylpiperidin-4-(*N*-
 5 hydroksykarboksamid);
 4-[4-(4-klorfenoksy)fenylsulfonylmetyl]-1-acetylpiperidin-
 4-(*N*-hydroksykarboksamid);
 4-[4-(4-klorfenoksy)fenylsulfonylmetyl]-1-(3-pyridyl)piperidin-4-(*N*-
 hydroksykarboksamid);
 10 4-[4-(4-klorfenoksy)fenylsulfonylmetyl]-1-(3-pyridoyl)piperidin-4-(*N*-
 hydroksykarboksamid);
N-hydroksy-2-[4-(4-fenoksyfenylsulfonyl)-*N*-CBZ-piperidin-4-yl]]-acetamid;
N-hydroksy-2-[4-(4-metoksyfenylsulfonyl)-*N*-CBZ-piperidin-4-yl]]-acetamid;
 2-[4-[4-(4-fluorfenoksy)fenylsulfonyl]-*N*-CBZ-piperidin-4-yl]-
 15 *N*-hydroksyacetamid;
 2-[4-[4-(4-fluorfenoksy)fenylsulfonyl]-piperidin-4-yl]-*N*-hydroksyacetamid;
N-hydroksy-2-[4-(4-metoksyfenylsulfonyl)-piperidin-4-yl]]-acetamid;
N-hydroksy-2-[4-(4-fenoksyfenylsulfonyl)-piperidin-4-yl]]-acetamid;
 2-benzyl-*N*-hydroksy-3-(4-metoksyfenylsulfonyl)-propionamid;
 20 3-benzyl-*N*-hydroksy-3-(3-metoksyfenylsulfonyl)-propionamid;
 3-benzyl-*N*-hydroksy-3-(4-metoksyfenylsulfonyl)-propionamid;
 3-benzyl-*N*-hydroksy-3-[(4-fenyltiofenyl)sulfonyl]-propionamid;
 3-benzyl-*N*-hydroksy-3-(fenylsulfonyl)-propionamid;
 3-benzyl-*N*-hydroksy-3-(4-fenoksyfenylsulfonyl)-propionamid;
 25 3-benzyl-3-[(4-bifenyl)sulfonyl]-*N*-hydroksypropionamid;
 3-benzyl-*N*-hydroksy-3-(2-naftylosulfonyl)-propionamid;
 3-benzyl-*N*-hydroksy-3-(4-metoksystyrylfenylsulfonyl)-propionamid;
 3-(cyklopentylmetyl)-*N*-hydroksy-3-(4-metoksyfenylsulfonyl)-propionamid;
 3-(cyklopentylmetyl)-*N*-hydroksy-2-isopropyl-3-(4-metoksyfenyl-sulfonyl)-
 30 propionamid;
 3-etyl-*N*-hydroksy-3-(4-metoksyfenylsulfonyl)-2-metylpropionamid;
 3,3-dimetyl-*N*-hydroksy-(4-metoksyfenylsulfonyl)-propionamid;
N-hydroksy-2-[1-(4-metoksyfenylsulfonyl)-cyklopent-1-yl]-acetamid;
N-hydroksy-2-[1-(4-metoksyfenylsulfonyl)-(4-metylcykloheks-1-yl)]-acetamid;

N-hydroksy-2-[1-(4-fenoksyfenylsulfonyl)-cykloheks-1-yl]-acetamid;

N-hydroksy-2-[4-(4-fenoksyfenylsulfonyl)-tetrahydropyran-4-yl]-acetamid;

2-[4-[4-(4-klorfenoksy)fenylsulfonyl]-tetrahydropyran-4-yl]-

N-hydroksyacetamid;

5 2-[4-[4-(4-fluorfenoksy)fenylsulfonyl]-tetrahydropyran-4-yl]-

N-hydroksyacetamid; og

N-hydroksy-2-[4-(4-fenoksyfenylsulfonyl)-tetrahydrotiopyran-1,1-dioksyd-4-yl]-acetamid.

10 12F. Fremstilling av Id hvor n er 2, og R¹, R², R³, R⁴ og R⁵ varieres

Tilsvarende, ved å følge fremgangsmåten i Eksempel 12A ovenfor, men erstatte *N*-hydroksy-2-[1-(4-fenoksyfenyltio)-cyklopent-1-yl]-acetamid med andre forbindelser med formel Id hvor n er 0, ble andre forbindelser med formel Id hvor n er 2 fremstilt.

EKSEMPEL 13

Fremstilling av forbindelser med Formel I hvor Y er *tert*-BuONH-

20 13A. Fremstilling av Ic hvor n er 2, R¹ og R² er hydrogen, R³ og R⁴ sammen med karbonatomet som de er bundet til, er tetrahydropyran og R⁵ er 4-fenoksyfenyl

Til en avkjølt oppløsning av *N-tert*-butoksy-2-[4-(4-fenoksyfenyltio)-tetrahydropyran-4-yl]-acetamid (14,1 g, 33,9 mmol) i metanol (340 ml) ble satt en
25 oppløsning av OXONE (33,9 g) i vann (170 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 5 timer ved romtemperatur, konsentrert til halvparten av opprinnelig volum under redusert trykk, og residuet ble deretter fordelt mellom etylacetat og vann. Oppløsningsmidlet ble fjernet fra etylacetat-ekstraktene under redusert trykk. Residuet ble kromatografert på silikagel, under eluering med 10%
30 metanol/metylenklorid, hvilket ga *N-tert*-butoksy-2-[4-(4-fenoksyfenylsulfonyl)-tetrahydropyran-4-yl]-acetamid som et hvitt skum.

13B. Fremstilling av Ic hvor n er 2, R³ og R⁴ er hydrogen, R¹ og R² sammen med karbonatomet som de er bundet til, er N-BOC-piperidin og R⁵ er 4-(4-klorfenoksy)fenyl

- 5 Til en oppløsning av *N*-*tert*-butoksy-2-[4-(4-fenoksyfenyltiometyl)-*N*-BOC-piperidin-4-yl]-karboksamid (4,96 g, 9,03 mmol) i vannfri metylenklorid (70 ml) avkjølt til 0°C, ble satt 60% 3-klorperoksybenzoesyre (4,96 g). Etter at den resulterende blandingen var oppvarmet til romtemperatur i løpet av 30 minutter og omrørt i 5 minutter, ble 13,6M vandig metylsulfid (1 ml, 13,62 mmol) tilsatt i én
- 10 porsjon. Blandingene ble omrørt i 10 minutter, behandlet med mettet vandig natrium-bikarbonat (2 x 50 ml), tørret over magnesiumsulfat og konsentrert i *vakuum*. Kromatografi over silikagel og eluering med 25% etylacetat/heksaner, ga *N*-*tert*-butoksy-2-[4-(4-fenoksyfenylsulfonylmetyl)-*N*-BOC-piperidin-4-yl]-karboksamid som et hvitt skum (4,70 g, 90%). ¹HNMR (CDCl₃) δ 1,31 (s, 9H),
- 15 1,46 (s, 9H), 1,59 (m_C, 2H), 2,18 (m_C, 2H), 3,42 (m_C, 2H), 3,45 (s, 2H), 3,62 (m_C, 2H), 7,01 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,04 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,38 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,84 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 8,44 (br s, 1H).

- 20 13C. Fremstilling av Ic hvor n er 2 og Y er *tert*-BuONH- og R¹, R², R³, R⁴ og R⁵ varierer

- Tilsvarende, ved å følge fremgangsmåten i Eksempel 13B ovenfor, men erstatte *N*-*tert*-butoksy-2-[4-(4-fenoksyfenyltiometyl)-*N*-BOC-piperidin-4-yl]-karboksamid med andre forbindelser med formel Ib, ble følgende forbindelser
- 25 med formel Ic hvor n er 2 og Y er *tert*-BuONH- fremstilt:

- N*-*tert*-butoksy-4-[4-(4-pyridyloksy)fenylsulfonylmetyl]-tetrahydropyran-karboksamid: IR (KBr) 3434, 1684 cm⁻¹; ¹HNMR (CDCl₃) δ 1,33 (s, 9H), 2,01 (m_C, 2H), 2,24 (m_C, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,79 (m_C, 4H), 6,93 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 7,22 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,96 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 8,38 (s, 1H), 8,57 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H);
- 30 FABHRMS Beregnet for C₂₂H₂₈N₂SO₆ (M⁺ + H) 449,1746. Funnet: 449,1757.

N-*tert*-butoksy-4-[4-(5-klor-2-pyridyloksy)fenylsulfonylmetyl]-tetrahydropyran-karboksamid: Smp. (bred) 100,8-135,8 °C; IR (KBr) 3436 (br), 1684 cm⁻¹;

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1,20 (s, 9H), 1,72 (m_C, 2H), 2,03 (m_C, 2H), 3,48 (m_C, 2H), 3,67 (m_C, 2H), 3,76 (s, 2H), 7,23 (dd, J = 8,8, 0,5 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,91 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,03 (dd, J = 8,8, 2,7 Hz, 1H), 8,25 (dd, J = 2,7, 0,5 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 10,32 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 26,66 (q), 33,09 (t), 42,37 (s), 61,03 (t), 63,36 (t), 80,64 (s), 113,89 (d), 121,38 (d), 126,33 (s), 129,53 (d), 137,00 (s), 140,34 (d), 145,74 (d), 157,87 (s), 160,66 (s), 171,25 (s); FABHRMS Beregnet for $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{SO}_6\text{Cl}$ ($\text{M}^+ + \text{H}$): 483,1357. Funnet: 483,1354. Anal. Beregnet for $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{SO}_6\text{Cl}$: C, 54,71; H, 5,63; N, 5,80. Funnet: C, 54,46; H, 5,60; N, 5,98.

- 10 *N*-*tert*-butoksy-3-[4-(5-klor-2-pyridyloksy)fenylsulfonyl]-2,2-dimetylpropionamid: Smp. (bred) 64,5-70,5 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1,19 (s, 9H), 1,29 (s, 6H), 3,65 (s, 2H), 7,24 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,91 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,04 (dd, J = 8,8, 2,7 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 10,17 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 25,01 (q), 26,47 (q), 40,74 (s), 63,03 (t), 80,79 (s), 113,91 (d), 121,38 (d), 126,32 (s), 129,35 (d), 130,66 (s), 140,36 (d), 145,75 (d), 157,72 (s), 160,68 (s), 173,14 (s); FABHRMS Beregnet for $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{SO}_5\text{Cl}$ ($\text{M}^+ + \text{H}$): 441,1251. Funnet: 441,1248. Anal. Beregnet for $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{SO}_5\text{Cl}$: C, 54,48; H, 5,71; N, 6,35. Funnet: C, 54,37; H, 5,69; N, 6,57.

- 20 13D. Fremstilling av Ic hvor n er 2 og Y er *tert*-BuONH- og R¹, R², R³, R⁴ og R⁵ varieres

- Tilsvarende, ved å følge fremgangsmåten i Eksempel 13A ovenfor, men erstatte *N*-*tert*-butoksy-2-[4-(4-fenoksyfenyltio)-tetrahydropyran-4-yl]-acetamid med andre forbindelser med formel Ib, ble følgende forbindelser med formel Ic hvor n er 2 og Y er *tert*-BuONH- fremstilt;

N-*tert*-butoksy-2-[4-(4-fenoksyfenylsulfonyl)-*N*-CBZ-piperidin-4-yl]-acetamid;

N-*tert*-butoksy-2-[4-(4-metoksyfenylsulfonyl)-*N*-CBZ-piperidin-4-yl]-

acetamid;

- 30 *N*-*tert*-butoksy-2-[4-[4-(4-fluorfenoksy)fenylsulfonyl]-piperidin-4-yl]-acetamid;

N-*tert*-butoksy-2-[4-(4-metoksyfenylsulfonyl)-piperidin-4-yl]-acetamid;

- N-tert-butoksy-2-[4-(4-fenoksyfenylsulfonyl)-piperidin-4-yl]-acetamid;*
2-benzyl-N-tert-butoksy-3-(4-metoksyfenylsulfonyl)-propionamid;
3-benzyl-N-tert-butoksy-3-(3-metoksyfenylsulfonyl)-propionamid;
3-benzyl-N-tert-butoksy-3-(4-metoksyfenylsulfonyl)-propionamid;
 5 *3-benzyl-N-tert-butoksy-3-[(4-fenyltiofenyl)sulfonyl]-propionamid;*
3-benzyl-N-tert-butoksy-3-(fenylsulfonyl)-propionamid;
3-benzyl-N-tert-butoksy-3-(4-fenoksyfenylsulfonyl)-propionamid;
3-benzyl-N-tert-butoksy-3-[(4-bifenyl)sulfonyl]-propionamid;
3-benzyl-N-tert-butoksy-3-(2-naftylsulfonyl)-propionamid;
 10 *3-benzyl-N-tert-butoksy-3-(4-metoksystyrylphenylsulfonyl)-propionamid;*
N-tert-butoksy-3-(cyklopentylmetyl)-3-(4-metoksyfenylsulfonyl)-propionamid;
N-tert-butoksy-3-(cyklopentylmetyl)-2-isopropyl-3-(4-metoksyfenylsulfonyl)-
propionamid;
N-tert-butoksy-3-etyl-2-metyl-3-(4-metoksyfenylsulfonyl)-propionamid;
 15 *N-tert-butoksy-3,3-dimetyl-(4-metoksyfenylsulfonyl)-propionamid;*
N-tert-butoksy-2-[1-(4-metoksyfenylsulfonyl)-cyklopent-1-yl]-acetamid;
N-tert-butoksy-2-[1-(4-metoksyfenylsulfonyl)-(4-metylcykloheks-1-yl)-
acetamid;
N-tert-butoksy-2-[4-(4-fenoksyfenylsulfonyl)-cykloheksanon-4-yl]-acetamid
 20 *etylen-ketal;*
N-tert-butoksy-2-[1-(4-fenoksyfenylsulfonyl)-cykloheks-1-yl]-acetamid;
N-tert-butoksy-2-[4-(4-fenoksyfenylsulfonyl)-tetrahydropyran-4-yl]-acetamid;
N-tert-butoksy-2-[4-[4-(4-klorfenoksy)fenylsulfonyl]-tetrahydropyran-4-yl]-
acetamid;
 25 *N-tert-butoksy-2-[4-[4-(4-fluorfenoksy)fenylsulfonyl]-tetrahydropyran-4-yl]-*
acetamid;
N-tert-butoksy-2-[4-(4-fenoksyfenylsulfonyl)-tetrahydrotiopyran-1,1-dioksyd-
4-yl]-acetamid;
N-tert-butoksy-2-(4-metoksyfenylsulfonyl)-cykloheksankarboksamid; og
 30 *N-tert-butoksy-trans-2-(4-metoksyfenylsulfonyl)-cyklopentankarboksamid.*

13E. Fremstilling av Ic hvor n er 2, og R¹, R², R³, R⁴ og R⁵ varieres

Tilsvarende, ved å følge fremgangsmåten i Eksempel 13A ovenfor, men erstatte *N*-*tert*-butoksy-2-[4-(4-fenoksyfenyltio)-*N*-CBZ-piperidin-4-yl)]-acetamid med andre forbindelser med formel Ib, ble andre forbindelser med formel Ic hvor *n* er 2 og Y er *tert*-BuONH- fremstilt.

5

EKSEMPEL 14

Fremstilling av forbindelser med Formel Ic hvor Y er *tert*-BuONH-

14A. Fremstilling av Ic hvor *n* er 2, R¹ og R² er hydrogen, R³ og R⁴ sammen med
 10 karbonatomet som de er bundet til, er piperidin og R⁵ er 4-fenoksyfenyl

Til en oppløsning av *N*-*tert*-butoksy-2-[4-(4-fenoksyfenylsulfonyl)-*N*-CBZ-piperidin-4-yl)]-acetamid (1,2 g, 2,1 mmol) i etanol (21 ml) ble satt 10% palladium på karbon (1 g) og ammonium-formiat (6,7 g), og blandingen ble
 15 tilbakeløpsbehandlet i 1 time. Blandingen ble filtrert gjennom Celite, og filterkaken ble vasket med etanol (150 ml) fulgt av 10% metanol i metylenklorid (150 ml). Oppløsningsmiddel ble fjernet fra filtratet under redusert trykk og residuet ble oppløst i varm etylacetat. Filtrering, konsentrering av filtratet, fulgt av silikagel kromatografi under eluering med 10% metanol/metylenklorid ga *N*-*tert*-butoksy-2-
 20 [4-(4-fenoksyfenylsulfonyl)-piperidin-4-yl)]-acetamid som en fargeløs olje.

