



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2114951 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 491/10 (2006.01)
A61K 31/36 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
C07D 493/10 (2006.01)
C07D 495/10 (2006.01)

Patentstyret

- | | | |
|------|---|--|
| (21) | Oversettelse publisert | 2014.09.08 |
| (80) | Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet | 2014.04.09 |
| (86) | Europeisk søknadsnr | 08706922.5 |
| (86) | Europeisk innleveringsdag | 2008.02.26 |
| (87) | Den europeiske søknadens Publiseringsdato | 2009.11.11 |
| (30) | Prioritet | 2007.02.28, US, 903849 P
2007.06.28, US, 946849 P |
| (84) | Utpekte stater | AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR
HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MT NL NO PL PT
RO SE SI SK TR |
| | Utpekte samarbeidende stater | AL BA MK RS |
| (73) | Innehaver | LEO PHARMA A/S, Industriparken 55, 2750 Ballerup, Danmark |
| (72) | Oppfinner | Felding, Jakob, Ordruhpøvej 24, 1, DK-2920 Charlottenlund, Danmark
Nielsen, Simon, Feldbaek, Afaldet 72, DK-2730 Herlev, Danmark
Larsen, Jens, Christian, Hojland, Sorgenfrigårdsvej 111C, DK-2800 Lyngby, Danmark
Babu, Bollu, Ravindra, 31-Surya EnclaveThirumalagiri, Secunderabad - 15, Andhra Pradesh, India |
| (74) | Fullmektig | Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, Norge |

-
- | | | |
|------|-----------------------|--|
| (54) | Benevnelse | NYE FOSFODIESTERASEHEMMERE |
| (56) | Anførte publikasjoner | EP-A- 0 943 613
EP-A- 1 029 860
WO-A-97/44337
US-A1- 2002 128 290 |

NYE FOSFODIESTERASEHEMMERE

Beskrivelse

5 OPPFINNELSENS FELT

[0001] Herværende oppfinnelse er knyttet til nye sammensetninger med fosfodiesterasehemmende aktivitet, som i tillegg kan brukes som behandlingsmiddel for behandling av betennelsessykdommer og -tilstander.

10

OPPFINNELSENS BAKGRUNN

[0002] Fosfodiesteraser er enzymer som katalyserer hydrolysen til syklisk AMP og/eller syklisk GMP i celler til henholdsvis 5- AMP og 5-GMP og som dermed er kritiske for seleregulering av cAMP- og cGMP-nivåer. Av de 11 fosfodiesterasene som er identifisert så langt, er fosfodiesterase (PDE) 4, PDE7 og PDE8 selektive for cAMP. PDE4 er den viktigste modulatorene for cAMP, uttrykt i immune og betente celler som neutrofiler, makrofager og T-lymfocytter (Z. Huang og J.A. Mancini, Current Med. Chem. 13, 2006, s. 3253-3262). Da cAMP er en viktig andre forløper til betent respons er det funnet at PDE4 regulerer betent respons i betennelsesceller ved å modulere probetennende cytokiner som TNF α , IL-2, IFN- γ , GM-CSF og LTB₄. Hemming av PDE4 er derfor et attraktivt mål for behandling av betennelsessykdommer som astma, kronisk obstruktiv lungesykdom (COPD) reumatoid leddbetennelse, atopisk dermatitt, Chrons sykdom, osv. (M.D. Houslay et al., Drug Discovery Today 10 (22), 2005, s. 1503-1519). Da pasienter med atopisk dermatitt (AD) har økt PDE-aktivitet kan PDE4-hemming også være hensiktsmessig behandling for AD (Journal of Investigative Dermatology (1986), 87(3), 372-6).

[0003] PDE4-genfamilien består av minst fire gener, A, B, C og D, som har en stor grad av ensartethet (V. Boswell Smith and D. Spina, Curr. Opinion Investig. Drugs 6(11), 2006, s. 1136-1141). De fire PDE4-isoformene uttrykkes ulikt i ulike vevs- og celletyper. Derfor er PDE4B hovedsaklig vist i monocytter og neutrofiler, men ikke i hjernebark- og epitelceller, mens PDE4D uttrykkes i lunge, hjernebark, cerebellum og T-celler (C. Kroegel og M. Foerster, Exp. Opinion Investig. Drugs 16(1), 2007, s. 109-124). Det har blitt spekulert i at hemming av PDE4D i hjernen kan knyttes til bivirkningene som finnes ved administrering av PDE4-hemmere klinisk, først og fremst kvalme og brekninger, mens hemming av PDE4B er forbundet med antiinflammatoriske virkninger (B. Lipworth, Lancet 365, 2005, s. 167-175). PDE-hemmere som hittil er utviklet skal imidlertid ikke være spesifikke for noen av de fire PDE4-isoformene.

[0004] En rekke PDE4-hemmere har blitt studert for sin legende effekt på betennelsessykdommer,

hovedsaklig astma, inflammatorisk tarmsykdom og COPD. Den første av disse, teofylin, er en svak, ikke-selektiv fosfodiesterasehemmer som brukes til behandling av luftveissykdommer som astma og COPD. Behandling med teofyllin kan imidlertid føre til både milde og alvorlige bivirkninger, f.eks. arytmi og anfall, hvilket begrenser den kliniske verdien av teofyllin (Kroegel og Foerster, supra). Siden fosfodiesterase fortsatt er et populært mål for antiinflammatorisk behandling har flere andre, mer selektive, PDE4-hemmere blitt utviklet og forsket på i et klinisk miljø. Den kliniske utviklingen av flere av første generasjons PDE4-hemmere, for eksempel rolipram, ble avsluttet på grunn av dosebegrensende bivirkninger, hovedsaklig kvalme og oppkast. Andre generasjons PDE4-hemmere, med tilsynelatende mindre alvorlige bivirkninger, gjennomgår for øyeblikket klinisk testing (Houslay, supra).

[0005] Nylig utviklede PDE-4-hemmere er for eksempel omtalt i EP 0771794 og EP 0943613. WO 96/31476 omtaler strukturelt forskjellige 4-erstattede-3,5-dikloropyridiner, som er hemmere for syklisk AMP-fosfodiesterase.

[0006] US 2002/0128290 omtaler oksygen som inneholder heterosykliske sammensetninger som har PDE4-hemmende aktivitet.

[0007] Det er fortsatt behov for å utvikle nye PDE4-hemmere med et mer fordelaktig behandlingstvindu, dvs. færre bivirkninger, samtidig som de beholder sin legende antiinflammatoriske virkning. En oversikt over prekliniske og kliniske forsøk med selektive PDE4-hemmere, inkludert hemmere som retter seg mot behandling av atopisk dermatitt og psoriasis, ble nylig gitt i Inflammation & Allergy: Drug Targets, 2007, 6(1), 17-26.