14B. Fremstilling av Ic hvor *n* er 2, og R¹, R², R³, R⁴ og R⁵ varieres

Tilsvarende, ved å følge fremgangsmåten i Eksempel 14A ovenfor, men
 25 erstatte *N*-*tert*-butoksy-2-[4-(4-fenoksyfenylsulfonyl)-*N*-CBZ-piperidin-4-yl)]-acetamid med andre *N*-CBZ beskyttede forbindelser med formel I, ble andre forbindelser med formel I hvor *n* er 2 og Y er *tert*-BuONH- fremstilt.

EKSEMPEL 15

30 Fremstilling av forbindelser med Formel Id hvor Y er HONH-

15A. Fremstilling av Id hvor *n* er 2, R¹ og R² er hydrogen, R³ og R⁴ sammen
med karbonatomet som de er bundet til, er piperidin og R⁵ er 4-fenoksyfenyl

En oppløsning av *N*-*tert*-butoksy-2-[4-(4-fenoksyfenylsulfonyl)-piperid-4-yl]-acetamid (27 mg, 0,05 mmol) i dikloretan (2 ml) ble avkjølt til -20°C og mettet med saltsyre-gass i 30 minutter. Reaksjonskaret ble deretter lukket, og oppløsningen ble omrørt i to dager ved 25°C. Oppløsningsmiddel ble fjernet fra reaksjonsblandingen under redusert trykk, og residuet ble oppløst i 50% metanol i metylenklorid. Tilsetning av heksan felte ut *N*-hydroksey-2-[4-(4-fenoksyfenylsulfonyl)-piperidin-4-yl]-acetamid, $m/e = 391$ (MH^+ , FAB).

10 15B. Fremstilling av 1d hvor n er 2, og R^1 , R^2 , R^3 , R^4 og R^5 varieres

Tilsvarende, ved å følge fremgangsmåten i Eksempel 15A ovenfor, men erstatte *N*-*tert*-butoksy-2-[4-(4-fenoksyfenylsulfonyl)-piperidin-4-yl]-acetamid med andre forbindelser med formel 1c hvor Y er *tert*-BuONH-, ble følgende

15 forbindelser med formel 1d hvor n er 2 og Y er HONH- fremstilt:

N-hydroksey-2-[4-(4-fenoksyfenylsulfonyl)-*N*-CBZ-piperidin-4-yl]-acetamid, $m/e = 525$ (MH^+);

N-hydroksey-2-[4-(4-metoksyfenylsulfonyl)-*N*-CBZ-piperidin-4-yl]-acetamid, $m/e = 463$ (MH^+ , FAB);

20 2-[4-[4-(4-fluorfenoksy)fenylsulfonyl]-piperidin-4-yl]-*N*-hydrokseyacetamid, sm.p. 196-197°C;

2-[4-[4-(4-klorfenoksy)fenylsulfonyl]-piperidin-4-yl]-*N*-hydrokseyacetamid, sm.p. 200-201°C;

2-[4-[4-(4-klorfenoksy)fenylsulfonyl]-tetrahydropyran-4-yl]-

25 *N*-hydrokseyacetamid: Smp. 135,7-136,1 °C; 1H NMR ($CDCl_3$) δ 1,60 (m_C , 2H), 1,83 (m_C , 2H), 3,00 (s, 2H), 3,66 (m_C , 2H), 3,88 (m_C , 2H), 7,06 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,09 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,42 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,79 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,25 (s, 1H), 9,49 (s, 1H); FABHRMS Beregnet for $C_{19}H_{20}NSO_6Cl$ ($M^+ + H$): 426,0778. Funnet: 426,0775. Anal. Beregnet for $C_{19}H_{20}NSO_6Cl$: C, 53,59; H, 4,73; N, 3,29. Funnet: C, 53,30; H, 4,67; N, 3,35.

2-[4-(4-cykloheksyloksyfenylsulfonyl)-tetrahydropyran-4-yl]-*N*-hydrokseyacetamid: sm.p. 77-78°C;

N-hydroksy-2-[4-(4-metoksyfenylsulfonyl)-piperidin-4-yl]-acetamid, $m/e = 329$ (MH^+);

N-hydroksy-2-[4-(4-fenoksyfenylsulfonyl)-piperidin-4-yl]-acetamid, $m/e = 391$ (MH^+);

5 2-benzyl-*N*-hydroksy-3-(4-metoksyfenylsulfonyl)-propionamid, $m/e = 350,2$ (MH^+);

3-benzyl-*N*-hydroksy-3-(3-metoksyfenylsulfonyl)-propionamid, $m/e = 350,2$ (MH^+);

10 3-benzyl-*N*-hydroksy-3-(4-metoksyfenylsulfonyl)-propionamid, $m/e = 350,2$ (MH^+);

3-benzyl-*N*-hydroksy-3-[(4-fenyltiofenyl)sulfonyl]-propionamid, $m/e = 427$ (MH^+);

3-benzyl-*N*-hydroksy-3-(fenylsulfonyl)-propionamid, $m/e = 320$ (MH^+);

15 3-benzyl-*N*-hydroksy-3-(4-fenoksyfenylsulfonyl)-propionamid, $m/e = 412,2$ (MH^+);

3-benzyl-*N*-hydroksy-3-[(4-bifenyl)sulfonyl]-propionamid; $m/e = 395$ (MH^+);

3-benzyl-*N*-hydroksy-3-(2-naftylsulfonyl)-propionamid, $m/e = 370,1$ (MH^+);

3-benzyl-*N*-hydroksy-3-[(4-metoksystyryl)fenylsulfonyl]-propionamid,
 $m/e = 452,2$ (MH^+);

20 3-(cyklopentylmetyl)-*N*-hydroksy-3-(4-metoksyfenylsulfonyl)-propionamid,
 $m/e = 342$ (MH^+);

3-(cyklopentylmetyl)-*N*-hydroksy-2-isopropyl-3-(4-metoksyfenylsulfonyl)-
propionamid;

25 3-etyl-*N*-hydroksy-2-metyl-3-(4-metoksyfenylsulfonyl)-propionamid,
 $m/e = 301$ (MH^+);

3,3-dimetyl-3-(4-metoksyfenylsulfonyl)-*N*-hydroksypropionamid, elemental
analysis: $C_{17}H_{19}N$;

N-hydroksy-2-[4-(4-metoksyfenylsulfonyl)-cyklopent-1-yl]-acetamid,
 $m/e = 313$ (MH^+);

30 *N*-hydroksy-2-[4-(4-metoksyfenylsulfonyl)-(4-metylcykloheks-1-yl)]-acetamid,
 $m/e = 341$ (MH^+);

N-hydroksy-2-[4-(4-fenoksyfenylsulfonyl)-cykloheks-1-yl]-acetamid,

$m/e = 389$ (MH^+);

N-hydroksy-2-[4-(4-fenoksyfenylsulfonyl)-tetrahydropyran-4-yl]-acetamid,

sm.p. 88,5-90°C, $m/e = 391$ (MH^+);

5 2-[4-[4-(4-klorfenoksy)fenylsulfonyl]-tetrahydropyran-4-yl]-

N-hydroksyacetamid;

2-[4-[4-(4-fluorfenoksy)fenylsulfonyl]-tetrahydropyran-4-yl]-

N-hydroksyacetamid, sm.p. 91-95°C;

N-hydroksy-2-[4-(4-fenoksyfenylsulfonyl)-tetrahydrotiopyran-1,1-dioksyd-4-

10 yl]-acetamid, $m/e = 440,1$ (MH^+);

N-hydroksy-*trans*-2-(4-metoksyfenylsulfonyl)-cyklopentankarboksamid,

$m/e = 313$ (MH^+);

N-hydroksy-*trans*-2-(4-metoksyfenylsulfonyl)-cykloheksankarboksamid,

$m/e = 327$ (MH^+); og

15 2-benzyl-*N*-hydroksy-*trans*-2-(4-metoksyfenylsulfonyl)-cyklopentan-

karboksamid, $m/e = 390$ (MH^+ , FABMS).

15C. Fremstilling av Id hvor n er 2, og R¹, R², R³, R⁴ og R⁵ varierer

20 Tilsvarende, ved å følge fremgangsmåten i Eksempel 15A ovenfor, men
erstatte *N*-*tert*-butoksy-2-[4-(4-fenoksyfenylsulfonyl)-piperidin-4-yl]-acetamid med
andre forbindelser med formel Ic hvor Y er *tert*-BuONH-, ble andre forbindelser
med formel Id hvor n er 2 og Y er HONH- fremstilt, for eksempel:

2-[4-[4-(4-fluorfenoksy)fenylsulfonyl]-*N*-CBZ-piperidin-4-yl]-

25 *N*-hydroksyacetamid;

2-[1-metyl-4-[4-(4-klorfenoksy)-fenylsulfonyl]-piperidin-4-yl]-

N-hydroksyacetamid;

N-hydroksy-2-[1-metyl-4-[4-(4-fluorfenoksy)-fenylsulfonyl]-piperidin-4-yl]-

acetamid; og

30 2-[4-[4-(4-bromfenoksy)-fenylsulfonyl]-tetrahydropyran-4-yl]-

N-hydroksyacetamid.

15D. Fremstilling av 1d hvor n er 2, R¹ og R² er hydrogen, R³ og R⁴ sammen med karbonatomet som de er bundet til, er cykloheksanon og R⁵ er 4-fenoksyfenyl

- 5 Ved å følge fremgangsmåten beskrevet i Eksempel 15A, ble *N*-hydroksy-2-[4-(4-fenoksyfenylsulfonfyl)-cykloheksanon-4-yl]-acetamid-etylenketal (400 mg) fremstilt fra den tilsvarende *N*-*tert*-butoksy-forløperen. Produktet ovenfor ble oppløst i en 1:1 blanding av aceton og 1M saltsyre (40 ml) og omrørt ved romtemperatur i 18 timer. Omsetningen ble konsentrert under redusert trykk og ekstrahert med etylacetat. Silikagel-kromatografi ved anvendelse av 10% metanol/metylenklorid ga 2-[4-(4-fenoksyfenylsulfonfyl)cykloheksanon-4-yl]-*N*-hydroksyacetamid som et hvitt, fast stoff: sm.p. 106°C (dek.), m/e = 404 (MH⁺, FABMS).

- 15 15E. Fremstilling av 1d hvor n er 2, R³ og R⁴ er hydrogen, R¹ og R² sammen med karbonatomet som de er bundet til, er piperidin og R⁵ er 4-(4-klorfenoksy)fenyl

- 20 Til et lukket rør inneholdende den frie basen *N*-*tert*-butoksy-2-[4-(4-fenoksy)fenylsulfonfylmetyl]-piperidin-4-yl]-karboksamid (780 mg, 1,62 mmol) i 1,2-dikloretan (35 ml) ved -30°C, ble boblet gassformig saltsyre inntil metningspunktet var nådd. Reaksjonskaret ble deretter lukket, og oppløsningen ble omrørt i to dager. Etter at karet igjen var avkjølt til -30°C og åpnet, ble en strøm av nitrogengass boblet gjennom oppløsningen, som deretter ble oppvarmet til romtemperatur. Blandingen ble konsentrert, hvilket ga 2-[4-(4-klorfenoksy)fenylsulfonfylmetyl]-piperidin-4-yl]-*N*-hydroksykarboksamid (747 mg, 100%). Smp. 166,7-176,2°C; ¹HNMR (CD₃OD) δ 2,39 (m_C, 2H), 3,12 (m_C, 2H), 3,36 (m_C, 2H), 3,63 (s, 2H), 7,12 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,15 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,44 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,89 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H); FABMS (M⁺ +H): 425,0; Anal. Beregnet for C₁₉H₂₁N₂SO₅Cl.HCl, 1,5 H₂O: C, 46,73; H, 4,33; N, 5,74. Funnet: C, 46,83; H, 4,66; N, 5,71.

15F. Fremstilling av 1d hvor n er 2, og R¹, R², R³, R⁴ og R⁵ varieres

Tilsvarende, ved å følge fremgangsmåten i Eksempel 15E ovenfor, men erstatte *N*-*tert*-butoksy-2-{4-[4-(4-klorfenoksy)fenylsulfonylmetyl]-piperidin-4-yl]}-karboksamid med andre forbindelser med formel 1c hvor Y er *tert*-BuONH-, ble andre forbindelser med formel 1d hvor n er 2 og Y er HONH- fremstilt, for eksempel:

2-{4-[4-(4-klorfenoksy)fenylsulfonylmetyl]-1-(cyklopropylmetyl)piperidin-4-yl]-*N*-hydroxycarboksamidhydroklorid (1,30 g, 84%). Smp. 120,5-124,0 °C; IR (KBr) 3429 (br), 1582 cm⁻¹; ¹HNMR (CD₃OD) δ 0,40-0,50 (m, 2H), 0,73-0,81 (m, 2H), 1,12 (m_C, 1H), 2,18 (m_C, 2H), 2,41 (d, *J* = 14,8 Hz, 2H), 2,63 (d, *J* = 14,3 Hz, 2H), 3,03 (m_C, 2H), 3,10 (m_C, 2H), 3,60 (m_C, 3H), 7,13 (m_C, 4H), 7,43 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,89 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,93 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); FABMS (M⁺ +H): 479,1. Anal. Beregnet for C₂₃H₂₇N₂SO₅Cl·HCl·H₂O: C, 51,77; H, 5,09; N, 5,25.

Funnet: C, 51,90; H, 5,53; N, 5,26.

2-{4-[4-(4-klorfenoksy)fenylsulfonylmetyl]-*N*-hydroksy-1-nikotinoylmetyl]piperidin-4-yl}-karboksamidhydroklorid (590 mg, 89%). Smp. 160,5 °C (brusing); IR (KBr) 3426 (br), 1638 cm⁻¹; ¹HNMR (CD₃OD) δ 1,97 (m_C, 2H), 2,25 (m_C, 2H), 3,55 (m_C, 4H), 3,64 (s, 2H), 7,10 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,13 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,43 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 8,12 (m_C, 1H), 8,61 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 8,92 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 8,98 (br s, 1H); FABMS (M⁺ +H): 530,0. Anal. Beregnet for C₂₅H₂₉N₃SO₆Cl·HCl·0,5H₂O: C, 51,38; H, 4,14; N, 7,19. Funnet: C, 51,80; H, 4,46; N, 7,25.

2-{4-[4-(4-klorfenoksy)fenylsulfonylmetyl]-*N*-hydroksy-1-methansulfonylpiperidin-4-yl}-karboksamidhydroklorid (682 mg, 69%). Smp. 107,3-112,3 °C; ¹HNMR (CDCl₃) δ 1,95 (m_C, 2H), 2,40 (m_C, 2H), 2,79 (s, 3H), 3,12 (m_C, 2H), 3,42 (s, 2H), 3,51 (m_C, 2H), 7,01 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,07 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,39 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,83 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H); FABMS (M⁺ +H): 503,2. Anal. Beregnet for C₂₀H₂₃N₂S₂O₇Cl: C, 47,76; H, 4,61; N, 5,57. Funnet:

C, 47,32; H, 4,56; N, 5,52.

4-[4-(4-pyridyloksy)fenylsulfonylmetyl]-tetrahydropyran-

4-(*N*-hydroksykarboksamid)hydroklorid: Smp. 188-197°C; IR (KBr) 3431, 1638 cm^{-1} ; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1,73 (m_C , 2H), 2,01 (dm, $J=14,7$ Hz, 2H), 3,43 (m_C , 2H), 3,65 (m_C , 2H), 3,78 (s, 2H), 7,56 (m_C , 4H), 8,02 (d, $J=8,7$ Hz, 2H), 8,82 (d, $J=6,6$ Hz, 2H), 10,64 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 33,01 (t), 39,78 (t), 61,13 (s), 63,26 (t), 114,48 (d), 121,81 (d), 130,87 (d), 138,41 (s), 144,92 (d), 156,14 (s), 168,4 (s), 168,8 (s); Anal. Beregnet for $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{SO}_6\text{Cl}\cdot\text{HCl}\cdot 0,6 \text{ H}_2\text{O}$: C, 49,17; H, 5,09; N, 6,37. Funnet: C, 49,16; H, 5,03; N, 6,27.

4-[4-(5-klor-2-pyridyloksy)fenylsulfonylmetyl]-tetrahydropyran-4-(*N*-

hydroksykarboksamid): Smp. 141,9-142,7°C; IR (KBr) 3432, 1636 cm^{-1} ; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1,73 (m_C , 2H), 2,01 (dm, $J=14,7$ Hz, 2H), 3,33 (s, 2H), 3,46 (m_C , 2H), 3,64 (m_C , 2H), 7,23 (dd, $J=8,7, 0,4$ Hz, 2H), 7,40 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 7,92 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 8,03 (d, $J=8,7, 2,7$ Hz, 2H), 8,26 (dd, $J=2,7, 0,4$ Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 10,62 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 32,89 (t), 41,81 (s), 60,96 (t), 63,26 (t), 113,88 (d), 121,32 (d), 126,31 (s), 129,58 (d), 136,93 (s), 140,33 (s), 145,74 (d), 157,82 (s), 160,69 (s), 169,02 (s); FABHRMS Beregnet for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{SO}_6\text{Cl}$ ($\text{M}^+ + \text{H}$): 427,0731. Funnet: 427,0726. Anal. Beregnet for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{SO}_6\text{Cl}\cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$: C, 49,49; H, 4,61; N, 6,41. Funnet: C, 49,54; H, 4,35; N, 6,47.

3-[4-(5-klor-2-pyridyloksy)fenylsulfonyl]-2,2-dimetyl-*N*-hydroksypropionamid:

Smp. 115,8-116,6 °C; IR (KBr) 3412 (br), 1644 cm^{-1} ; ^1H NMR (CD_3OD) δ 1,38 (s, 6H), 3,58 (s, 2H), 7,13 (d, $J=8,7$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 7,89 (dd, $J=8,7, 2,7$ Hz, 2H), 7,95 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 8,15 (d, $J=2,5$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CD_3OD) δ 25,55 (q), 41,76 (s), 65,06 (t), 114,91 (d), 122,35 (d), 128,40 (s), 130,98 (d), 138,21 (s), 141,44 (d), 146,88 (d), 159,89 (s), 162,32 (s), 174,51 (s); FABHRMS Beregnet for $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{SO}_5\text{Cl}$ ($\text{M}^+ + \text{H}$): 385,0625. Funnet: 383,0625. Anal. Beregnet for $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{SO}_5\text{Cl}$: C, 49,94; H, 4,48; N, 7,28. Funnet: C, 49,58; H, 4,42; N, 7,30.

15G. Fremstilling av 1d hvor n er 2, R³ og R⁴ er hydrogen, R¹ og R² sammen med karbonatomet som de er bundet til, er 1-pikolylpiperidin og R⁵ er 4-(4-klorfenoksy)fenyl

- 5 En oppløsning inneholdende *N*-tert-butoksy-2-{4-[4-(4-klorfenoksy)-fenylsulfonylmetyl]-1-pikolylpiperidin-4-yl}-karboksamid (324 mg, 0,566 mmol) i trifluoreddiksyre (5 ml) ble oppvarmet til 30°C i 1,5 timer, avkjølt til romtemperatur og konsentrert i *vakuum*. Residuet ble oppløst i etylacetat (100 ml), vasket med mettet natrium bikarbonat (2 x 30 ml), tørret over magnesiumsulfat og konsentrert
- 10 i *vakuum*. Kromatografi over silikagel, under eluering med 6% metanol/metylenklorid, ga 2-{4-[4-(4-klorfenoksy)-fenylsulfonylmetyl]-1-pikolylpiperidin-4-yl}-*N*-hydroksykarboksamidhydroklorid: Smp. 222,5-223,9°C; IR (KBr) 3436 (br), 1645 cm⁻¹; ¹HNMR (DMSO-d₆) δ 2,15 (m_C, 3H), 2,40 (m_C, 2H), 3,32 (m_C, 2H), 3,57 (m_C, 2H), 3,97 (m_C, 2H), 4,44 (m_C, 2H), 4,51 (m_C, 2H), 7,19 (m_C, 4H), 7,50 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,87 (m_C, 3H), 8,49 (m_C, 1H), 8,85 (m_C, 1H),
- 15 8,99 (br s, 1H); FABMS (M⁺ +H): 516,1. Anal. Beregnet for C₂₉H₃₄N₃SO₅Cl, 2HCl, 0,5 H₂O: C, 50,22; H, 4,89; N, 7,03. Funnet: C, 50,17; H, 4,65; N, 7,00.

20

EKSEMPEL 16

Fremstilling av forbindelser med Formel 1h

16A. Fremstilling av 1e hvor R¹, R² og R³ er hydrogen og R⁴ er benzyl

- 25 Til en avkjølt oppløsning av 3-benzyl-3-(4-bromfenyltio)-propionsyre i metanol (50 ml) ble satt en oppløsning av OXONE (8 g) i vann (50 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 2 timer ved romtemperatur og deretter fordelt mellom metylenklorid og vann. Oppløsningsmidlet ble fjernet fra det organiske laget under redusert trykk, hvilket ga 3-benzyl-3-(4-bromfenylsulfonyl)-
- 30 propionsyre, som et krystallinsk fast stoff.

16B. Fremstilling av 1f hvor R¹, R² og R³ er hydrogen og R⁴ er benzyl

1. En oppløsning av 3-(4-bromfenyl)sulfonyl-4-benzylpropionsyre (200 mg, 0,52 mmol), fenylboronsyre (127 mg, 1,04 mmol) og tetrakis(trifenylphospine)palladium(0) (24 mg, 0,021 mmol) i en 1:1 blanding av etanol og benzen (5 ml) ble oppvarmet til tilbakeløpstemperatur med omrøring. En oppløsning av 2M natriumkarbonat (1 ml) ble satt til reaksjonsblandingen og omrøring under tilbakeløp ble fortsatt i ca. 2 timer. Blandingen ble avkjølt og deretter fordelt mellom etylacetat og vann. Oppløsningsmiddel-laget ble vasket med saltoppløsning, tørret over magnesiumsulfat, filtrert og oppløsningsmidlet fjernet under redusert trykk. Residuet ble kromatografert, under eluering med 7% metanol/metylenklorid, hvilket ga 3-(4-bifenyl)sulfonyl-4-benzylpropionsyre. ^1H NMR (CDCl_3): 7,75 ppm (m, 14H); 3,42 ppm (dd, 1H); 2,82 ppm (dd, 1H); 2,77 ppm (dd, 1H); 2,51 ppm (dd, 1H).

16C. Fremstilling av lh hvor R^1 , R^2 og R^3 er hydrogen og R^4 er benzyl

3-(4-bifenyl)sulfonyl-4-benzylpropionsyren, fremstilt som vist ovenfor, ble deretter omdannet til 3-(4-bifenyl)sulfonyl-4-benzyl-*N*-hydroksypropionamid, sm.p. 65°C (krymper med dekomponering) som beskrevet i Eksempler 10A.

16D. Fremstilling av lfb hvor R^1 og R^2 sammen med karbonatomet som de er bundet til, er tetrahydropyran-4-yl, R^3 og R^4 er hydrogen, R^5 er 4-(tiofen-2-yl)fenoksyfenyl

1. Til en mekanisk omrørt suspensjon av 4-[4-(4-bromfenoksy)fenyltiometyl]-tetrahydropyran-4-karboksylsyre (5,50 g, 13,0 mmol) i 20% tetrahydrofuran/metanol (135 ml) avkjølt til 15°C, ble dråpevis satt en oppløsning av OXONE (13,0 g, 21,2 mmol) i vann (86 ml) mens det ble holdt en indre temperatur på 15-20°C. Blandingen ble omrørt i 12 timer og oppløst i 40% etylacetat/vann (1200 ml). Lagene ble fordelt og det vandige laget tilbakeekstrahert ved anvendelse av etylacetat (2 x 300 ml). De samlede etylacetat-lagene ble tørret (MgSO_4), konsentrert og residuet krystallisert fra en minst mulig mengde metylenklorid/heksaner, hvilket ga 4-[4-(4-bromfenoksy)-

fenylsulfonylmetyl]-tetrahydropyran-4-karboksylysyre som et hvitt pulver, som ble
anvendt uten ytterligere rensning (5,00 g, 84%).

2. Til en oppløsning av 4-[4-(4-bromfenoksy)fenylsulfonylmetyl]-

5 tetrahydropyran-4-karboksylysyre (1,10 g, 2,42 mmol) i *N,N*-dimetylformamid (15 ml) ble satt tetrakis(trifenylfosfin)-palladium(0) (108 mg), 2-tiofen-boronsyre (857 mg, 6,70 mmol), fulgt av 2M vandig natrium-karbonat (2,7 ml, 5,4 mmol). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til tilbakeløp i 10 timer, avkjølt til
10 romtemperatur og blandingen ble fordelt mellom metylenklorid (100 ml) og 1N vandig saltsyre (20 ml). Det vandige laget ble tilbakeekstrahert med metylenklorid (100 ml) og de samlede organiske lag tørret (MgSO_4), residuet ble kromatografert over 100 g silikagel (eluert med metylenklorid til 10% metanol/metylenklorid) og det resulterende skum ble krystallisert fra en minst mulig mengde av metylenklorid/heksaner, hvilket ga 4-[4-(4-(tiofen-2-yl)fenoksy)fenylsulfonylmetyl]-
15 tetrahydropyran-4-karboksylysyre (1,04 g, 94%). Smp. 181,2-193,3°C; IR (KBr) 3432 (br), 1718,9 cm^{-1} ; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1,67 (ddd, $J = 13,8, 9,4, 4,0$ Hz, 2H), 1,95 (dm, $J = 13,8$ Hz, 2H), 3,47 (m_c , 2H), 3,67 (m_c , 2H), 3,68 (s, 2H), 7,14 (dd, $J = 4,9, 3,6$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,22 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,50 (dd, $J = 3,6, 1,2$ Hz, 1H), 7,54 (dd, $J = 4,9, 1,2$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H),
20 7,87 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 12,80 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 32,92 (t), 42,25 (s), 61,73 (t), 63,26 (t), 117,82 (d), 123,75 (d), 125,66 (d), 127,39 (d), 128,50 (d), 130,08 (d), 130,74 (s), 134,90 (s), 142,42 (s), 154,13 (s), 161,33 (s), 174,39 (s); FABHRMS Beregnet for $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{S}_2\text{O}_6$ ($\text{M}^+ + \text{H}$): 459,0936. Funnet: 459,0936. Anal. Beregnet for $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{S}_2\text{O}_6$: C, 60,24; H, 4,83. Funnet: C, 60,57; H, 4,90.

25

16E. Fremstilling av lfb hvor R^1 og R^2 sammen med karbonatomet som de er bundet til, er tetrahydropyran-4-yl, R^3 og R^4 er hydrogen, R^5 er 4-(tiofen-3-yl)fenoksyfenyl

30

Tilsvarende, ved å følge fremgangsmåten ovenfor, ble andre forbindelser med formel lfb fremstilt, for eksempel ved å erstatte 2-tiofen-boronsyre med 3-tiofen-boronsyre, ble 4-[4-(4-(tiofen-3-yl)fenoksy)-fenylsulfonylmetyl]-

tetrahydropyran-4-karboksylysyre fremstilt: Smp. 206,6-212,4 °C; IR (KBr) 3430 (br), 1719 cm^{-1} ; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1,67 (m_C , 2H), 1,95 (m_C , 2H), 3,47 (m_C , 2H), 3,66 (m_C , 2H), 3,67 (s, 2H), 7,20 (m_C , 4H), 7,56 (dd, $J = 5,0, 1,4$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 5,0, 2,9$ Hz, 2H), 7,81 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,87 (m_C , 2H), 7,96 (s, 1H),
 5 12,77 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 32,92 (t), 40,38 (s), 61,19 (t), 63,26 (t), 117,66 (d), 120,54 (d), 120,87 (d), 126,04 (d), 127,07 (d), 127,96 (d), 130,02 (d), 132,00 (s), 134,66 (s), 140,45 (s), 160,80 (s), 174,32 (s); FABHRMS Beregnet for $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{S}_2\text{O}_6$ ($\text{M}^+ + \text{H}$): 459,0936. Funnet: 459,0934. Anal. Beregnet for $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{S}_2\text{O}_6 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$: C, 59,08; H, 4,96. Funnet: C, 58,82; H, 4,69.

10 **16F. Katalytisk reduksjon av 4-[4-(4-bromfenoksy)-fenylsulfonylmetyl]-tetrahydropyran-4-karboksylysyre**

En oppløsning av 660 mg (1,45 mmol) 4-[4-(4-bromfenoksy)-
 15 fenylsulfonylmetyl]-tetrahydropyran-4-karboksylysyre i 80% etanol/tetrahydropyran (40 ml) ble hydrogenert ved atmosfærisk trykk i 14 timer ved anvendelse av palladium på karbon katalysator, filtrert over en celite pute med vasking med metylenklorid og konsentrert i *vakuum*, hvilket ga 4-[4-fenoksyfenylsulfonylmetyl]-tetrahydropyran-4-karboksylysyre som et lys oransje fast stoff (546 mg, 100%),
 20 som ble anvendt direkte i neste reaksjon uten ytterligere rensning: Smp. 162,5-165,3°C; IR (KBr) 3431 (br), 1727 cm^{-1} ; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1,67 (ddd, $J = 14,1, 10,0, 4,0$ Hz, 2H), 1,95 (dm, $J = 14,1$ Hz, 2H), 3,47 (m_C , 2H), 3,65 (m_C , 2H), 3,66 (s, 2H), 7,15 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,27 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,45 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,86 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 12,74 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 32,88 (t),
 25 42,26 (s), 61,75 (t), 63,26 (t), 117,64 (d), 120,11 (d), 125,03 (d), 130,04 (d), 130,39 (s), 134,69 (s), 154,69 (s), 161,53 (s), 174,39 (s); FABHRMS beregnet for $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{SO}_6$ ($\text{M}^+ + \text{H}$): 377,1059. Funnet: 378,1064. Anal. Beregnet for $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{SO}_6 \cdot 0,75\text{H}_2\text{O}$: C, 58,52; H, 5,56. Funnet: C, 58,54; H, 5,19.

30 **EKSEMPEL 17**

Fremstilling av forbindelser med Formel II

17A. Fremstilling av Ii hvor R¹, R² og R³ er hydrogen og R⁴ er benzyl

Tiofenol (80 mg) ble omrørt i 45 min. med kaliumhydrid (40 mg) i *N,N*-
 5 dimetylformamid (1 ml) for å gi en homogen oppløsning av kalium-tiofenolat. Til
 denne blandingen ble satt 3-benzyl-3-(4-bromfenylsulfonyl)-propionsyre (100 mg)
 oppløst i *N,N*-dimetylformamid (1 ml) ved romtemperatur. Etter omrøring i
 16 timer ved 75°C ble blandingen fordelt mellom vandig sitronsyre og vann,
 hvilket ga et produkt som ble renset ved preparativ TLC for å gi 3-benzyl-3-(4-
 10 fenyltiofenylsulfonyl)-propionsyre (30 mg).

17B. Fremstilling av Ij hvor R¹, R² og R³ er hydrogen og R⁴ er benzyl

3-benzyl-3-(4-fenyltiofenylsulfonyl)-propionsyren, fremstilt som vist ovenfor,
 15 ble deretter omdannet til 3-benzyl-3-(4-fenyltiofenylsulfonyl)-*N*-
 hydroksypropionamid som beskrevet i Eksempel 10A.

EKSEMPEL 18

Fremstilling av forbindelser med Formel Ik

20

18A. Fremstilling av Ik hvor R¹, R² og R³ er hydrogen og R⁴ er benzyl

En blanding av 3-benzyl-3-(4-bromfenylsulfonyl)-propionsyre (250 mg), *p*-
 metoksystyren (0,1 ml), diisopropyletylemin (0,25 ml), palladium-acetat (5 mg) og
 25 tri(*o*-metylfenyl)fosfin (16 mg) ble omrørt natten over ved 80°C.
 Reaksjonsblandingen ble oppløst i metylenklorid og vasket med vandig
 sitronsyre. Oppløsningsmidlet ble fjernet fra metylenklorid-oppløsningen, og
 residuet ble kromatografert på silikagel (preparativ TLC, eluering med 10%
 metanol/metylenklorid), hvilket ga 3-benzyl-3-(4-styrylfenylsulfonyl)-propionsyre
 30 (21 mg).