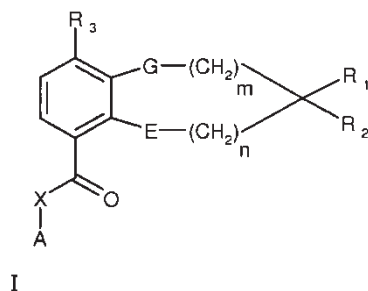
25 **SAMMENDRAG AV OPPFINNELSEN**

[0008] Oppfinnerne var overrasket over å finne at nye forbindelser i herværende oppfinnelse viser PDE4-hemmende aktivitet og kan være nyttige som legemidler for inflammatoriske allergiplager som bronkialastma, allergisk rinitt og nyrebetennelse; autoimmune sykdommer som reumatoid artritt, multippel sklerose, Chrons sykdom og systemisk lupus erytematosus, sykdommer i det sentrale nervesystemet, f.eks. depresjon, hukommelsestap og demens, organopati forbundet med isokjemisk refluks forårsaket av hjertesvikt, sjokk og cerebrovaskulære sykdommer, og lignende; insulinresistent diabetes, sår, AIDS og lignende.

[0009] Forbindelser i herværende oppfinnelse kan også være fordelaktige i forebygging, behandling og forbedring av ulike sykdommer, for eksempel hudsykdommer og -tilstander, for eksempel proliferativ og inflammatoriske hudsykdommer, og spesielt psoriasis, overhudsbetennelse, alopeci, hudatropi, steroidindusert hudatropi, aldring av hud, fotohudaldring,

kviser, dermatitt, atopisk dermatitt, seborroisk dermatitt, kontaktdermatitt, urtikaria, kløe og eksem.

[0010] Derfor er herværende oppfinnelse forbundet med en forbindelse i henhold til formel I,



der m og n uavhengig representerer 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, eller 7;

der G og E uavhengig representerer svovel, oksygen, -N=, -N(R₅)-, eller -N(R₅)C(O)-, og

R₁ og R₂, sammen med karbonatomet de er festet til, utgjør en heterosyklisk ring som omfatter ett eller to heteroatomer valgt fra oksygen, svovel, -S(O)-, -S(O)₂-, -N(R₅)-, ett eller flere karbonatomer i nevnte heterosykliske ring eventuelt erstattet med ett eller flere, like eller ulike, substituenten valgt fra R₄;

R₃ is halogen, hydroksy, C₁₋₆-alkyl, C₂₋₆-alkenyl, C₂₋₆-alkynyl, halo-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkoksy, halo-C₁₋₆-alkoksy, C₁₋₆-alkylsvovel, formyl, C₁₋₆-alkoksykarbonyl, C₁₋₆-alkylkarbonyl eller aminokarbonyl;

R₄ er hydrogen, amino, tioxo, C₁₋₆-alkyl, halo-C₁₋₆-alkyl, hydroksy-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkoksy, halogen, oxo, eller hydroksy;

R₅ er hydrogen, C₁₋₆-alkyl, halo-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkylkarbonyl, hydroksy-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkoksykarbonyl, C₁₋₆-alkylsulfonyl, C₁₋₆-alkylaminosulfonyl eller aminosulfonyl;

X er et bindemiddel, -CH₂-, eller -NH-;

A er aryl som består av 6-10 karbonatomer, C₃₋₁₀-sykloalkyl, C₃₋₁₀-sykloalkenyl, aryl-C₁₋₆-alkyl, heteroaryl som består av 1-10 karbonatomer og 1-5 heteroatomer, heteroaryl-C₁₋₆-alkyl, der heteroarylet består av 1-10 karbonatomer og 1-5 heteroatomer, hetero-C₃₋₁₀-sykloalkyl som består av 1-3 heteroatomer eller hetero-C₃₋₁₀-sykloalkenyl som består av 1-3 heteroatomer, eventuelt erstattet med ett eller flere, like eller ulike, substituenten valgt fra R₄;

og farmasøytisk akseptable salter, hydrater, N-oksider eller løsninger av disse.

[0011] I et annet aspekt er oppfinnelsen knyttet til farmasøytisk sammensetning som består av en forbindelse av den generelle formelen I, som definert ovenfor, med en farmasøytisk akseptabel bærer eller remedium eller farmasøytisk akseptable bærer(e), eventuelt sammen med ett eller flere terapeutisk aktive sammensetning(er).

[0012] I et annet aspekt er oppfinnelsen forbundet med en sammensetning i henhold til formel I, som definert ovenfor, og farmasøytisk akseptable salter, hydrater, N-oksider eller løsninger av disse, til bruk i profylakse, behandling eller forbedring av hudsykdommer eller tilstander, eller

akutte eller kroniske hudsykdommer. I et annet aspekt er oppfinnelsen forbundet med en metoder for å forhindre, behandle eller forbedre hudsykdommer og tilstander, eller akutte eller kroniske hudsykdommer, der metoden består av å administrere til en person som lider av minst én av de nevnte sykdommene en effektiv mengde av en eller flere sammensetninger av formel I som definert ovenfor og farmasøytisk akseptable salter, hydrater, N-oksider eller løsninger av disse, eventuelt sammen med en farmasøytisk akseptabel bærer eller ett eller flere bæremidler, eventuelt kombinert med andre terapeutisk aktive sammensetninger.

DETALJERT BESKRIVELSE AV OPPFINNELSEN

[0013] Uttrykket "hydrokarbonradikal" er ment å indikere en radikal som utelukkende inneholder hydrogen- og karbonatomer, den kan inneholde en eller flere doble og/eller tredoble karbon-karbonbindinger og kan inbefatte sykliske halvdeler kombinert med forgrenede eller lineære halvdeler. Nevnte hydrokarbon omfatter 1-20 karbonatomer og omfatter helst 1-12, f.eks., 1-6, f.eks. 1-4, f.eks.. 1-3, f.eks. 1-2 karbonatomer. Uttrykket inkluderer alkyl, alkenyl, sykloalkyl, sykloalkynyl, alkynyl og aryl, arylalkyl, som angitt nedenfor.

[0014] Uttrykket "aryl" er ment å indikere en radikal av aromatiske karbocykliske ringer som omfatter 6-20 karbonatomer, f.eks. 6-14 karbonatomer, helst 6-10 karbonatomer, spesielt ringer med 5 eller 6 ledd, eventuelt smeltede karbocykliske ringer med minst én aromatisk ring, f.eks. fenyl, naftyl, indentyl og indanyl.