18B. Fremstilling av Ik hvor R¹, R² og R³ er hydrogen og R⁴ er benzyl

3-benzyl-3-(4-styrylfenylsulfonyl)-propionsyren, fremstilt som vist ovenfor, ble deretter omdannet til 3-benzyl-3-(4-styrylfenylsulfonyl)-*N*-hydroksypropionamid, LSIMS $m/e=452,2$ ($M+H$)⁺, som beskrevet i Eksempel 10A.

5

EKSEMPEL 19

Fremstilling av forbindelser med Formel II

Fremstilling av II hvor n er 2, R¹ og R² sammen med karbonatomet som de er bundet til, er piperidin, R² og R³ er hydrogen og R⁵ er 4-(4-klorfenoksy)fenyl

- 10 Trifluoreddiksyre (4 ml) ble satt til en oppløsning av *N*-*tert*-butoksy-2-[4-(4-fenoksyfenylsulfonylmetyl)-*N*-BOC-piperidin-4-yl]-karboksamid (2 g, 3,64 mmol) oppløst i metylenklorid (4 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 1,3 timer og konsentrert i *vakuum*. Det urensede salt-residuet ble oppløst i etylacetat (150 ml), vasket med mettet vandig natrium-bikarbonat (2 x 50 ml), tørret over
- 15 magnesiumsulfat, og konsentrert i *vakuum*, hvilket ga den frie basen, *N*-*tert*-butoksy-2-[4-(4-fenoksyfenylsulfonylmetyl)-piperidin-4-yl]-karboksamid (1,57 g, 90%). ¹HNMR (CDCl₃) δ 1,28 (s, 9H), 2,23 (m_C, 2H), 2,56 (m_C, 2H), 3,30 (m_C, 2H), 3,44 (m_C, 2H), 3,53 (m_C, 2H), 7,00 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,05 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,38 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,82 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 8,25 (br s, 1H), 8,48 (br s,
- 20 1H).

EKSEMPEL 20

Fremstilling av forbindelser med Formel Im

- 25 20A. Fremstilling av Im hvor n er 2, R er etoksykarbonylmetyl, R¹ og R² er hydrogen og R⁵ er 4-fenoksyfenyl

- En oppløsning av *N*-*tert*-butoksy-2-[4-(4-fenoksyfenylsulfonyl)-piperidin-4-yl]-acetamid (750 mg) i *N,N*-dimetylformamid (10 ml) ble behandlet
- 30 med etyl-bromacetat (0,2 ml) og kaliumkarbonat (600 mg). Blandingen ble omrørt natten over ved romtemperatur og deretter fordelt mellom etylacetat og vann. Etter tørring ble oppløsningsmidlet fjernet fra det organiske laget under redusert

trykk, hvilket ga *N*-*tert*-butoksy-2-[4-(4-fenoksyfenylsulfonyl)-1-(etoksykarbonylmetyl)piperidin-4-yl]-acetamid, som ble anvendt i neste trinn uten ytterligere rensning.

- 5 20B. Fremstilling av Im hvor n er 2, R er isopropyl, R¹ og R² er hydrogen og R⁵ er 4-fenoksyfenyl

Til en oppløsning av *N*-*tert*-butoksy-2-[4-(4-fenoksyfenylsulfonyl)-piperidin-4-yl]-acetamid (500 mg) i aceton (20 ml) ble satt 10% palladium på karbon (100 mg), og blandingen ble omrørt under hydrogen i tre dager. Katalysatoren ble filtrert fra og oppløsningsmidlet fjernet fra filtratet under redusert trykk. Residuet ble kromatografert på silikagel, under eluering med 10% metanol/metylenklorid, hvilket ga *N*-*t*-butoksy-2-[4-(4-fenoksyfenylsulfonyl)-1-(isopropyl)piperidin-4-yl]-acetamid (300 mg).

15

- 20C. Fremstilling av Im hvor n er 2, og R varieres

Tilsvarende, ved å følge fremgangsmåten i Eksempel 20A ovenfor, men erstatte etyl-bromacetat med 3-pikolyklorid, ble *N*-*tert*-butoksy-2-[4-(4-fenoksyfenylsulfonyl)-1-(3-pikoly)piperidin-4-yl]-acetamid fremstilt.

20

Tilsvarende, ved å følge fremgangsmåten i Eksempel 20A ovenfor, men erstatte *N*-*tert*-butoksy-2-[4-(4-fenoksyfenylsulfonyl)-piperidin-4-yl]-acetamid med *N*-*tert*-butoksy-2-[4-[4-(4-fluorfenoksy)fenylsulfonyl]-piperidin-4-yl]-acetamid og ved å erstatte etyl-bromacetat med syklopropylmetylbromid, ble *N*-*tert*-butoksy-2-[4-[4-(4-fluorfenoksy)-fenylsulfonyl]-1-(syklopropylmetyl)piperidin-4-yl]-acetamid fremstilt.

25

Tilsvarende ble *N*-*tert*-butoksy-2-[4-(4-fenoksyfenylsulfonyl)-1-(acetamidokarbonylmetyl)piperidin-4-yl]-acetamid fremstilt.

30

- 20D. Fremstilling av Im hvor n er 2, og R varieres

Tilsvarende, ved å følge fremgangsmåten i Eksempel 20A ovenfor, men eventuelt erstatte *N*-*tert*-butoksy-2-[4-(4-fenoksyfenylsulfonyl)-piperid-4-yl]-acetamid med andre forbindelser med formel Iy og eventuelt erstatte etylbromacetat med andre forbindelser med formel RX, hvor R er lavere alkyl, 5 cykloalkylalkyl, acyl, alkoksykarbonylalkyl, pikolin, -SO₂R^a, hvor R^a er lavere alkyl eller -NR^bR^c, hvor R^b og R^c uavhengig er hydrogen eller lavere alkyl; og lignende og X er klor, brom eller jod, ble andre forbindelser med formel Im fremstilt:

N-*tert*-butoksy-2-[1-etyl-4-(4-fenoksyfenylsulfonyl)-piperidin-4-yl]-acetamid;

10 *N*-*tert*-butoksy-2-[1-metyl-4-(4-fenoksyfenylsulfonyl)-piperidin-4-yl]-acetamid, sm.p. 152-155°C;

N-*tert*-butoksy-2-[1-(2-metylpropyl)-4-(4-fenoksyfenylsulfonyl)-piperidin-4-yl]-acetamid;

15 *N*-*tert*-butoksy-2-[1-cyklopropylmetyl-4-(4-fenoksyfenylsulfonyl)-piperidin-4-yl]-acetamid;

N-*tert*-butoksy-2-[1-cyklopropylmetyl-4-[4-(4-klorfenoksy)-fenylsulfonyl]-piperidin-4-yl]-acetamid; og

N-*tert*-butoksy-2-[1-acetyl-4-[4-(4-fluorfenoksy)fenylsulfonyl]-piperidin-4-yl]-acetamid.

20 20E. Fremstilling av Ic hvor n er 2, R³ og R⁴ er hydrogen, R¹ og R² sammen med karbonatomet som de er bundet til, er 1-cyklopropylmetyl-piperidin og R⁵ er 4-(4-klorfenoksy)fenyl

25 Til en oppløsning av den frie basen *N*-*tert*-butoksy-2-[4-(4-fenoksyfenylsulfonylmetyl)-piperidin-4-yl]-karboksamid (1,28 g, 2,66 mmol) oppløst i *N,N*-dimetylformamid (17 ml), ble satt cyklopropylmetyl-bromid (0,26 ml, 2,66 mmol), fulgt av kaliumkarbonat (1,84 g, 13,3 mmol). Etter at reaksjonsblandingen var omrørt i 20 timer, ble vann tilsatt (100 ml) og den 30 vandige oppløsningen ekstrahert med etylacetat (3 x 100 ml). De samlede organiske ekstrakter ble vasket med saltoppløsning (2 x 50 ml), tørret over magnesiumsulfat og konsentrert i *vakuum*. Kromatografi over silikagel og eluering med 25% etylacetat/heksaner, ga *N*-*tert*-butoksy-2-[4-(4-

fenoksyfenylsulfonylmetyl)-1-(cyklopropyl)piperidin-4-yl]-karboksamid (1,30 g, 92%). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0,10 (ddd, $J = 5,6, 4,7, 4,6$ Hz, 2H), 0,53 (ddd, $J = 8,7, 4,7, 4,5$ Hz, 2H), 0,85 (m_C , 1H), 1,31 (s, 3H), 1,64 (m_C , 2H), 2,06 (m_C , 2H), 2,24 (m_C , 2H), 2,28 (d, $J = 6,5$ Hz, 2H), 2,67 (m_C , 4H), 3,50 (m_C , 2H), 7,01 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,04 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,37 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,85 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 8,33 (br s, 2H); FABMS ($M^+ + H$): 535,2.

20F. Fremstilling av Ic hvor n er 2, R^3 og R^4 er hydrogen, R^1 og R^2 sammen med karbonatomet som de er bundet til, er 1-(3-pikolyll)piperidin og R^5 er 4-(4-klorfenoksy)fenyl

Tilsvarende, ved å følge fremgangsmåten i Eksempel 20E ovenfor, men erstatte cyklopropylmetyl-bromid med 1,25 ekvivalenter 3-pikolyolkloridhydroklorid, ble *N*-tert-butoksy-2-[4-(4-fenoksyfenylsulfonylmetyl)-1-(3-pikolyll)piperidin-4-yl]-karboksamid fremstilt: Smp. 83,3-93,8°C; IR (KBr) 3436, 1661 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1,31 (s, 9H), 2,00 (m_C , 2H), 2,24 (m_C , 2H), 2,55 (m_C , 4H), 3,48 (s, 2H), 3,53 (s, 2H), 7,01 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,04 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,25 (dd, $J = 7,6, 4,6$ Hz, 2H), 7,38 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,64 (brd, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,85 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 8,36 (br s, 1H), 8,52 (m, 2H); FABMS ($M^+ + H$): 572,0. Anal. Beregnet for $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{SO}_5\text{Cl} \cdot 0,5 \text{H}_2\text{O}$: C, 59,03; H, 5,81; N, 7,12. Funnet: C, 59,37; H, 6,15; N, 7,98.

20G. Fremstilling av Ic hvor n er 2, R^3 og R^4 er hydrogen, R^1 og R^2 sammen med karbonatomet som de er bundet til, er 1-(nikotinoyl)piperidin og R^5 er 4-(4-klorfenoksy)fenyl

Til en oppløsning av den frie basen *N*-tert-butoksy-2-[4-(4-fenoksyfenylsulfonylmetyl)-piperidin-4-yl]-karboksamid (491 mg, 1,02 mmol) og *N,N*-diisopropyletylamin (444 mg, 2,55 mmol) i metylenklorid (2 ml) avkjølt til 0°C, ble satt nikotinylkloridhydroklorid (219 mg, 1,27 mmol) i én porsjon. Etter at reaksjonsblandingen var omrørt i 3 timer, ble vann (30 ml) tilsatt, og den vandige oppløsningen ble ekstrahert med etylacetat (2 x 60 ml). De samlede organiske

ekstrakter ble vasket med saltoppløsning (2 x 50 ml), tørret over magnesiumsulfat og konsentrert i *vakuum*. Kromatografi over silikagel og eluering med 6% metanol/metylenklorid, ga *N*-*tert*-butoksy-2-[4-(4-fenoksyfenylsulfonylmetyl)-1-(nikotinoyl)piperidin-4-yl]-karboksamid (233 mg, 39%). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1,33 (s, 9H), 1,95 (m_c , 2H), 2,35 (m_c , 2H), 3,45 (m_c , 2H), 3,49 (s, 2H), 3,55 (m_c , 4H), 7,01 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,06 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,39 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,41 (m_c , 2H), 7,79 (m_c , 2H), 7,83 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 8,69 (br s, 1H), 8,52 (m_c , 2H).

20H. Fremstilling av Ic hvor n er 2, R^3 og R^4 er hydrogen, R^1 og R^2 sammen med karbonatomet som de er bundet til, er 1-(metansulfonyl)piperidin og R^5 er 4-(4-klorfenoksy)fenyl

Til en oppløsning av den frie basen *N*-*tert*-butoksy-2-[4-(4-fenoksyfenylsulfonylmetyl)-piperidin-4-yl]-karboksamid (1,57 g, 3,26 mmol) i 67% metylenklorid/pyridin (16,5 ml) avkjølt til -78°C , ble satt en oppløsning av metansulfonylklorid (0,51 ml, 6,53 mmol) i metylenklorid (2 ml). Etter at reaksjonsblandingen var omrørt i 4 timer, ble 3N vandig saltsyre (25 ml) tilsatt og den vandige oppløsningen ble ekstrahert med etylacetat (2 x 60 ml). De samlede organiske ekstrakter ble vasket med saltoppløsning (2 x 50 ml), tørret over magnesiumsulfat og konsentrert i *vakuum*. Kromatografi over silikagel og eluering med 45% etylacetat/heksaner, ga *N*-*tert*-butoksy-2-[4-(4-fenoksyfenylsulfonylmetyl)-1-(metansulfonyl)piperidin-4-yl]-karboksamid (1,16 g, 64%). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1,33 (s, 9H), 2,05 (m_c , 2H), 2,37 (m_c , 2H), 2,79 (s, 3H), 3,23 (m_c , 2H), 3,43 (s, 2H), 3,47 (m_c , 2H), 7,01 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,06 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,39 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,85 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H); FABMS ($M^+ + H$): 559,1.

EKSEMPEL 21Fremstilling av forbindelser med Formel In

21A. Fremstilling av In hvor n er 2, R er etoksykarbonylmetyl, R¹ og R² er
 5 hydrogen og R⁵ er 4-fenoksyfenyl

Produktet fra Eksempel 20A, *N*-*tert*-butoksy-2-[4-(4-fenoksyfenylsulfonyl)-1-(etoksykarbonylmetyl)piperidin-4-yl]-acetamid, ble oppløst i dikloretan (10 ml), avkjølt til 0°C og mettet med saltsyre-gass. Reaksjonskaret ble deretter lukket, og
 10 oppløsningen ble omrørt i to dager ved 25°C. Oppløsningsmiddel ble fjernet fra reaksjonsblandingen under redusert trykk og residuet ble rensset ved preparativ TLC, under eluering med 10% metanol/ metylenklorid, hvilket ga *N*-hydroksy-2-[4-(4-fenoksyfenylsulfonyl)-1-(etoksykarbonylmetyl)piperidin-4-yl]-acetamid (420 mg), *m/e* = 477,1 (MH⁺, FABMS).

15 21B. Fremstilling av In hvor n er 2, R er isopropyl, R¹ og R² er hydrogen og R⁵ er 4-fenoksyfenyl

Produktet fra Eksempel 20B, *N*-*t*-butoksy-2-[4-(4-fenoksyfenylsulfonyl)-1-(isopropyl)piperidin-4-yl]-acetamid, ble omsatt med saltsyre-gass som beskrevet
 20 ovenfor, hvilket ga *N*-hydroksy-2-[4-(4-fenoksyfenylsulfonyl)-1-(isopropyl)piperidin-4-yl]-acetamid (155 mg), sm.p. 128°C, *m/e* = 432 (MH⁺, EIMS).

25 21C. Fremstilling av In hvor n er 2, og R varieres

Tilsvarende, ved å følge fremgangsmåten i Eksempel 21A ovenfor, men erstatte etyl-bromacetat med 3-pikolyklorid, ble *N*-hydroksy-2-[4-(4-fenoksyfenylsulfonyl)-1-(3-pikolyl)piperidin-4-yl]-acetamid fremstilt, sm.p. 185-
 30 192°C (dek.).

Tilsvarende, ved å følge fremgangsmåten i Eksempel 19A ovenfor, men erstatte *N*-*tert*-butoksy-2-[4-(4-fenoksyfenylsulfonyl)-piperidin-4-yl]-acetamid med

N-*tert*-butoksy-2-[4-[4-(4-fluorfenoksy)fenylsulfonyl]-piperidin-4-yl]-acetamid og ved å erstatte etyl-bromacetat med cyklopropylmetyl bromid, ble *N*-hydroksy-2-[4-[4-(4-fluorfenoksy)fenylsulfonyl]-1-cyklopropylmetyl piperidin-4-yl]-acetamid fremstilt, sm.p. 104-105°C.

5

Tilsvarende ble *N*-hydroksy-2-[4-(4-fenoksyfenylsulfonyl)-1-acetamidokarbonyl-metyl piperidin-4-yl]-acetamid fremstilt.

21D. Fremstilling av In hvor n er 2, og R varierer

10

Tilsvarende, ved å følge fremgangsmåten i Eksempel 21A ovenfor, men eventuelt ved å erstatte *N*-*tert*-butoksy-2-[4-(4-fenoksyfenylsulfonyl)-piperidin-4-yl]-acetamid med andre forbindelser med formel Iy og eventuelt ved å erstatte etyl-bromacetat med andre forbindelser med formel RX, hvor R er lavere alkyl, cykloalkylalkyl, acyl, alkoksykarbonylalkyl, pikolin, -SO₂R^a, hvor R^a er lavere alkyl eller -NR^bR^c, hvor R^b og R^c uavhengig er hydrogen eller lavere alkyl; og lignende og X er klor, brom eller jod, ble andre forbindelser med formel i fremstilt:

15

2-[1-etyl-4-(4-fenoksyfenylsulfonyl)-piperidin-4-yl]-*N*-hydroksyacetamid, sm.p. 182-183°C;

20

N-hydroksy-2-[1-metyl-4-(4-fenoksyfenylsulfonyl)-piperidin-4-yl]-acetamid, sm.p. 152-155°C;

N-hydroksy-2-[1-(2-metylpropyl)-4-(4-fenoksyfenylsulfonyl)-piperidin-4-yl]-acetamid, sm.p. 226-227°C;

25

2-[1-cyklopropylmetyl-4-(4-fenoksyfenylsulfonyl)-piperidin-4-yl]-acetamid, sm.p. 210-211°C;

2-[1-cyklopropylmetyl-4-[4-(4-klorfenoksy)-fenylsulfonyl]-piperidin-4-yl]-*N*-hydroksyacetamid, sm.p. 110-112°C; og

2-[1-acetyl-4-[4-(4-fluorfenoksy)fenylsulfonyl]-piperidin-4-yl]-*N*-hydroksyacetamid, m/e = 450 (MH⁺).

30

EKSEMPEL 22

Fremstilling av forbindelser med Formel Ia

Fremstilling av Ia hvor R⁵ er 4-fenoksyfenyl

4-Fenoksytiofenol (4,8 g) ble omrørt i 45 min. med kaliumhydrid (0,98 g) i *N,N*-dimetylformamid (100 ml) for å gi en homogen oppløsning av kalium-4-fenoksytiofenolat. Laktonet, (S)-3-karbobenzyl-oksyamino-2-oksetanon (5,3 g) (Arnold, L.D. *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 7105 (1985)), oppløst i 5 *N,N*-dimetylformamid (50 ml) ble deretter tilsatt ved romtemperatur. Etter omrøring i 30 minutter ble blandingen hellet i vann og ekstrahert med etylacetat. De samlede ekstraktene ble tørret over magnesiumsulfat og oppløsningsmiddel ble fjernet under redusert trykk, hvilket ga (*R*)-2-(benzyloksykarbonylamino)-3-(4-fenoksyfenyltio)-propionsyre (9,2 g). Dette kan anvendes direkte i neste trinn. 10

EKSEMPEL 23

Fremstilling av forbindelser med Formel lo

Fremstilling av lo hvor R⁵ er 4-fenoksyfenyl

15 Den ovenfor fremstilte (*R*)-2-(benzyloksykarbonylamino)-3-(4-fenoksyfenyltio)-propionsyre ble oppløst i metylenklorid (175 ml), avkjølt til 0°C og behandlet med *O*-(*tert*-butyl)hydroksylaminhydroklorid (7,7 g), 4-metylmorfolin (9,4 ml), 1-hydroksybenzotriazol (2,8 g) og *N*-etyl-*N'*-(3-dimetylaminopropyl)-20 karbodiimid (7,9 g). Blandingene fikk oppvarmes til romtemperatur, ble omrørt i 1,5 timer, og ble deretter fordelt mellom metylenklorid og vann. Oppløsningsmiddel ble fjernet fra den organiske fasen under redusert trykk, og residuet ble rensset ved "flash" kromatografi på silikagel, under eluering med 0 til 50% etylacetat/heksan, hvilket ga (*R*)-2-(benzyloksykarbonylamino)-*N*-*tert*-butoksy-25 3-(4-fenoksyfenyltio)-propionamid (7,4 g) som et hvitt skum.

EKSEMPEL 24

Fremstilling av forbindelser med Formel lp

Fremstilling av lp hvor n er 2 og R⁵ er 4-fenoksyfenyl

30 (*R*)-*N*-*tert*-butoksy-2-(benzyloksykarbonylamino)-3-(4-fenoksyfenyltio)-propionamid (1,5 mmol) ble oppløst i metanol (140 ml), og en oppløsning av OXONE (15 g) i vann (50 ml) ble tilsatt under kraftig omrøring. Oksydasjonen er

normalt fullstendig innen 2 timer. Blandingen ble deretter fordelt mellom metylenklorid og vann. Oppløsningsmidlet ble fjernet fra den tørrede organiske fasen under redusert trykk, hvilket ga (*R*)-2-(benzyloksykarbonylamino)-*N*-*tert*-butoksy-3-(4-fenoksyfenylsulfonyl)-propionamid (8,3 g) i nær kvantitativt utbytte.

5

EKSEMPEL 25

Fremstilling av forbindelser med Formel Iq

Fremstilling av Iq hvor n er 2, R¹ er hydrogen, R² er -NR⁶R⁷, hvor R⁶ er hydrogen og R⁷ er benzyloksykarbonylamino og R⁵ er 4-fenoksyfenyl

10

En oppløsning av (*R*)-2-(benzyloksykarbonylamino)-*N*-*tert*-butoksy-3-(4-fenoksy-fenylsulfonyl)-propionamidet (1,2 g) oppnådd i Eksempel 16 i metylenklorid (5 ml) ble fortynnet med trifluoreddiksyre (30 ml). Oppløsningen fikk stå natten over og oppløsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Dette residuet ble kromatografert på silikagel, under eluering med 10% metanol/metylenklorid, hvilket ga (*R*)-2-(benzyloksykarbonylamino)-*N*-hydroksy-3-(4-fenoksyfenylsulfonyl)-propionamid (400 mg), sm.p. 195-202°C.

15

EKSEMPEL 26

Fremstilling av forbindelser med Formel Ir

Fremstilling av Ir hvor n er 2 og R⁵ er 4-fenoksyfenyl

20

(*R*)-2-(benzyloksykarbonylamino)-*N*-*tert*-butoksy-3-(4-fenoksyfenylsulfonyl)-propionamid (6,0 g) oppnådd fra Eksempel 17, ble oppløst i etanol (100 ml) og hydrogenert ved 1 atmosfære i nærvær av 10% palladium på karbon (6 g) i en periode på 18 timer. Katalysatoren ble filtrert fra, og oppløsningsmidlet fjernet fra filtratet under redusert trykk, hvilket ga (*R*)-2-amino-*N*-*tert*-butoksy-3-(4-fenoksyfenylsulfonyl)-propionamid som et glass.

25

30

EKSEMPEL 27

Fremstilling av forbindelser med Formel Is

Fremstilling av Is hvor n er 2, R¹ er hydrogen, R² er -NR⁶R⁷, hvor R⁶ og R⁷ begge er hydrogen og R⁵ er 4-fenoksyfenyl

Tilsvarende som i Eksempel 25 ble (*R*)-2-amino-*N*-*tert*-butoksy-3-(4-fenoksyfenylsulfonyl)-propionamid (6,0 g) oppløst i 1,2-diklorethan (5 ml) og avkjølt til -20°C og boblet i 20 minutter med saltsyregass i et trykkrør. Kolben ble deretter lukket, og blandingen ble omrørt natten over. Røret ble avkjølt, luftet og fikk oppvarmes. Oppløsningen ble vasket med metanol, og oppløsningsmidlet ble fjernet fra filtratet under redusert trykk og utgitt med 1:1 heksan/etylacetat (4 ml). Residuet ble filtrert og tørret, hvilket ga (*R*)-2-amino-*N*-hydrokso-3-(4-fenoksyfenylsulfonyl)-propionamidhydroklorid, sm.p. 178-180°C (dek.).

EKSEMPEL 28

Fremstilling av forbindelser med Formel It

Fremstilling av It hvor n er 2, R¹ er hydrogen, R² er -NR⁶R⁷, hvor R⁶ er hydrogen og R⁷ er CBZ-(S)-valinamido og R⁵ er 4-fenoksyfenyl

Til en oppløsning av (*R*)-2-amino-*N*-*tert*-butoksy-3-(4-fenoksyfenylsulfonyl)-propionamid (1,9 g) i metylenklorid (30 ml) ble satt CBZ-(S)-valin (1,6 g), 1-hydroksybenzotriazol (0,9 g), trietylamin (1 ml) og *N*-etyl-*N*-(3-dimetylaminopropyl)-karbodiimid (1,3 g). Etter omrøring natten over ved romtemperatur, ble oppløsningen fordelt mellom metylenklorid og vann og etter at det organiske laget var tørret over magnesiumsulfat, ble oppløsningsmidlet fjernet under redusert trykk, hvilket ga (*R*)-*N*-*tert*-butoksy-2-(CBZ-valinamido)-3-(4-fenoksyfenylsulfonyl)-propionamid, som ble anvendt uten ytterligere rensning.

EKSEMPEL 29

Fremstilling av forbindelser med Formel lu

Fremstilling av lu hvor n er 2, R¹ er hydrogen, R² er -NR⁶R⁷, hvor R⁶ er hydrogen og R⁷ er (S)-valinamido og R⁵ er 4-fenoksyfenyl

En oppløsning av (*R*)-*N*-*tert*-butoksy-2-(CBZ-valinamido)-3-(4-fenoksyfenylsulfonyl)-propionamid (fremstilt ovenfor) i en blanding av metanol (300 ml) og etanol (100 ml) ble omrørt under hydrogen ved 1 atmosfære med palladium på karbon katalysator (10% Pd, 4 g) i 3 timer. Blandingen ble filtrert og

filtratet inndampet under redusert trykk. Residuet ble kromatografert på silikagel, under eluering med 0-3% metanol i metylenklorid, hvilket ga (*R*)-*N*-*tert*-butoksy-2-valinamido-3-(4-fenoksyfenylsulfonyl)-propionamid (1,6 g).

5

EKSEMPEL 30

Fremstilling av forbindelser med Formel Iv

Fremstilling av Iv hvor n er 2, R¹ er hydrogen, R² er -NR⁶R⁷, hvor R⁶ er hydrogen og R⁷ er (S)-valinamido og R⁵ er 4-fenoksyfenyl

10

En oppløsning av (*R*)-*N*-*tert*-butoksy-2-valinamido-3-(4-fenoksyfenylsulfonyl)-propionamid (1,6 g) i 1,2-dikloretan (50 ml) ble avkjølt til -20°C og boblet i 15-20 minutter med saltsyre-gass i et trykkrør. Kolben ble deretter lukket og blandingen ble omrørt i 24 timer. Etter avkjøling ble røret forsiktig luftet, og innholdet ble inndampet for å gi en gummi, som etter utgnidning med etylacetat ga et råprodukt som et hvitt pulver. Dette produktet ble omrørt natten over med 10% metanol/metylenklorid (20 ml) og filtrert for å fjerne urenheter. Dette ble gjentatt tre ganger, hvilket ga (*R*)-*N*-hydroksy-2-valinamido-3-(4-fenoksyfenylsulfonyl)-propionamidhydroklorid (760 mg), sm.p. 214-217°C.

15

20

EKSEMPEL 31

Fremstilling av forbindelser med Formel Iw

Fremstilling av Iw hvor n er 2, Y er hydroksy eller lavere alkoksy, R¹ og R² sammen med karbonatomet som de er bundet til, er tetrahydropyan-4-yl, R³ er hydrogen og R⁴ er benzyl og R⁵ er 4-(4-klorfenoksy)fenyl

25

30

1. Til en oppløsning av 4-[4-(4-klorfenoksy)fenyltiometyl]-tetrahydropyran-4-karboxylsyre-metylester i 20% tetrahydrofuran-metanol (9,5 ml) ble satt dråpevis en oppløsning av OXONE (1,53 g, 2,49 mmol) i vann (8 ml) mens det ble holdt en indre temperatur på 15-20°C. Blandingen ble omrørt 2 timer og blandingen ble oppløst i 40% etylacetat/vann (200 ml). Lagene ble fordelt og det vandige laget tilbakeekstrahert ved anvendelse av etylacetat (2 x 50 ml). De samlede organiske lag ble tørret over magnesiumsulfat, konsentrert og residuet ble renset ved preparativ kromatografi (20 x 40-1000 µm plater), under eluering

med 50% etylacetat/heksaner) hvilket ga 4-[4-(4-klorfenoksy)fenylsulfonylmetyl]-tetrahydropyran-4-karboksytsyre-metylester (460 mg, 71%). $^1\text{HNMR}$ (CDCl_3) δ 1,71-1,82 (m, 2H), 2,23 (dm, $J = 13,6$ Hz, 2H), 3,47 (s, 2H), 3,58-3,67 (m, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,73-3,81 (m, 2H), 6,97-7,10 (m, 4H), 7,39 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,84 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H).

2. Litium-diisopropylamid ble fremstilt ved tilsetning av 2,5M *N*-butyllitium (610 μl , 1,53 mmol) i heksaner til en oppløsning av diisopropylamin (200 μl , 1,53 mmol) i tetrahydrofuran (3 ml) ved 0°C og omrøring i 20 minutter. En oppløsning av 4-[4-(4-klorfenoksy)-fenylsulfonylmetyl]-tetrahydropyran-4-karboksytsyre-metylester (540 mg, 1,27 mmol) i tetrahydrofuran (1 ml) ble deretter satt til oppløsningen av litium-diisopropylamid ved -78°C og omrørt i ytterligere 60 minutter. Benzylbromid (181 μl , 1,53 mmol) ble satt til blandingen, omrørt i 50 minutter, oppvarmet til romtemperatur over 30 minutter og omrørt i ytterligere 3 timer. Blandingen ble deretter fortynnet med 0,1M vandig saltsyre (25 ml) og ekstrahert med metylenklorid (2 x 50 ml). De samlede organiske lag ble tørret over magnesiumsulfat, konsentrert i *vakuum*, og kromatografert over silikagel; under eluering med 20% etylacetat/heksaner, hvilket ga 3-benzyl-4-[4-(4-klorfenoksy)fenylsulfonylmetyl]-tetrahydropyran-4-karboksytsyre-metylester (440 mg, 67%). IR (KBr) 1736 cm^{-1} ; $^1\text{HNMR}$ (CDCl_3) δ 1,78 (dm, $J = 13,5$ Hz, 1H), 2,02-2,17 (m, 2H), 2,39 (dm, $J = 13,5$ Hz, 1H), 3,19-3,23 (m, 2H), 3,37-3,45 (td, $J = 11,9, 2,4$ Hz, 2H), 3,77-3,85 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,88-3,98 (m, 2H), 4,07-4,17 (m, 2H), 6,83-6,90 (m, 4H), 6,94 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,08-7,15 (m, 3H), 7,37 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,62 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H); FABMS ($\text{M}^+ + \text{H}$): 515.