[0015] Uttrykket "heteroaryl" er ment å indikere en radikal av heterosykliske aromatiske ringer som omfatter 1-6 heteroatomer, (utvalgt fra O, S og N) og 1-20 karbonatomer, f.eks. 1-5 heteroatomer og 1-10 karbonatomer, f.eks. 1-5 heteroatomer og 1-6 karbonatomer, f.eks. 1-5 heteroatomer og 1-3 karbonatomer, spesielt ringer med 5 eller 6 ledd med 1-4 heteroatomer valgt fra O, S og N, eventuelt smeltede bisykliske ringer med 1-4 heteroatomer, og der minst én ring er aromatisk, f.eks. pyridyl, quinolyl, isoquinolyl, indolyl, tetrazolyl, thiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thienyl, pyrazinyl, isothiazolyl, benzimidazolyl og benzofuranlyl.

[0016] I herværende kontekst skal uttrykket "alkyl" indikere radikalen som oppstår når ett hydrogenatom fjernes fra et hydrokarbon. Nevnte alkyl omfatter 1-20, helst 1-12, f.eks. 1-6, f.eks. 1-4 karbonatomer. Uttrykket inkluderer underklassene normal alkyl (n-alkyl), sekunder og tertiær alkyl, f.eks. metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sek.-butyl, tert.-butyl, pentyl, isopentyl, heksyl og isoheksyl.

[0017] Uttrykket "sykloaryl" er ment å indikere en mettet sykloalkan radikal som omfatter 3-20 karbonatomer, helst 3-10 karbonatomer, helst 3-8 karbonatomer, f.eks. 3-6 karbonatomer, inkludert

smeltede bisykliske ringer, f.eks. syklopropyl, syklobutyl, syklopentyl, sykloheksyl eller sykloheptyl.

[0018] Uttrykket "heterosykloalkyl" er ment å indikere en sykloalkan radikal som beskrevet ovenfor, der ett eller flere karbonatomer er erstattet av heteroatomer, som omfatter 1-19 karbonatomer, f.eks. 2-4 karbonatomer, som videre omfatter 1-6 heteroatomer, helst 1, 2 eller 3 heteroatomer, valgt fra O, N eller S, som eventuelt kan oksyderes en eller to ganger, f.eks. [1,3]dioksol, oksetan, [1,3]dioksolan, [1,3]dioksan, tetrahydrotiopyran, tetrahydrotiopyran-1,1-dioksyd, tetrahydrotiopyran-1-oksyd, piperidin, tetrahydrothiofen, [1,3]-ditan, tietan, [1,3]-ditan-1,3-dioksyd, eller tietan-1-oksyd, eller inkludert smeltede bisykliske ringer med 1-4 heteroatomer, der minst én ring omfatter et heteroatom og der den andre ringen for eksempel kan være en karbocyklisk ring, f.eks. isoindolyl.

[0019] Uttrykket "alkenyl" er ment å indikere en mono-, di-, tri-, tetra- eller pentaumettet hydrokarbonradikal som omfatter 2-10 karbonatomer, spesielt 2-6 karbonatomer, f.eks. 2-4 karbonatomer, f.eks. etenyl, propenyl, butenyl, pentenyl eller heksenyl.

[0020] Uttrykket "sykloalkenyl" er ment å indikere mono-, di- tri- eller tetra-umettete ikke-aomatiske sykliske hydrokarbonradikaler, som omfatter 3-20 karbonatomer, inkludert smeltede bisykliske ringer, som typisk omfatter 3-10 karbonatomer, f.eks. 3, 4 eller 6 karbonatomer, f.eks. syklopropenyl, syklobutenyl, syklopentenyl, sykloheksenyl, sykloheptenyl.

[0021] Uttrykket "heterosykloalkenyl" er ment å indikere en sykloalken radikal, som beskrevet ovenfor, der ett eller flere karbonatomer er erstattet av heteroatomer, som omfatter 1-19 karbonatomer, f.eks. 2-4 karbonatomer, som videre omfatter 1-6 heteroatomer, helst 1, 2 eller 3 heteroatomer, valgt fra O, N eller S, inkludert smeltede bisykliske ringer med 1-4 heteroatomer, der minst én ring omfatter et heteroatom og der den andre ringen for eksempel kan være en karbocyklisk ring, f.eks. dihydrofuranyl, eller 2,5-dihydro-1H-pyrrolyl.

[0022] Uttrykket "arylalkyl" er ment å indikere en aryl radikal, som definert ovenfor, som er kovalent slått sammen med en alkylgruppe, f.eks. bensyl.

[0023] Uttrykket "heteroarylalkyl" er ment å indikere en hetroaryl radikal, som definert ovenfor, kovalent slått sammen med en alkylgruppe.

[0024] Uttrykket "alkynyl" er ment å indikere en hydrokarbonradikal som omfatter 1-5 tredoble C-C-bindinger og 2-20 karbonatomer, som typisk omfatter 2-10 karbonatomer, spesielt 2-6 karbonatomer, for eksempel 2-4 karbonatomer, f.eks. etynyl, propynyl, butynyl, pentynyl eller heksynyl.

[0025] Uttrykket "halogen" er ment å indikere en substituent fra den 7. hovedgruppen i det periodiske system, f.eks. fluor, klor, brom og jod.

5 **[0026]** Uttrykket "haloalkyl" er ment å indikere en alkylgruppe som definert ovenfor, erstattet av ett eller flere halogenatomer som definert ovenfor, f.eks. difluorometyl.

[0027] Uttrykket "hydroksyalkyl" er ment å indikere en alkylgruppe som definert ovenfor med en eller flere hydroksyer, f.eks. hydroksymetyl, hydroksyetyl, hydroksypropyl.

10

[0028] Uttrykket "alkoksy" er ment å indikere en radikal av formelen $-OR'$, der R' er en alkyl som indikert ovenfor, f.eks. metoksy, etoksy, n-propoksy, isopropoks, butoksy, osv.

15 **[0029]** Uttrykket "alkoksykarbonyl" er ment å indikere en radikal av formelen $-C(O)-O-R'$, der R' er alkyl som indikert ovenfor, f.eks. metoksykarbonyl, etoksykarbonyl, n-propoksykarbonyl, isopropoksykarbonyl, osv.

[0030] Uttrykket "alkylkarbonyl" er ment å indikere en radikal av formelen $-C(O)-R'$, der R' er alkyl som angitt ovenfor, f.eks. etanoyl, acetyl.