EKSEMPEL 32

Fremstilling av forbindelser med Formel Ix

Fremstilling av Ix hvor n er 2, Y er hydroksy, R¹ og R² sammen med

- 5 karbonatomet som de er bundet til, er tetrahydropyan-4-yl, R³ er hydrogen og R⁴
er benzyl og R⁵ er 4-(4-klorfenoksy)feny

- Til en oppløsning av 3-benzyl-4-[4-(4-klorfenoksy)-fenylsulfonylmetyl]-
 tetrahydropyran-4-karboksyisyre-metylester (410 mg, 0,80 mmol) i *N,N*-
 10 dimetylformamid (4 ml) ble satt litium-jodid (1,06 g, 7,96 mmol), fulgt av natrium-
 cyanid (78 mg, 1,59 mmol). Blandingen ble oppvarmet til 120°C i 8 timer, avkjølt
 til romtemperatur, *N,N*-dimetylformamid-oppløsningsmidlet ble fjernet ved
 oppvarmning under redusert trykk og residuet fordelt mellom etylacetat (150 ml)
 og mettet vandig natrium-bisulfitt (50 ml). Etylacetat-laget ble tørret over
 15 magnesiumsulfat, konsentrert i *vakuum*, og rensset ved preparativ kromatografi
 (20 x 40-1000 µm plater), under eluering med 8% metanol/metylenklorid), hvilket
 ga 317 mg (80%) 3-benzyl-4-[4-(4-klorfenoksy)-fenylsulfonylmetyl]-
 tetrahydropyran-4-karboksyisyre ¹HNMR (*N,N*-dimetylformamid-forurensning,
 CDCl₃) δ 1,74 (dm, *J* = 13,5 Hz, 1H), 2,05-2,18 (m, 2H), 2,42 (dm, *J* = 13,5 Hz,
 20 1H), 3,22-3,26 (m, 2H), 3,48-3,58 (m, 2H), 3,78-4,18 (m, 5H), 6,83-6,88 (m, 4H),
 6,93 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,08-7,13 (m, 3H), 7,36 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,62 (d, *J* =
 8,7 Hz, 2H); CIMS (NH₃, M⁺ + NH₄⁺): 518.

25

30

EKSEMPEL 33**Fremstilling av forbindelser med Formel I**

Fremstilling av I hvor n er 2, R² er -NR⁶R⁷, hvor R⁶ og R⁷ begge er metyl og R⁵ er 4-fenoksyfenyl

5

Til en oppløsning av (*R*)-2-amino-*N*-*tert*-butoksy-3-(4-fenoksyfenylsulfonyl)-propionamid (1,6 g) i *N,N*-dimetylformamid (5 ml) ble satt kaliumkarbonat (0,5 g) og metyljodid (550 µl). Etter omrøring i 2,5 timer, ble blandingen fordelt mellom etylacetat og vann og etter at det organiske laget var tørret over

10 magnesiumsulfat, ble oppløsningsmidlet fjernet under redusert trykk. Residuet ble kromatografert på silikagel, under eluering med 50% etylacetat/heksan hvilket ga (*R*)-*N*-*tert*-butoksy-2-dimetylamino-3-(4-fenoksyfenylsulfonyl)-propionamid (0,6 g).

Denne forbindelsen, (*R*)-*N*-*tert*-butoksy-2-dimetylamino-

15 3-(4-fenoksyfenylsulfonyl)-propionamid, ble oppløst i 1,2-dikloretan (50 ml), avkjølt til -30°C og boblet i 15-20 minutter med saltsyregass i et trykkrør. Kolben ble deretter lukket og blandingen ble omrørt natten over. Etter avkjøling ble røret forsiktig luftet og innholdet inndampet, hvilket ga en gummi, som etter utgnidning med 2:1 heksan/etylacetat ga et hvitt pulver, (*R*)-2-dimetylamino-*N*-hydrokso-3-(4-fenoksyfenylsulfonyl)-propionamidhydroklorid (0,43 g), sm.p. 65-70°C.

20

EKSEMPEL 34**Fremstilling av forbindelser med Formel I**

Fremstilling av I hvor n er 2, R² er -NR⁶R⁷, hvor R⁶ er hydrogen og R⁷ er dimetylaminosulfonyl og R⁵ er 4-fenoksyfenyl

25

Til en oppløsning av (*R*)-2-amino-*N*-*tert*-butoksy-3-(4-fenoksyfenylsulfonyl)-propionamid (1,5 g) i metylenklorid (20 ml) og pyridin (1,2 ml) ble satt dimetylsulfamoylklorid (1 ml) og blandingen ble omrørt natten over ved

30 romtemperatur. Blandingene ble fordelt mellom metylenklorid og vann og etter at det organiske laget var tørret over magnesiumsulfat, ble oppløsningsmidlet fjernet under redusert trykk. Residuet ble kromatografert på silikagel, under eluering med

0-45% etylacetat/heksan, hvilket ga (*R*)-*N*-*tert*-butoksy-2-dimetylaminosulfonamido-3-(4-fenoksyfenylsulfonyl)-propionamid (1,6 g).

Denne forbindelsen, (*R*)-*N*-*tert*-butoksy-2-dimetylaminosulfonamido-3-(4-fenoksyfenylsulfonyl)-propionamid, ble oppløst i trifluoreddiksyre (30 ml) og blandingen ble omrørt natten over ved romtemperatur. Trifluoreddiksyren ble fjernet under redusert trykk og residuet kromatografert på silikagel, under eluering med 10% metanol/metylenklorid, hvilket ga (*R*)-2-dimetylaminosulfonamido-3-(4-fenoksyfenylsulfonyl)-*N*-hydroksypionamid-hydroklorid (550 mg). ¹H NMR (d₆-DMSO) 7,90 (d,2H), 7,47 (d,2H), 7,25 (t,1H), 7,13 (m,4H), 3,95 (m,1H), 3,55 (m,2H), 2,6 (s,6H).

EKSEMPEL 35

Eksempel på fremstilling av forbindelser med Formel I i stor skala

15 Fremstilling av I hvor n er 2, R¹ og R² sammen med karbonatomet som de er bundet til, er tetrahydropyran, R³ og R⁴ er hydrogen og R⁵ er 4-(4-klorfenoksy)fenyl

1. Fremstilling av en forbindelse med formel (7a)

20 Til en blanding av *N,N*-dimetylformamid (56 kg) og dietyl malonat (22 kg) ble satt en 21% oppløsning av natrium-etoksyd i etanol (45 kg), fulgt av 2-kloretyleter (19 kg). Blandingen ble oppvarmet til 85°C, hvilket forårsaket at etanol ble destillert fra blandingen. Temperaturen ble hevet til 120°C inntil all dannet etanol var fjernet (3 timer) og deretter fikk blandingen avkjøles til 25°C. Blandingens deretter igjen oppvarmet til 120°C og ytterligere 45 kg av en 21% oppløsning av natriumetoksyd i etanol ble tilsatt med en slik hastighet at den dannede etanol ble avdestillert. Da destillasjonen var fullstendig ble blandingen avkjølt til 100°C og etter at det var funnet at omsetningen var fullstendig, avkjølt til 25°C. Blandingens ble fordelt mellom toluen (80 kg) og vann (216 kg) og oppløsningsmidlet ble
30 fjernet fra det organiske laget ved destillasjon. Produktet ble anvendt i neste trinn uten ytterligere rensning.

2. Fremstilling av en forbindelse med formel (8a) hvor R¹ og R² sammen med karbonatomet som de er bundet til, representerer tetrahydropyran

En oppløsning av dietyl-tetrahydro-4H-pyran-4,4-dikarboksylat, forbindelsen formel (7a), (12 kg) i toluen (104 kg) ble avkjølt til mellom -30°C til -35°C og

- 5 diisobutylaluminum-hydrid (69 kg) ble tilsatt med en slik hastighet at reaksjonstemperaturen ble holdt på -25°C. Etter at tilsetningen var fullstendig ble temperaturen hevet til 15°C over 3 timer og reaksjonsblandingen ble omrørt inntil alt utgangsmateriale var oppbrukt. Blandingen ble deretter igjen avkjølt til -15°C og fikk stå natten over. Produktet ble fordelt mellom etylacetat (54 kg), etanol (48
- 10 kg) og mettet natrium-sulfat-oppløsning (60 liter) og blandingen ble omrørt natten over ved 25°C. De utfelte saltene ble filtrert fra, vasket med tetrahydrofuran og filtratet ble vasket med saltoppløsning og fraskilt. Det organiske laget ble tørret over magnesiumsulfat og oppløsningsmidlet fjernet under redusert trykk, hvilket ga etyl 4-hydroksymetyltetrahydropyran-4-karboksylat (3,8 kg), forbindelsen med
- 15 formel (8a).

3. Fremstilling av en forbindelse med formel (9a) hvor R¹ og R² sammen med karbonatomet som de er bundet til, representerer tetrahydropyran

- Til en oppløsning av litiumhydroksyd-monohydrat (4,46 kg) i metanol (44
- 20 liter) og vann (11 kg) ble satt etyl-4-hydroksymetyl-tetrahydropyran-4-karboksylat (8,0 kg). Blandingen ble tilbakeløpsbehandlet i 30 minutter, og deretter ble oppløsningsmidlet fjernet under redusert trykk. Blandingen ble avkjølt til 20°C, metyl-*tert*-butyleter (14,8 kg) ble tilsatt, blandingen ble omrørt i 10 minutter og fikk sette seg. Det øverste organiske laget ble fraskilt. Dette ble gjentatt enda to
- 25 ganger, og deretter ble den gjenværende blanding avkjølt til -10°C, og en oppløsning av 31% saltsyre (13 kg) i vann (3 kg) ble tilsatt, mens temperaturen ble holdt under 5°C. Blandingen ble ekstrahert flere ganger med tetrahydrofuran og de samlede organiske faser ble tørret over magnesiumsulfat. Omtrent 90% av tetrahydrofuranet ble fjernet og den gjenværende oppløsning ble satt til en
- 30 blanding av heksan (64,5 kg) og metyl *tert*-butyleter (23,7 kg) under omrøring. Det utfelte faste materialet ble filtrert fra og tørret under redusert trykk ved 60°C, hvilket ga 4-hydroksymetyl-tetrahydropyran-4-karboksylsyre (3,7 kg), forbindelsen med formel (9a).

4. Fremstilling av en forbindelse med formel Ia hvor R¹ og R² sammen med karbonatomet som de er bundet til, representerer tetrahydropyran

Til en blanding av 4-hydroksymetyl-tetrahydropyran-4-karboksytsyre (3,84 kg) og 4-dimetylaminopyridin (0,6 kg) i diklormetan (32 liter) ble satt trietylamin (4,88 kg). Blandingen ble avkjølt til -20°C og en oppløsning av benzensulfonylchlorid (4,66 kg) i diklormetan (5 liter) ble tilsatt over en periode på 35 minutter, mens temperaturen ble holdt under -10°C. Blandingen ble omrørt ved -10°C i 30 minutter, deretter ble 3N saltsyre (10 liter) og vann (10 liter) tilsatt under omrøring og lagene fikk deretter separeres. Det organiske laget ble fraskilt, det vandige laget ble vasket med diklormetan (16 liter), de samlede organiske lag ble vasket med vandig 5% natriumbikarbonat-oppløsning (12 liter) og deretter med vann (12 liter) og oppløsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk, hvilket ga 2,7-dioksaspiro[3,5]nonan-1-on, en forbindelse med formel (10a)

Til en blanding av 60% natriumhydrid (0,92 kg) i tetrahydrofran (26 liter) ved 0°C ble satt en oppløsning av 4-(4-klorfenoksy)tiofenol (4,37 kg) i tetrahydrofuran (15 liter), mens temperaturen ble holdt under 10°C. Blandingen fikk oppvarmes til romtemperatur i 30 minutter, og ble deretter igjen avkjølt til 0°C. Den konsentrerte oppløsning av 2,7-dioksaspiro[3,5]nonan-1-on oppnådd ovenfor ble deretter satt langsomt til denne blanding, mens temperaturen ble holdt under 10°C. Blandingen fikk oppvarmes til romtemperatur og ble omrørt i 30 minutter. Blandingen ble deretter behandlet med 3N saltsyre (16 liter) og diklormetan (30 liter). Det organiske laget ble fraskilt og det vandige laget ekstrahert to ganger med diklormetan (20 liter). De samlede organiske lag ble vasket med vann (20 liter), filtrert og 100 liter oppløsningsmiddel fjernet under atmosfærisk trykk. Til det gjenværende reaksjonsprodukt ble satt acetonitril (60 liter) og etter at ytterligere 60 liter oppløsningsmiddel var fjernet ved destillasjon, ble acetonitril (40 liter) tilsatt og det totale volum av det gjenværende redusert til 30 liter ved destillasjon. Denne blandingen ble deretter oppvarmet til svakt tilbakebøp (80°C) og deretter langsomt avkjølt til 0°C. Produktet ble filtrert fra, vasket med heksan og tørret til ca. 60°C under redusert trykk, hvilket ga 4-[4-(4-klorfenoksy)fenyl-tiometyl]tetrahydropyran-4-karboksytsyre (5,61 kg).

5. Fremstilling av en forbindelse med formel Iba hvor R¹ og R² sammen med karbonatomet som de er bundet til, representerer tetrahydropyran

En oppløsning av 4-[4-(4-klorfenoksy)fenyliometyl]tetrahydropyran-4-karboksytsyre (5,5 kg) og *N,N*-dimetylformamid (27 ml) i diklormetan (27,5 liter)

- 5 ble avkjølt til 5°C og oksalyklorid (1,4 liter) ble langsomt tilsatt under omrøring. Etter at tilsetningen var fullstendig, fikk blandingen oppvarmes til romtemperatur og ble omrørt i 2 timer, og dannet således en forbindelse med formel (12). Oppløsningen ble deretter igjen avkjølt til 10°C og en blanding av 50% vandig hydroksylamin (5,4 liter), *tert*-butanol (12,1 liter) og tetrahydrofuran (30,5 liter) ble
- 10 langsomt tilsatt, mens temperaturen ble holdt under 21°C. Blandingen fikk deretter oppvarmes til romtemperatur inntil omsetningen var fullstendig. Oppløsningsmidlet ble deretter avdampet under redusert trykk inntil 90% var fjernet, på hvilket tidspunkt acetonitril (42,5 liter) ble tilsatt og det gjenværende diklormetan fjernet ved destillasjon under redusert trykk. Den gjenværende
- 15 oppløsning ble oppvarmet under tilbaketilbake, og vann (126 kg) ble tilsatt med en slik hastighet at tilbaketilbake ble opprettholdt. Oppløsningen ble deretter avkjølt til 5°C i 12 timer og det således oppnådde faste stoff filtrert fra. Dette produktet ble vasket med vann og tørret under vakuum ved 50°C hvilket ga
- 20 4-[4-(4-klorfenoksy)fenyliometyl]tetrahydropyran-4-(*N*-hydroksykarboksamid) (5,06 kg), en forbindelse med formel Iba.

6. Fremstilling av en forbindelse med formel Id hvor R¹ og R² sammen med karbonatomet som de er bundet til, representerer tetrahydropyran

Til en oppløsning av 4-[4-(4-klorfenoksy)fenyliometyl]-tetrahydropyran-

- 25 4-(*N*-hydroksykarboksamid) (5,06 kg) i tetrahydrofuran (28 liter) og metanol (112 liter) ved 15°C ble satt en oppløsning av OXONE (14,23 kg) i vann (72 liter) under omrøring, mens man sikret at temperaturen ikke oversteg 16°C. Etter at tilsetningen var fullstendig, ble temperaturen hevet til 20°C, og blandingen ble omrørt i 3 timer, og deretter hellet i en kald blanding (5°C) av toluen (60 liter) og
- 30 etylacetat (98 liter) under omrøring. Den resulterende blanding ble filtrert, de således oppnådde organiske og vandige lag ble separert, og det vandige laget ble vasket med en blanding av etylacetat (25 liter) og toluen (10 liter). Denne vasking ble gjentatt enda to ganger. De samlede ekstrakter og organiske lag ble

vasket to ganger med vann (25 liter) og oppløsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk til et volum på 30 liter. Oppløsningen ble avkjølt til 5°C og det faste stoffet ble filtrert fra, vasket med etylacetat/vann og tørret under vakuum ved 50°C, hvilket ga 4-[4-(4-klorfenoksy)fenylsulfonylmetyl]-tetrahydropyran-4-(N-hydroksykarboksamid) (4,3 kg).

7. Tilsvarende kan andre forbindelser med formel I fremstilles.

EKSEMPEL 36

Dette eksempel illustrerer fremstilling av representative farmasøytiske preparater for oral administrering inneholdende en forbindelse med formel I eller et farmasøytisk godtagbart salt derav, f.eks. N-hydroksy-2-[4-(4-fenoksyfenylsulfonyl)-piperidin-4-yl]-acetamid:

A.	<u>Ingredienser</u>	<u>% vekt/vekt</u>
	Forbindelse med formel I	20,0%
	Laktose	79,5%
	Magnesiumstearat	0,5%

De ovenstående ingredienser blandes og fylles i harde gelatin-kapsler inneholdende 100 mg hver, idet en kapsel vil være tilnærmet en total daglig dose.