20

[0031] Uttrykket "aminosulfonyl" er ment å indikere en radikal av formelen $-S(O)_2-NR''$, der R'' er som indikert ovenfor, f.eks. $-SO_2Me$.

25 **[0032]** Uttrykket "heterosyklisk ring" er ment å inkludere definisjonene heteroaryl, heterosykloalkyl og heterosylkoalkenyl som definert ovenfor, videre inkludert ringforsynte systemer med hverandre eller med sykliske hydrokarboner, f.eks. 2,5-dihydrobenzo(b)dioksosin, 2,3,5,8-tetrahydro-[1,4]dioksosin, 5,8-dihydro-[1,4]dioksosin.

30 **[0033]** Uttrykket "farmasøytisk akseptabelt salt" er ment å indikere salter som er fremstilt ved å reagere en sammensetning formel I med en passende uorganisk eller organisk syre, f.eks. hydroklorisk, hydrobromisk, hydrojodisk, svovelsyre, nitrogenholdig, fosforholdig, formisk, eddik-, askorbin-, L-aspartisk, L-glutamisk, galatarisk, melkesur, malein-, L-malein-, ftal, sitronsur, propionisk, bensoisk, glutarisk, glukonisk, D-glukuronisk, metansulfonisk, salisyklisk, rav-, malon-, bensinsulfonisk, etan-1,2-disulfonisk, 2-hydroksyetansulfonisk syre, tuolensulfonisk, sulfamisk eller
35 fumarsyre. Farmasøytisk akseptable salter av sammensetningene i formel I kan også fremstilles ved reaksjon med en egnet base, for eksempel natriumhydroksyd, kaliumhydroksyd, magnesiumhydroksyd, kalsiumhydroksyd, sølvhydroksyd, ammonikk og lignende, eller egnet atoksiske aminer, for eksempel lavere alkylaminer, for eksempel 2-hydroksyetylamin, bis-(2-

hydroksyetyl)-amin, sykloalkylaminer, for eksempel disykloheksylamin eller ben- zylaminer, for eksempel N,N'-dibenzyletylenediamin, og dibenzylamin, eller L-arginin eller L-lysin. Salt oppnådd ved reaksjon med en passende base inkluderer, men er ikke begrenset til, natriumsalter, kolinsalter, 2-(dimetylamino)-etanolsalter, 4-(2-hydroksy-etyl)-morfolinsalter, L-lysinsalter, N-(2-
 5 hydroksyetyl)-pyrrolidinsalter, etanolaminsalter, kaliumsalter, tetrabutylammoniakksalter, benzyltrimetylammoniakksalter, setyltrimetylammoniakksalter, tetrametylammoniakksalter, tetrapropylammoniakksalter, tris(hydroksymetyl)aminometansalter, N-metyl-D-glukaminsalter, sølvsalter, ben-zetonsalter og trietanolaminsalter.

10 **[0034]** Uttrykket "oppløsning" er ment å indikere en art som dannes ved reaksjon mellom en sammensetning, f.eks. en sammensetning av formel I, og et løsemiddel, f.eks. alkohol, glyserol eller vann, der nevnte art er i fast form. Når løsemiddelet er vann, kalles arten en hydrat.

Utforminger av herværende oppfinnelse

15

[0035] I en eller flere utforminger av herværende oppfinnelse er E og G begge oksygen.

[0036] I en eller flere utforminger av herværende oppfinnelse er m og n begge én.

20 **[0037]** I en eller flere utforminger av herværende oppfinnelse er m og n begge null.

[0038] I en eller flere utforminger av herværende oppfinnelse R_1 og R_2 , sammen med karbonatomet de er festet til, utgjør en heterosyklisk ring som omfatter ett eller to heteroatomer valgt fra gruppen som består av -O-, -S-, -S(O)-, -S(O₂)- -N=, og -N(R₅)-; der ett eller flere
 25 karbonatomer i den heterosykliske ringen eventuelt kan erstattes av en eller flere substituenten, like eller ulike, fra R₄.

[0039] I en eller flere utforminger av herværende oppfinnelse utgjør R_1 og R_2 , sammen med karbonatomet de er festet til, en 4-, 5- eller 6-leddet heterosyklisk ring, spesielt en 6-leddet
 30 heterosyklisk ring.

[0040] I en eller flere utforminger av herværende oppfinnelse er den heterosykliske ringen tetrahydropyran, oksetan, [1,3] di- oksolan, [1,3]dioksan, tetrahydrotiopyran, tetrahydrotiopyran-1,1-dioksyd, tetrahydrotiopyran-1-oksyd, piperidin, tet- rahydrotiofen, [1,3]-ditian, tietan, [1,3]-ditian-
 35 1,3-dioksyd, tietan-1-oksyd, eller tiethane-1,1-dioksyd.

[0041] I en eller flere utforminger av herværende oppfinnelse består den heterosykliske ringen dannet av R_1 og R_2 , sammen med karbonatomet de er festet til av ett heteroatom eller to

heteroatomer i nevnte ring.

[0042] I en eller flere utforminger av herværende oppfinnelse er heteroatomet plassert i posisjon 4 i den hydrosykliske ringen. Heteroatomet kan for eksempel være O.

5

[0043] I en eller flere utforminger av herværende oppfinnelse er heteroatomet/-ene oksygen, svovel, -S(O)-, eller-S(O)₂-.

[0044] I en eller flere utforminger av herværende oppfinnelser representerer A heteroaryl som omfatter 1-10 karbonatomer og 1-5 heteroatomer eller heteroaryl-C₁₋₆-alkyl, der heteroarylen omfatter 1-10 karbonatomer og 1-5 heteroatomer.

[0045] I en eller flere utforminger av herværende oppfinnelse representerer A pyridyl, pyrazinyl eller quinolyl.

15

[0046] I andre utforminger kan A representere fenyl.

[0047] I en eller flere utforminger av herværende oppfinnelse er A erstattet med halogen, spesielt klorin, fluor, bromin eller jod.

20

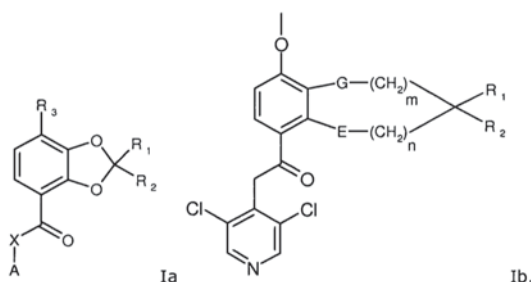
[0048] I en eller flere utforminger av herværende oppfinnelse representerer R₃ C₁₋₆-alkoksy, C₁₋₆ ore embodiments of the present invention R₃ represents C₁₋₆-alkoksy, C₁₋₆-halogenalkyl eller halogen.

[0049] I en eller flere utforminger av herværende oppfinnelse representerer R₃ metoksy eller etoksy.

[0050] I en eller flere utforminger av herværende oppfinnelse er X CH₂- eller -NH-.

[0051] I en eller flere utforminger av herværende oppfinnelse er A 4-(3,5-dikloro-pyridyl).

[0052] I en eller flere utforminger av herværende oppfinnelse representeres sammensetningen i formel I av formel Ia eller Ib



der X, A, G, E, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, m og n er som definert ovenfor.

[0053] I en bestemt utgave av herværende oppfinnelse er X = -NH- når R₃ representerer C₁₋₆-alkoksy.

5

[0054] Herværende oppfinnelse inkluderer alle utforminger der X, A, G, E, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ er kombinert på noen måte heri beskrevet.

[0055] Spesielt kan sammensetninger av formel I velges fra en av følgende sammensetninger:

10

2-((3,5-Dikloropyridin-4-yl)-1-(7-methoksy-2',3',5',6'-tetrahydro-spiro[1,3-benzodioksol-2,4'-(4H)-pyran]-4-yl)et- anon (sammensetning 101), N-(3,5-Dikloropyridin-4-yl)-7-metoksy-2',3',5',6'-tetrahydro-spiro[1,3-benzodioksol-

15

2,4'-(4H)-pyran]-4-carboksamid (sammensetning 102), 2-(3,5-Dikloro-1-oksido-pyridin-4-yl)-1-(7-methoksy-2',3',5',6'- tetrahydro-spiro[1,3-benzodioksol-2,4'-(4H)-pyran]-4-yl)etanon (sammensetning 103), 2-(3,5-Dikloropyridin-4-yl)-

1-(7-methoksy-4',5'-dihydro-spiro[1,3-benzodioksol-2,3'-(2H)-tiofen]-4-yl)etanon (sammensetning 104), 2-(3,5- Dikloropyridin-4-yl)-1-(7-metoksy-spiro[1,3-benzodioksol-2,4'-piperidin]-4-yl)etanon (sammensetning 105),

20

2-((3,5-Dikloropyridin-4-yl)-1-(7-metoksy-1'-[metoksykarbonyl]-spiro[1,3-benzodioksol-2,4'-piperidin]-4-yl)et- anone (sammensetning 106),

2-((3,5-Dikloropyridin-4-yl)-1-(7-metoksy-1'-[metylsulfonyl]-spiro[1,3-benzodioksol-2,4'-piperidin]-4-yl)et- anon (sammensetning 107),

25

2-((3,5-Dikloropyridin-4-yl)-1-(7-metoksy-1'-acetyl-spiro[1,3-benzodioksol-2,4'-piperidin]-4-yl)etanon (sam-mensetning 108)

2-((3,5-Dikloropyridin-4-yl)-1-(7-metoksy-1'-metyl-spiro[1,5-benzodioksol-2,4'-piperidin]-4-yl)etanon (sammensetning 109),

2-((3,5-Dikloropyridin-4-yl)-1-(7-metoksy-2',3',5',6'-tetrahydro-spiro[1,3-benzodioksol-2,4'-(4H)-thiopyran]-4- yl)etanon (sammensetning 110),

30

2-(3,5-Dikloropyridin-4-yl)-1-(7-metoksy-2',3',5',6'-tetrahydro-spiro[1,3-benzodioks- ol-2,4'-(4H)-tiopyran 1'-oksid]-4-yl)etanon. (sammensetning 111),

2-(3,5-Dikloropyridin-4-yl)-1-(7-metoksy- 2',3',5',6'-tetrahydro-spiro[1,3-benzodioksol-2,4'-(4H)-tiopyran-1',1'-dioksid]-4-yl)etanon (sammensetning 112), eller

35

2-((3,5-Dikloro-1-oksido-pyridin-4-yl)-1-(7-metoksy-2',3',5',6'-tetrahydro-spiro[1,3-benzodioksol-2,4'-(4H)-ti- opyran-1',1'-dioksid]-4-yl)etanon (sammensetning 113);

2-((3-bromopyridin-4-yl)-1-(7-metoksy-2',3',5',6'-tetrahydro-spiro[1,3-benzodioksol-2, 4'-(4H)-tiopyran]-4-yl)et- anon (sammensetning 114);

2-(3-Bromo-pyrazin-2-yl))-1-(7-methoksy-2',3',5',6'-tetrahydro-spiro[1,3-benzodioksol-2, 4'-(4H)-tiopyran]-4-yl)etanon (sammensetning 115);

40

2-(pyrazin-2-yl)-1-(7-metoksy-2',3',5',6'-tetrahydro-spiro[1,3- benzodioksol-2, 4'-(4H)-tiopyran]-4-yl)etanon (sammensetning 116);

2-(pyridin-4-yl)-1-(7-metoksy-2',3',5',6'-tetrahydro-spiro[1,3-benzodioksol-2, 4'-(4H)-tiopyran]-4-yl)etanon (sammensetning 117);

2-(quinolin-4-yl)-1-(7-metoksy-2',3',5',6'-tetrahydro-spiro[1,3-benzodioksol-2, 4'-(4H)-tiopyran]-4-yl)etanon (sammensetning 118); 2-(2,6-Dikloro-fenyl)-1-(7-metoksy-2',3',5',6'-tetrahydro-spiro[1,3-benzodioksol-

2, 4'-(4H)-tiopyran]-4-yl)etanon (sammensetning 119); 2-(2-kloro-fenyl)-1-(7-metoksy-2',3',5',6'-tetrahydro- spiro[1,3-benzodioksol-2, 4'-(4H)-tiopyran]-4-yl)etanon (sammensetning 120); 2-(3,5-Dikloropyridin-4-yl)-1-{9-met- oksy-spiro[2H-1,5-benzodioksepin-3(4H),3'-oksetan]-6-yl}etanon (sammensetning 121);

2-((3,5-Dikloro-1-oksido-pyridin-4-yl)-1-{9-metoksy-spiro[2H-1,5-benzodioksepin-3(4H),3'-oksetan]-6-yl}etanon (sammensetning 122);

2-((3,5-Dikloropyridin-4-yl)-1-{9-metoksy-spiro[2H-1,5-benzodioksepin-3(4H),3'-tietan]-6-yl}etanon (sammensetning 123);