B.	<u>Ingredienser % vekt/vekt</u>	
	Forbindelse med formel I	20,0%
	Magnesiumstearat	0,9%
	Stivelse	8,6%
	Laktose	79,6%
	PVP (polyvinylpyrrolidin)	0,9%

De ovenfor angitte ingredienser bortsett fra magnesiumstearat, blandes og granuleres ved anvendelse av vann som granuleringsvæske. Preparatet blir deretter tørret, blandet med magnesiumstearatet og formet til tabletter med en passende tabletterings-maskin.

C. Ingredienser

	Forbindelse med formel I	0,1 g
	Propylenglykol	20,0 g
5	Polyetylglykol 400	20,0 g
	Polysorbat 80	1,0 g
	Vann	q.s. 100 ml

Forbindelsen med formel I oppløses i propylenglykol, polyetylglykol 400 og
 10 polysorbat 80. En tilstrekkelig mengde vann blir deretter tilsatt under omrøring til å
 gi 100 ml av oppløsningen som blir filtrert og fylt på flasker.

D. Ingredienser% vekt/vekt

	Forbindelse med formel I	20,0%
15	Jordnøttolje	78,0%
	Span 60	2,0%

Ingrediensene ovenfor smeltes, blandes og fylles i myke, elastiske kapsler.

20 EKSEMPEL 37

Dette eksempel illustrerer fremstilling av et representativt farmasøytisk
 preparat for parenteral administrering, inneholdende en forbindelse med formel I
 eller et farmasøytisk godtagbart salt derav, *f.eks.* *N*-hydroksy-2-[4-(4-
 25 fenoksyfenylsulfonyl)-piperidin-4-yl)]-acetamid:

Ingredienser

	Forbindelse med formel I	0,02 g
	Propylenglykol	20,0 g
30	Polyetylglykol 400	20,0 g
	Polysorbat 80	1,0 g
	0,9% saltoppløsning	q.s. 100 ml

Forbindelsen med formel I oppløses i propylenglykol, polyetylglykol 400 og polysorbat 80. En tilstrekkelig mengde 0,9% saltoppløsning blir deretter tilsatt under omrøring til å gi 100 ml av I.V. oppløsningen som blir filtrert gjennom et 0,2 µ membran-filter og pakket under sterile betingelser.

5

EKSEMPEL 38

Dette eksempel illustrerer fremstilling av et representativt farmasøytisk preparat i suppositorie-form inneholdende en forbindelse med formel I eller et farmasøytisk godtagbart salt derav, f.eks. N-hydroksy-2-[4-(4-fenoksyfenylsulfonyl)-piperidin-4-yl]]-acetamid:

10

15

<u>Ingredienser</u>	<u>% vekt/vekt</u>
Forbindelse med formel I	1,0%
Polyetylglykol 1000	74,5%
Polyetylglykol 4000	24,5%

Ingrediensene smeltes sammen og blandes på et dampbad og helles i former inneholdende 2,5 g total vekt.

20

EKSEMPEL 39

Dette eksempel illustrerer fremstilling av et representativt farmasøytisk preparat for insufflasjon inneholdende en forbindelse med formel I eller et farmasøytisk godtagbart salt derav, f.eks. N-hydroksy-2-[4-(4-fenoksyfenylsulfonyl)-piperidin-4-yl]]-acetamid

25

30

<u>Ingredienser</u>	<u>% vekt/vekt</u>
Mikronisert forbindelse med formel I	1,0%
Mikronisert laktose	99,0%

Ingrediensene males, blandes og pakkes i en insufflator utstyrt med doserings-pumpe

EKSEMPEL 40

Dette eksempel illustrerer fremstilling av et representativt farmasøytisk preparat i nebulisert form inneholdende en forbindelse med formel I eller et

5 farmasøytisk godtagbart salt derav, *f.eks.* *N*-hydroksy-2-[4-(4-fenoksyfenylsulfonyl)-piperidin-4-yl)]-acetamid:

	<u>Ingredienser</u>	<u>% vekt/vekt</u>
	Forbindelse med formel I	0,005%
10	Vann	89,995%
	Etanol	10,000%

Forbindelsen med formel I oppløses i etanol og blandes med vann. Preparatet pakkes deretter i en nebulisator utstyrt med doseringspumpe.

15

EKSEMPEL 41

Dette eksempel illustrerer fremstilling av et representativt farmasøytisk preparat i aerosol-form inneholdende en forbindelse med formel I eller et

20 farmasøytisk godtagbart salt derav, *f.eks.* *N*-hydroksy-2-[4-(4-fenoksyfenylsulfonyl)-piperidin-4-yl)]-acetamid:

	<u>Ingredienser</u>	<u>% vekt/vekt</u>
	Forbindelse med formel I	0,10%
25	Drivmiddel 11/12	98,90%
	Oleinsyre	1,00%

Forbindelsen med formel I dispergeres i oleinsyre og drivmidlene. Den resulterende blandingen blir deretter hellet i en aerosol-beholder utstyrt med

30 måle-ventil.

EKSEMPEL 42**In Vitro forsøk**

42A. Isolering av MMP for forsøk

Det katalytiske domenet til human kollagenase-1 ble uttrykt som et fusjonsprotein med ubiquitin i *E. Coli* (Gehring, E.R. *et al.*, *J. Biol. Chem.*, **270**, 22507, (1995)). Etter rensning av fusjonsproteinet, ble fibroblast kollagenase-1 katalytisk domene frigjort ved behandling med 1mM aminofenyl-kvikksølv(IV)acetat (APMA) i 1 time ved 37°C og rensset ved sink-chelat kromatografi.

Human kollagenase-2 og gelatinase B ble isolert i aktiv form fra "buffy coat" (Mookhtiar, K.A. *et al.*, *Biochemistry*, **29**, 10620, (1990)).

Propeptidet og katalytisk domene-porsjonen av human kollagenase-3 ble uttrykt i *E. Coli* som et N-terminal fusjonsprotein med ubiquitin. Etter rensning ble det katalytiske domenet oppnådd ved behandling med 1 mM APMA i 1 time ved 37°C og rensset ved sink-chelat-kromatografi.

Rotte-kollagenase-3 ble rensset i aktiv form fra dyrkningsmedium med livmor-glattmuskel-celler (Roswit, W.T. *et al.*, *Arch. Biochem. Biophys.*, **225**, 285-295 (1983)).

Den katalytiske og fibronektin-lignende del av human progelatinase A ble uttrykt som et fusjonsprotein med ubiquitin i *E. Coli*. Forsøk ble utført på autolytisk aktivert materiale. Rotte-progelatinase A ble rensset fra et dyrkningsmedium av interleukin-1 stimulerte keratinocytter og aktivert ved behandling med 1 mM APMA i time ved 37°C og deretter dialysert for å fjerne overskudd APMA.

Human prostromelysin-1 ble rensset fra dyrkningsmedium av synovial fibroblaster ved affinitets-kromatografi ved anvendelse av immobilisert monoklonalt antistoff. Zymogen ble aktivert ved behandling med trypsin (1,5 µg/ml) i 1 time ved 23°C hvilket ga en blanding av 45 og 28 kD arter. Det katalytiske domenet til human stromelysin ble fremstilt ved ekspresjon og rensning av prostromelysin-1 fra *E. Coli* og aktivert med 1 mM APMA i 1 time ved 37°C, fulgt av dialyse. Rotte prostromelysin-1 ble uttrykt i Chinese Hampster eggstokk-celler og rensset fra dyrkningsmediet. Det ble aktivert med 1 mM APMA i 1 time ved 37°C, fulgt av dialyse.

Human promatrilysin ble uttrykt og rensset fra Chinese Hampster eggstokkceller (Barnett, J. *et al.*, *Prot. Expres. Pur.*, **5**, 27, (1994)). Zymogenet ble aktivert ved behandling med 1 mM APMA i 1 time ved 37°C og rensset ved sink-chelat-kromatografi.

Forbindelser med formel I viste evne til å hemme kollagenaser når de ble testet i dette forsøket.

42B. In Vitro forsøksmetode

5

Forsøk ble utført i forsøks-buffer (50 mM Tricin pH 7,5, 200 mM natriumklorid, 10 mM kalsiumklorid, 0,005% Brij-35) inneholdende 2,5% metylsulfoksyd (DMSO) når substrat og inhibitor var fortynnet i den. Lageroppløsninger av inhibitorer ble fremstilt i 100% DMSO. Lageroppløsninger av substratet ble fremstilt i 100% DMSO i en konsentrasjon på 2 mM.

10

Forsøksmetoden ble basert på hydrolyse av MCA-Pro-Leu-Gly-Leu-DPA-Ala-Arg-NH₂ (Bachem, Inc.) ved 37°C (Knight, C.G. *et al.*, *FEBS*, **296**, 263-266 (1992)). Fluorescens-enderinger ble overvåket med et Perkin-Elmer LS-50B fluorimeter ved anvendelse av en eksitasjons-bølgelengde på 328 nm og en emisjons-bølgelengde på 393 nm. Substratkonsentrasjonen anvendt i forsøkene var 10 µmol. Inhibitoren ble fortynnet i forsøkene fra oppløsning i 100% DMSO og kontroller erstattet med et likt volum av DMSO, slik at den endelige DMSO-konsentrasjonen fra inhibitor- og substrat-fortynninger i alle forsøk var 2,5%. Hemningsresultater er uttrykt som den inhibitor-konsentrasjon som frembragte 50% hemning (IC₅₀) av aktiviteten i kontroll- (ikke-hemmet) reaksjonen.

20

EKSEMPEL 43

In Vitro forsøk

25

Dette forsøket bestemmer evnen til forbindelsene med formel I til å hemme nedbrytning av kollagen matriks (bedømt ved frigjøring av hydroksyprolin) og proteoglykan (bedømt ved frigjøring av ³⁵S-merkede glykosaminoglykaner) fra brusk-eksplantater.

30

Små bruskeksplantater (3 mm diameter) ble tatt fra kneledd til nylig avlivet storfe og merket med ³⁵SO₄. ³⁵S-merket glykosaminoglykaner (GAG) og kollagen-fragmenter blir frigjort i dyrkningsmediet som respons på tilsetning av rhIL-1-alfa, som fremkaller ekspresjon av chondrocytt matriks metalloproteaser

(MMP), inbefattet stromelysin og kollagenase. Prosent hemning av frigjort hydroksyprolin og GAG ble korrigert for spontan frigjøring i fravær av rhIL-1-alfa.

Forbindelsene med formel I, når de ble testet ved dette forsøket, viste evne til å hemme frigjøring av både kollagen-fragmenter og ^{35}S -merket GAG fra bruskeksplantater.

EKSEMPEL 44

In Vivo forsøk

Bruskstykke-implantasjonsforsøket viser ødeleggelse av kollagen matriks av en brusk-plugg implantert i en rotte (Bishop, J. *et al.*, *J. Pharm. Tox. Methods*, **30**, 19, (1993)).

Tidligere frosset bovine nasal-bruskplugg som veide ca. 20 mg ble innhyllet i polyvinyl-poser impregnert med *Mycobacterium tuberculosis* og implantert subkutant i Lewis hunnrotter. Dosering ble startet 9 dager etter implantasjonen, og pluggene ble tatt ut ca. 1 uke senere. Pluggene ble veiet, hydrolysert og hydroksyprolin-innholdet målt. Effektiviteten ble bestemt ved sammenligning av grupper behandlet med forbindelse og kontroller behandlet med bærer.

Forbindelsene med formel I viste evne til å hemme nedbrytning av bruskplugg i dette forsøket.

EKSEMPEL 45

In Vivo forsøksmetode

45A. Bestemmelse av TNF-produksjon etter LPS-stimulering

Balb/c hunnmus, 6-8 uker gamle (Jackson Labs eller Harlan) ble anvendt. For hver behandlingsgruppe, ble 6-8 mus anvendt. Musene ble injisert i.p. med LPS (Sigma, 13129, 10-20 $\mu\text{g}/\text{mus}$) etter behandling med en forbindelse med formel I. Forbindelsen med formel I eller bærer ble administrert subkutant (s.c.) én gang, 30-60 minutter før LPS-utfordring. Kontrolldyrene fikk CMC-bærer alene eller CMC + 2-5% DMSO. Blod ble tatt fra dyrene 1,5 time etter LPS-injeksjonen under anestesi med metofan fra retro-orbital plexus, ved anvendelse

av en Pasteur pipette. Blodet ble oppsamlet i et "microtainer" serum-separator-rør (Becton Dickinson #5960). Sera ble fraskilt og enten undersøkt neste dag eller ble holdt ved -20°C inntil de var klare for å testes på TNF- α .

5 45B. ELISA forsøk for Murint TNF- α

Endogen (EM-TNFA utstyr) mus-tumor nekrosefaktor alfa (mTNF- α) utstyr er et *in vitro* enzym-bundet immunosorbent-forsøk for kvantitativ måling av mus-TNF- α (bestillingskode: EM-TNFA; Endogen, 30 Commerce Way, Woburn, MA 10 01801-1059, USA). Standarder (lyofilisert rekombinant *E. coli*-avledet mus- TNF- α) eller serum-prøver (50 μ l hver) ble in duplo satt til hver brønn av den forutbelagte anti-mTNF- α -plate. Biotinylert antistoff (50 μ l) ble tilsatt, og platene ble inkubert i 2-3 timer ved romtemperatur. Brønnene ble vasket fem ganger med vaskebuffer og 100 μ l fortynnet streptavidin HRP ble satt til hver brønn og ble 15 deretter inkubert ved romtemperatur i 30 minutter. Etter vasking (5X), ble 100 μ l forhåndsblandet TMB substrat-oppløsning tilsatt til hver brønn, og platene ble utviklet ved romtemperatur i mørket i 30 minutter. Reaksjonen ble stanset ved tilsetning av 100 μ l stoppoppløsning. Absorbans ved 450-575 nm ble målt i en plateleser (ThermoMax, Molecular Devices). Resultatene er beregnet i pg/ml 20 TNF- α ved sammenligning med standard-kurve, ved anvendelse av Immunofit Beckman software. De er uttrykt som gjennomsnittlig pg/ml TNF- α og som prosent hemning sammenlignet med kontroller (dyr injisert med LPS alene), betraktet som 100% TNF- α produksjon.

Forbindelsene med formel I viste, når de ble testet i dette forsøket, evne til å 25 hemme TNF- α -produksjon.

EKSEMPEL 46**TNF konjugat immunoforsøk**

Humane Monomac 6 celler ble dyrket ved 37°C i RPMI 1640 medium

- 5 supplert med 10% føtalt kalveserum til en densitet på 1×10^5 celler/ml. Alle påfølgende inkubasjoner ble utført ved 37°C. 230 µl av disse cellene ble plassert i hver brønn av en 96-brønn vevkulturplate, og cellene ble inkubert i 15 minutter. 10 µl av den ønskede konsentrasjon av forbindelsene med Formel I i ovennevnte medium ble tilsatt til de passende brønnene og inkubert i ytterligere 15 minutter.
- 10 Til hver brønn ble satt 10 µl av en LPS/PMA-blanding som bringer den endelige konsentrasjonen av LPS til 10 ng/ml og den endelige PMA-konsentrasjonen til 30 ng/ml. Cellene ble deretter inkubert i 2 timer, hvorefter platen ble sentrifugert og mediet fjernet og analysert for TNF-innhold. Analysen ble utført ved å anvende R & D Systems TNF Quantikine Immunoassay og følge produsentens protokoll
- 15 (R & D. Systems, 614 McKinley Place N.E., Minneapolis, MN 55413, USA; Katalog Nr. DTA50). IC₅₀ ble beregnet fra prosent hemning av TNF frigjort i mediet.

Forbindelsene med formel I viste, når de ble testet i dette forsøket, evne til å hemme TNF-produksjon.