2-((3,5-Dikloropyridin-4-yl)-1-{9-metoksy-spiro[2H-1,5-benzodioksepin-3(4H),3'-tietan-1',1'-dioksid]-6-yl}et-anon (sammensetning 124);

2-((3,5-Dikloropyridin-1-oksido-4-yl)-1-{9-metoksy-spiro[2H-1,5-benzodioksepin-3(4H),3'-tietan-1',1'-dioksid]-6- yl}etanon (sammensetning 125); 2-(3,5-Dikloropyridin-4-yl)-1-{9-metoksy-spiro[2H-1,5-benzodioksepin-3(4H),2'-(1,3- dioksolan)]-6-yl}etanon (sammensetning 126);

2-((3,5-Dikloropyridin-4-yl)-1-{9-metoksy-spiro[2H-1,5-benzodioksepin-3(4H),4'-tetrahydropyran]-6-yl}etanon (sammensetning 127);

2-((3,5-Dikloro-1-oksido-pyridin-4-yl)-1-{9-metoksy-spiro[2H-1,5-benzodioksepin-3(4H),4'-tetrahydropyran]-6-yl} etanon (sammensetning 128);

2-((3,5-Dikloropyridin-4-yl)-1-{9-metoksy-2',2'-dimetyl-spiro[2H-1,5-benzodioksepin-3(4H),5'-[1,3]dioksan]-6-yl} etanon (sammensetning 129);

2-((3,5-Dikloropyridin-4-yl)-1-{9-metoksy-spiro[2H-1,5-benzodioksepin-3(4H),5'-[1,3]dioksan]-6-yl}etanon (sammensetning 130);

2-((3,5-Dikloro-1-oksido-pyridin-4-yl)-1-{9-metoksy-spiro[2H-1,5-benzodioksepin-3(4H),5'-[1,3]dioksane]-6-yl}et- anon (sammensetning 131); og

2-((3,5-Dikloropyridin-4-yl)-1-{9-metoksy-spiro[2H-1,5-benzodioksepin-3(4H),5'-[1,3]ditian]-6-yl}etanon (sammensetning 132)

og farmasøytisk akseptable salter, hydrater, N-oksider eller løsninger av disse.

[0056] I en eller flere utforminger av nevnte oppfinnelse er sammensetningen i formel I, som definert ovenfor, nyttig i legebehandling.

[0057] Forbindelsene i formel I kan innhentes i krystallinsk form, enten direkte ved konsentrasjon fra et organisk løsemiddel eller ved krystallisering eller rekrystallisering fra et organisk løsemiddel eller blanding av nevnte løsemiddel og en kosolvent som kan være organisk eller inorganisk, for eksempel vann. Krystallene kan være isolert i hovedsaklig løsemiddelfri form, eller som oppløsning, for eksempel hydrat. Oppfinnelsen dekker alle krystalline modifikasjoner og former, og også blandinger av disse.

[0058] Sammensetninger av formel en kan omfatte asymmetrisk erstattede (chirale) karbonatomer som fører til at det finnes isomeriske former, f.eks. enantiomer og mulige diastereomer. Herværende oppfinnelse er knyttet til alle slike isomere, enten i sin rene form eller som blandinger av disse (f.eks. racemater). Rene stereoisomeriske former av sammensetningene og mellompunktene til denne oppfinnelsen kan finnes ved å benytte fremgangsmåter som er kjent innen fagområdet. De ulike isomeriske formene kan adskilles fysisk, for eksempel ved selektiv krystallisering og kromatografiske fremgangsmåter, f.eks. væskechromatografi med chirale stasjonære faser. Enantiomer kan fraskilles fra hverandre ved selektiv krystallisering av diastereomeriske salter med optisk aktive aminer, f.eks. I-efedrin. Eventuelt kan enantiomer adskilles av kromatografiske fremgangsmåter som bruker chirale stasjonære faser. Nevnte rene stereoisomeriske former kan også avledes fra tilhørende rene stereoisomeriske former av de passende startmaterialene, forutsatt at reaksjonen forekommer stereoselektivt eller stereospesifikt. Helst, hvis det ønskes en spesifikk stereoisomer, vil nevnte forbindelse syntetiseres ved stereoselektive eller stereospesifikke produksjonsmetoder. Disse metodene vil med fordel bruke kirale rene startmaterialer.

[0059] Sammensetninger i oppfinnelsen, eventuelt kombinert med andre aktive sammensetninger, kan være nyttige i behandling av hudsykdommer eller -tilstander, eller akutt eller kronisk sår sykdom, spesielt til behandling av proliferative og inflammatoriske hudsykdommer, psoriasis, kreft, overhudsbetennelse, håravfall, hudatropi, steroid-indusert hudatropi, hudaldning, fotohudaldning, kviser, dermatitt, atopisk dermatitt, seborrheisk dermatitt, kontakt-dermatitt, utrikaria, kløe og eksem.

[0060] I tillegg til å være nyttig i behandling av mennesker kan sammensetningene i herværende oppfinnelse også være nyttige for veterinærbehandling av byr, inkludert pattedyr som hester, kyr, sauer, griser, hunder og katter.

[0061] For bruk i behandling er sammensetningene i herværende oppfinnelse vanligvis i form av en farmasøytisk sammensetning. Oppfinnelsen er derfor knyttet til en farmasøytisk sammensetning som omfatter en forbindelse av formel I, eventuelt sammen med en eller flere andre terapeutisk aktiv(e) sammensetning(er)e, sammen med et farmasøytisk akseptabelt bæremiddel. Bæremiddelet må være "akseptabelt" i den forstand at det er kompatibelt med de andre ingrediensene i komposisjonen og ikke skadende for mottakeren av denne.

[0062] Beleilig er det slik at den aktive ingrediensen omfatter fra 0,05-99,9 % av formuleringens vekt.

[0063] I form av en doseenheter kan sammensetningen administreres en eller flere ganger daglig

ved omtrentlige intervaller, imidlertid alltid avhengig av pasientens tilstand og i henhold til forskrivningen fra legen. Beileilig er det slik at en doseenheter av formuleringen inneholder mellom 0,1 mg og 1000 mg, helst mellom 1 mg og 100 mg, for eksempel 5-50 mg, av en sammensetning av formel I.

5

[0064] En passende dose av sammensetningen i oppfinnelsen varierer, inter alia, på pasientens alder og tilstand, sykdommens alvorlighetsgrad og andre faktorer som er godt kjent for den behandelende legen. Sammensetningen kan administreres oralt, parenteralt eller lokalt i henhold til ulike doseringsplaner, f.eks. med daglige eller ukentlige intervaller. Generelt vil en enkelt dose variere fra 0,01 til 400 mg/kg kroppsvekt. Sammensetningen kan administreres som en stor pille (dvs. hele dagstosen administreres på en gang) eller i oppdelte doser, to eller flere ganger om dagen.

10

[0065] I konteksten lokal behandling kan det være riktigere å snakke om en "doseringseenhet", som betyr en enkelt dose som kan administreres til en pasient, og som er enkel å håndtere og pakke, som forblir en fysisk og kjemisk stabil dose og omfatter enten den aktive ingrediensen som sådan eller en blanding av dennee og faste eller flytende farmasøytiske uttynningsmidler eller bærere. Uttrykket "doseringseenhet" i forbindelse med lokalbruk betyr en enhe, dvs. en enkelt dose som kan administreres lokalt på en pasient i en applikasjon per kvadratsentimeter av det infiserte området på fra 0,1 mg til 10 mg, og helst fra 0,2 mg til 1 mg, av den aktuelle aktive ingrediensen.

15

20

[0065] I konteksten lokal behandling kan det være riktigere å snakke om en "doseringseenhet", som betyr en enkelt dose som kan administreres til en pasient, og som er enkel å håndtere og pakke, som forblir en fysisk og kjemisk stabil dose og omfatter enten den aktive ingrediensen som sådan eller en blanding av dennee og faste eller flytende farmasøytiske uttynningsmidler eller bærere. Uttrykket "doseringseenhet" i forbindelse med lokalbruk betyr en enhe, dvs en enkelt dose som kan administreres lokalt på en pasient i en applikasjon per kvadratsentimeter av det infiserte området på fra 0,1 mg til 10 mg, og helst fra 0,2 mg til 1 mg, av den aktuelle aktive ingrediensen.

25

30

[0066] Det regnes også med at for enkelte behandlingskurer vil administrasjon med større intervaller, f.eks. annenhver dag, hver uke eller til og med lengre intervaller være fordelaktig.

[0067] Hvis behandlingen omfatter administrasjon av en annen terapeutisk aktiv sammensetning, henvises det til Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9. utg., J.G. Hardman og L.E. Limbird (red.), McGraw-Hill 1995, for nyttige doseringer av nevnte sammensetninger.

35

[0068] Administrering av en sammensetning av herværende oppfinnelse med en eller flere aktive

sammensetninger kan være ledsagende eller sekvensiell.

[0069] Formuleringen inkluderer f.eks. de som er i en form som passer for oral (inkludert vedvarende eller forsinket frigivelse), rektalt, parenteralt (inkludert subkutan, intraperitonealt, intramuskulært, intraartikulært eller intravenøst), transdermalt, optalmisk, lokalt, dermalt, nasalt eller bukkalt. Lokal administrering av herværende formulering er spesielt egnet.

[0070] Formuleringen kan med fordel presenteres i doseenhetsform og kan produseres med hvilken som helst av metodene som er godt kjent i apotekbransjen, f.eks. som omtalt i Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 20. utg., 2000. Alle metoder inkluderer trinnet å få den aktive ingrediensen knyttet til bæreren, som inneholder en eller flere hjelpeingredienser. Generelt er formuleringene produsert ved å ensartet og intimt få den aktive ingrediensen i forbindelse med en flytende bærer eller en fint oppdelt fast bærer eller begge, og deretter, om nødvendig, forme produktet til ønsket formulering.

[0071] Formuleringer av herværende oppfinnelse som passer til oral administrasjon kan være i form av diskrete enheter, f.eks. kapsler, poser, tabletter eller sugetabletter, der hver inneholder en forhåndsbestemt mengde av den aktive ingrediensen, i form av et pulver eller granulat ; i form av en løsning eller suspensjon i en vannholdig eller vannfri væske, for eksempel etanol eller glyserol, eller i form av en oppløsning av olje-i-vann eller vann-i-olje. Slike oljer kan være spiselige, f.eks. bomullsfrøolje, sesamfrøolje, kokosolje eller peanøttolje. Egnede dispergerings- eller suspenderingsmidler for vannholdige suspensjoner inkluderer syntetisk og naturlig gummi, inkludert tragacanth, alginat, akasie, dekstran, natriumkarboksymetylcellulose, gelatin, metylcellulose, hydroksypropylmetylcellulose, hydroksypropylcellulose, karbomerer og polyvinylpyrrolidone. De aktive ingrediensene kan også administreres i form av en stor pille, latverge eller pasta.

[0072] En tablett kan lages ved at man komprimerer eller former den aktive ingrediensen eventuelt med en eller flere hjelpeingredienser. Komprimerte tabletter kan produseres ved å komprimere, i en egnet maskin, de aktive ingrediensene i en friflytsform, for eksempel som pulver eller granulat, eventuelt blandet med et bindemiddel, f.eks. laktose, glukose, stivelse, gelatin, akasiegummi, tragacantgummi, natriumalginat, karboksymetylcellulose, metylcellulose, hydroksypropylmetylcellulose, polyetylen glykol, voks og lignende, et smøremiddel som f.eks. natriumoleat, natriumstearat, magnesiumstearat, natriumbenzonat, natriumacetat, natriumklorid og lignende; et deintegreringsmiddel som f.eks. stivelse, metylcellulose, agar, bentonitt, kroskarmellosenatrium, natriumstivelseglykollat, krosopovidon eller lignende, eller et spredningsmiddel som f.eks. polysorbat 80. Formede tabletter skal være laget i støpeform, i en egnet maskin, med en blanding av den pulveriserte aktive ingrediensen og en passende bærer fuktet med en ikke-reaktiv og egnet bærer fuktet med et ikke-reaktivt fuktig fortynningsmiddel.

[0073] Formuleringer for rektal administrasjon kan være i form av stikkpiller der sammensetningen i herværende oppfinnelse er blandet med lavtsmeltende vannoppløselige eller -uoppløselige faste stoffer, f.eks. kakaosmør, hydrogenert vegetabilsk olje, polyteylenglykol eller fettsyreestere av polyteylenglykoler, mens eliksirer kan lages med myristylpalmitat.

5

[0074] Formuleringer som er egnet til parenteral administrering inneholder et sterilt olje- eller vannholdig preparat. med de aktive ingresidensene, som helst er isotonisk i forhold til mottakerens blod, f.eks. isotonisk saltløsning, isotonisk glukoseløsning eller bufferløsning. formuleringen kan enkelt steriliseres ved f.eks. filtrering gjennom et bakteriefilter, tilsetning av steriliseringsmiddel til formuleringen, bestråling av formuleringen eller oppvarming av formuleringen. Liposomale formuleringer omtales i f.eks. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, vol.9, 1994, og passer også til parenteral administrering.