20

EKSEMPEL 47**TNFR sprednings-immunoforsøk**

- Humane Monomac 6 cells dyrkes til en tetthet på 1×10^6 celler/mL ved 37°C i RPMI 1640 medium supplert med 10% føtalt kalveserum. Alle påfølgende
- 25 inkubasjoner utføres ved 37°C. 230 µl av disse cellene plasseres i hver brønn i en 96-brønn vevkulturplate, og cellene inkuberes i 15 minutter. 10 µl av den ønskede konsentrasjon av forbindelsene med formel I i ovennevnte medium settes til de passende brønnene og inkuberes i ytterligere 15 minutter. Til hver brønn settes 10 µl PMA i en endelig konsentrasjon på 30 ng/ml. Cellene
- 30 inkuberes deretter i 16 timer, hvorefter platen sentrifugeres og mediet fjernes og analyseres for TNF-reseptor-innhold. Analysen utføres ved anvendelse av R & D Systems TNF receptor Quantikine Immunoassay og følge produsentens protokoll.

Målinger for hver TNF-reseptor (reseptor I og reseptor II) utføres på denne måten.

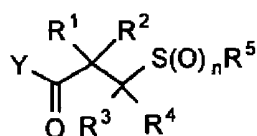
IC₅₀ beregnes fra prosent hemning av TNF frigjort i mediet.

Forbindelsene med formel I viste, når de ble testet i dette forsøket, evne til selektivt å hemme TNF-produksjon.

- 5 Selv om foreliggende oppfinnelse er beskrevet ved spesifikke utførelsesformer, vil det forstås av fagfolk på området at forskjellige endringer kan gjøres og ekvivalenter erstattes uten å komme utenfor oppfinnelsens omfang. Alle slike modifikasjoner er innenfor omfanget av de følgende krav.

Patentkrav

1. Forbindelse med formelen:



hvor:

n er 2;

Y er XONH-, hvor X er hydrogen;

10 R¹ er hydrogen eller C₁-C₆ alkyl;

R² er hydrogen, C₁-C₆ alkyl, aryl C₁-C₆ alkyl, C₃-C₈ cykloalkyl, C₃-C₈ cykloalkyl-C₁-C₆alkyl, heterocyklo, eller -NR⁶R⁷, hvor: R⁶ er hydrogen, C₁-C₆alkyl, eller fenyl;

15 R⁷ er hydrogen, C₁-C₆alkyl, benzyl, -C(O)R⁸, -C(O)NR⁸R⁹ eller -SO₂NR⁸R⁹, -SO₂R¹⁰, benzyloksykarbonyl eller C₁-C₈alkoksykarbonyl; hvori R⁸ og R⁹ uafhængig er hydrogen eller C₁-C₆alkyl; og R¹⁰ er C₁-C₆alkyl, aryl, heteroaryl eller heterocyklo; eller

20 R⁶ og R⁷ sammen med nitrogenatomet som de er bundet til, repræsenterer en heterocyklisk gruppe; eller

R¹ og R² sammen med karbonatomet som de er bundet til, repræsenterer en C₃-C₈ cykloalkyl- eller en heterocyklo-gruppe;

R³ er hydrogen, C₁-C₆alkyl, C₃-C₈cykloalkyl, C₃-C₈cykloalkyl C₁-C₆alkyl, aryl-C₁-C₆alkyl, heteroaryl-C₁-C₆alkyl, eller C₁-C₆alkoksy;

25 R⁴ er hydrogen, C₁-C₆alkyl, eller

R² og R³ sammen med karbonatomene som de er bundet til, repræsenterer en C₃-C₈-cykloalkyl- eller heterocyklo-gruppe; eller

R³ og R⁴ sammen med karbonatomet som de er bundet til, er en C₃-C₈cykloalkyl- eller heterocyklo-gruppe; og

R⁵ er C₁-C₆alkyl, aryl, arylC₁-C₆alkyl, heteroaryl eller heteroaryl C₁-C₆alkyl;

og når R¹ er hydrogen og R⁵ er 4-metoksyfenyl eller 4-fenoksyfenyl, er R³ og R⁴ sammen med karbonet som de er knyttet til i tillegg 4-metylcyklosyl;

5

og når R¹ er hydrogen og R⁵ er 4-fenoksyfenyl, 4-(4-bromfenoksy)fenyl, 4-(4-klorfenoksy)fenyl, eller 4-(4-fluorfenoksy)fenyl, er

R³ og R⁴ sammen med karbonatomet som de er knyttet til i tillegg 1-(cyklopropylmetyl)piperidin-4-yl;

10

eller et farmasøytisk godtagbart salt derav, hvori betegnelsen

"aryl" er til en monovalent aromatisk karbocyklisk rest med en eneste ring eller to kondenserte ringer, som eventuelt kan være mono-, di- eller tri-substituert,

15

uavhengig med hydroksy, karboksy, C₁-C₆alkyl, C₃-C₈cykloalkyl, C₃-C₈cykloalkyloksy, C₁-C₆alkoksy, klor, fluor, trifluormetyl og/eller cyano; ringen(e) kan alternativt eventuelt være monosubstituert med gruppen R^a-Z-, hvor Z er oksygen, svovel, -CH=CH-, -CH₂-, karbonyl, en kovalent binding, eller nitrogen eventuelt substituert med C₁-C₆alkyl, og R^a er en monovalent aromatisk

20

karbocyklisk, heteroaryl- eller heterocyklo-rest, eller en kombinasjon derav, med 1 eller 2 ringer; idet ringen(e) representert ved R^a eventuelt er mono- eller disubstituert med hydroksy, karboksy, C₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkoksy, halogen, trifluormetyl og/eller cyano;

25

"heteroaryl" er en monovalent aromatisk karbocyklisk rest med én eller to ringer som inneholder ett, to eller tre heteroatomer valgt fra N, O eller S i ringen(e), som eventuelt kan være mono-, di- eller tri-substituert, uavhengig med OH, COOH, C₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkoksy, halogen, trifluormetyl og/eller cyano;

30

"heterocyklo" er en monovalent mettet karbocyklisk rest bestående av enten en 5-7-leddet monocyklisk ring eller en 9-14-leddet bicyklisk ring, substituert med én, to eller tre heteroatomer valgt fra N, O eller S, eventuelt kondensert til en substituert eller usubstituert benzenring, som eventuelt kan være substituert med

én eller flere substituenten uavhengig valgt fra C₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkoksy, C₁-C₈alkylamino, C₁-C₈alkylamino C₁-C₈alkyl, -C(O)- C₁-C₆alkyl, valyl, C₁-C₈alkylsulfonyl, di(C₁-C₈)alkylamino, heteroaroyl, C₁-C₈alkoksy-karbonyl(CH₂)₁₋₃, og en aminobeskyttelsesgruppe;

5 eller "heterocyklo" er tetrahydropyranyl-1,1-dioksyd.

2. Forbindelse ifølge krav 1, karakterisert ved at R² er -NR⁶R⁷.

10 3. Forbindelse ifølge krav 1, karakterisert ved at R¹ er hydrogen og R⁵ er aryl eller heteroaroyl.

4. Forbindelse ifølge krav 3, karakterisert ved at R² er hydrogen, R³ er aryl C₁-C₆ alkyl og R⁴ er hydrogen.

15

5. Forbindelse ifølge krav 4, karakterisert ved at R³ er benzyl og R⁵ er eventuelt substituert fenyl eller naftyl.

20 6. Forbindelse ifølge krav 5, karakterisert ved at R⁵ er fenyl, 4-metoksyfenyl, 1-(4-metoksyfenyl)-2-fenyleten, fenyltiofenyl, fenoksyfenyl eller bifeny.

7. Forbindelse ifølge krav 6, karakterisert ved at R⁵ er 4-fenyltiofenyl, 4-fenoksyfenyl eller 4-bifeny.

25

8. Forbindelse ifølge krav 3, karakterisert ved at R³ og R⁴ sammen med karbonatomet som de er bundet til, danner en C₃-C₈-cykloalkylgruppe.

9. Forbindelse ifølge krav 8, karakterisert ved at R^5 er 4-metoksyfenyl eller 4-fenoksyfenyl og cykloalkylgruppen er cyklopentyl eller cykloheksyl.

5 10. Forbindelse ifølge krav 3, karakterisert ved at R^3 og R^4 sammen med karbonatomet som de er bundet til, danner en heterocyklisk gruppe.

10 11. Forbindelse ifølge krav 10, karakterisert ved at den heterocykliske gruppen er eventuelt substituert piperidin eller tetrahydropyranyl.

12. Forbindelse ifølge krav 11, karakterisert ved at den heterocykliske gruppen er piperidin-4-yl og R^5 er 4-fenoksyfenyl, 4-(4-bromfenoksy)fenyl, 4-(4-klorfenoksy)fenyl eller 4-(4-fluorfenoksy)fenyl.

15 13. Forbindelse ifølge krav 11, karakterisert ved at den heterocykliske gruppen er 1-metyl-piperidin-4-yl og R^5 er 4-fenoksyfenyl, 4-(4-bromfenoksy)fenyl, 4-(4-klorfenoksy)fenyl eller 4-(4-fluorfenoksy)fenyl.

20 14. Forbindelse ifølge krav 11, karakterisert ved at den heterocykliske gruppen er tetrahydropyran-4-yl og R^5 er 4-fenoksyfenyl, 4-(4-bromfenoksy)fenyl, 4-(4-klorfenoksy)fenyl eller 4-(4-fluorfenoksy)fenyl.

25 15. Forbindelse ifølge krav 1, karakterisert ved at R^2 og R^3 sammen med karbonatomene som de er bundet til, danner en C_3 - C_8 cykloalkylgruppe og R^5 er aryl.

30 16. Forbindelse ifølge krav 15, karakterisert ved at C_3 - C_8 -cykloalkyl- gruppen er cyklopentyl eller cykloheksyl, R^4 er hydrogen og R^5 er 4-metoksyfenyl.

17. Forbindelse ifølge krav 1, karakteriseret ved at R² er -NR⁶R⁷, R¹, R³ og R⁴ er hydrogen og R⁵ er aryl.

18. Forbindelse ifølge krav 17, karakteriseret ved at R⁵ er 4-fenoksyfenyl, 4-(4-klorfenoksy)fenyl eller 4-(4-fluorfenoksy)fenyl.

19. Forbindelse ifølge krav 1, karakteriseret ved at R¹ og R² sammen med karbonatomet som de er bundet til, danner en heterocyklisk gruppe.

20. Forbindelse ifølge krav 19, karakteriseret ved at R³ og R⁴ begge er hydrogen og den heterocykliske gruppen er eventuelt substitueret piperidin eller tetrahydropyranyl.

21. Forbindelse ifølge krav 20, karakteriseret ved at den heterocykliske gruppen er piperidin-4-yl og R⁵ er 4-fenoksyfenyl, 4-(4-bromfenoksy)fenyl, 4-(4-klorfenoksy)fenyl eller 4-(4-fluorfenoksy)fenyl.

22. Forbindelse ifølge krav 20, karakteriseret ved at den heterocykliske gruppen er tetrahydropyran-4-yl og R⁵ er 4-fenoksyfenyl, 4-(4-bromfenoksy)fenyl, 4-(4-klorfenoksy)fenyl, 4-(4-fluorfenoksy)fenyl, 4-(tiofen-2-yl)fenoksyfenyl, 4-(tiofen-3-yl)fenoksyfenyl, 4-(2-pyridylloksy)fenyl, 4-(5-klor-2-pyridylloksy)fenyl.

23. Forbindelse ifølge krav 1, karakteriseret ved at R¹ og R² begge er C₁-C₈alkyl, R³ og R⁴ er hydrogen og R⁵ er 4-fenoksyfenyl, 4-(4-bromfenoksy)fenyl, 4-(4-klorfenoksy)fenyl eller 4-(4-fluorfenoksy)fenyl.

24. Forbindelse ifølge krav 1, karakteriseret ved at den er N-hydroksy-2-[4-(4-fenoksyfenylsulfonyl)-tetrahydropyran-4-yl]-acetamid, 2-[4-[4-(4-klorfenoksy)fenylsulfonyl]-tetrahydropyran-4-yl]-N-hydroksyacetamid,

N-hidroksy-2-[4-(4-fenoksyfenylsulfonyl)-piperidin-4-yl]-acetamid,

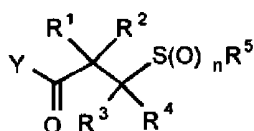
5 2-{4-[4-(4-fluorfenoksy)-fenylsulfonyl]-piperidin-4-yl}-N-hidroksyacetamid,

(R)-2-dimetylamino-N-hidroksy-3-(4-fenoksifenylsulfonyl)-propionamid.

10 4-[4-(4-tiofen-2-yl)fenoksyfenyl-sulfonylmetyl]-tetrahydropyran-4-(*N*-
hydroksykarboksamid),

4-[4-(4-(tiofen-3-yl)-fenoksy)fenylsulfonylmetyl]-tetrahydropyran-4-(N-hidroksykarboksamid)

15 og farmasøytisk godtagbare salter derav.



hvor:

Y er XONH-, hvor X er hydrogen eller C₁-C₆ alkyl;

R¹ er hydrogen eller C₁-C₆alkyl;

25 R² er hydrogen, C₁-C₆alkyl, arylC₁-C₆alkyl, C₃-C₈cykloalkyl, C₃-C₈cykloalkylC₁-C₆alkyl eller heterocyklo; eller

R¹ og R² sammen med karbonatomene som de er bundet til, representerer en C₃-C₈cykloalkylgruppe eller en heterocyklisk gruppe;

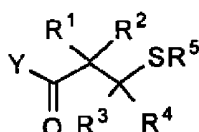
30 R³ er hydrogen, C₁-C₆alkyl, C₃-C₈cykloalkyl, C₃-C₈cykloalkylC₁-C₆alkyl, aryl C₁-C₈alkyl, heteroarylC₁-C₈alkyl eller C₁-C₆alkoksy;

R⁴ er hydrogen eller C₁-C₆alkyl; eller

R² og R³ sammen med karbonatomene som de er bundet til, representerer en C₃-C₈cykloalkylgruppe eller en heterocyklisk gruppe; eller

R³ og R⁴ sammen med karbonatomet som de er bundet til, er en C₃-C₈cykloalkylgruppe eller en heterocyklisk gruppe; og

- 5 R⁵ er C₁-C₆alkyl, aryl, aryl C₁-C₆alkyl, heteroaryl eller heteroaryl(C₁-C₆alkyl);
karakterisert ved at en forbindelse med formelen:



hvor R¹, R², R³, R⁴ og R⁵ er som definert ovenfor,
bringes i kontakt med et oksydasjonsmiddel..

10

26. Farmasøytisk preparat omfattende et farmasøytisk akseptabelt ikke-toksisk tilsetningsmiddel og en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1-24.

15

27. Forbindelse som angitt i krav 1-24 for anvendelse som et terapeutikum.

20

28. Forbindelse som angitt i krav 1-24 for anvendelse ved behandling av en sykdomstilstand som kan lindres ved behandling med en matriks metalloprotease-inhibitor, spesielt når sykdomstilstanden er reumatoid artritt, osteoartritt, osteoporose, periodontal lidelse, aberrant angiogenese, multippel sklerose, tumor-metastase eller korneal ulcer.

25

29. Forbindelse som angitt i krav 1-24 for anvendelse ved behandling av en sykdomstilstand som er mediert av tumor nekrose-faktor, spesielt når sykdomstilstanden er inflammasjon, blødning, implantat-mot-vert-reaksjon eller en autoimmun sykdom.

30

30. Forbindelse som angitt i krav 1-24 for behandling av kronisk obstruktiv lungesykdom.

31. Anvendelse av en forbindelse som angitt i hvilket som helst av kravene 1-24 for fremstilling av et medikament for behandling av en sykdomstilstand som lidres ved behandling med en matriks metalloprotease-inhibitor, spesielt når sykdomstilstanden er reumatoid artritt, osteoartritt,
- 5 osteoporose, periodontal lidelse, aberrant angiogenese, multippel sklerose, tumor-metastase eller korneal ulcer, eller når sykdomstilstanden er mediert av tumor nekrose-faktor, spesielt når sykdomstilstanden er inflammasjon, blødning, graft-versus-host reaksjon eller en autoimmun lidelse.
- 10 32. Anvendelse av en forbindelse som angitt i hvilket som helst av kravene 1-24 ved fremstilling av et medikament for behandling av kronisk obstruktiv lungesykdom.