10

15

[0075] Eventuelt kan sammensetningene i formel I presenteres som et sterilt, fast preparat, f.eks. et frysetørret puler, som enkelt oppløses i en steril løsning like før bruk.

[0076] Transdermale formuleringer kan være i form av et plaster eller en lapp:

20

Formuleringer som er egnet for øyeinnføring kan være i form av et sterilt vannholdig preparat av de aktive ingrediensene, som kan være mikrokrySTALLINE, for eksempel, i form av en vannholdig mikrokrySTALLIN suspensjon. Liposome formuleringer og biologisk nedbrytbare polymersystemer, f.eks. som omtalt i Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, vol.2, 1989, kan også brukes til å presentere den aktive ingrediensen for innføring i øyet.

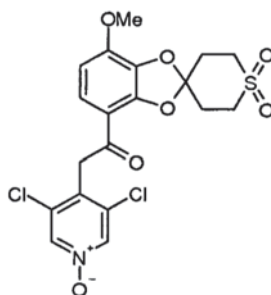
25

Formuleringer som passer til lokal administrasjon eller administrasjon i øyet inkluderer flytende eller halvflytende preparater som f.eks. linimentersalver, hudkremer, gel, spray, skum, olje-i-vann eller vann-i-olje som f.eks. kremer, salver eller pastaer eller løsninger eller suspensjoner som f.eks. dråper. Komposisjoner for øyebehandling skal helst i tillegg inneholde en syklodekstrin.

30

[0077] For lokal administrasjon er sammensetningen i formel I typisk tilstede i en mengde fra 0,01 til 20 % av sammensetningens vekt, f.eks. 0,1 % til omtrent 10 %, men kan også være tilstede i en mengde på opptil omtrent 50% av sammensetningen.

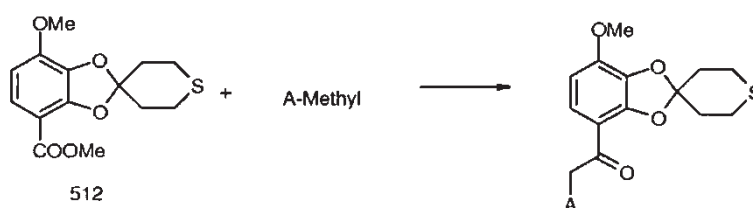
35



[0078] Til en løsning bestående av 2-(3,5-dikloropyridin-4-yl)-1-(7-metoksy-2',3',5',6'-tetrahydro-spiro[1,3-benzodioksol-2,4'-(4H)-tiopyran]-4-yl)etanon (10 mg, 23 mmol) i absolutt etanol (2 mL) ble det først tilsatt H₂O₂ (100 mL, 0,97 mmol) og deretter metyltrioksorenium (VII) (2 mg, 8 mmol). Blandingen ble rørt ved 40 °C over natten før 5% W/V vannholdig NaHSO₃ (10 mL) ble tilsatt. Den vannholdige fasen ble ekstrahert med diklorometan (3 x 20 mL). Den kombinerte organiske fasen ble tørket over MgSO₄ og evaporert til tørr under redusert trykk. Standard HPLC-rensing dannet 2-(3,5-dikloro-1-oksido-pyridin-4-yl)-1-(7-metoksy-2',3',5',6'-tetrahydro-spiro[1,3-benzodi-oksol-2, 4'-(4H)-tiopyran-1',1'-dioksider]-4-yl)etanon (2,5 mg, 23%). ¹H NMR (DMSO) δ 8.64 (s, 2H), 7.42 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.51 (m, 2H), 3.31 (m, 2H), 2.59 (m, 4H).

Generell prosedyre A:

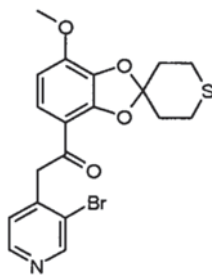
[0079] LiHMDS (1M i THF, 3.0 tilsv) ble tilsatt dråpevis i en iskald blanding av esteren 512 (1 tilsv) og A-metylen (1.3 eq) i vannfri THF. Reaksjonsblandingen ble rørt ved rt i 12 t, H₂O (10 mL) og sat. oppn. NH₄Cl (20 mL) der og deretter ekstrahert med EtOAc (3 x 50 mL). De kombinerte organiske fasene ble tørket (Na₂SO₄), filtrert og konsentrert under redusert trykk. Restkonsentrasjonen som ble dannet ble renset ved hurtigsøylekromatografi for å danne keton.



Eksempel 13:

2-(3-bromopyridin-4-yl)-1-(7-metoksy-2',3',5',6'-tetrahydro-spiro[1,3-benzodioksol-2,4'-(4H)-tiopyran]-4-yl)etanon (sammensetning 114).

[0080] Laget i henhold til generell prosedyre A, med 18mg 4-bromo-3-metylpyridin (resultat: 40 %)



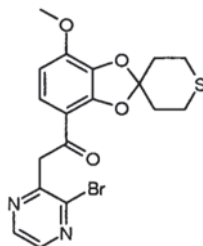
[0081] LC/MS (METODE B): (m/z) 436.2 (MH⁺); RT = 4.17 min; renhet (UV) = 100 % Eksempel 14:

5

2-(3-Bromo-pyrazin-2-yl)-1-(7-metoksy-2',3',5',6'-tetrahydro-spiro[1,3-benzodioxol-2, 4'-(4H)-tiopyran]-4-yl)etanon (sammenglanding 115).

[0082] Laget i henhold til generell prosedyre A, med 17 mg 2-bromo-3-metylpyrazin (resultat: 9%)

10



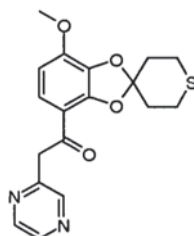
[0083] LC/MS (METODE B): (m/z) 437,2; 439,22 (MH⁺); RT = 4,22 min; renhet (UV) = 100% Eksempel 15:

15

2-(pyrazin-2-yl)-1-(7-metoksy-2',3',5',6'-tetrahydro-spiro[1,3-benzodioxol-2, 4'-(4H)-tiopyran]-4-yl)etanon (sammensetning 116).

[0084] Laget i henhold til generell prosedyre A, med 16mg 2-metylpyrazin (resultat: 52%)

20



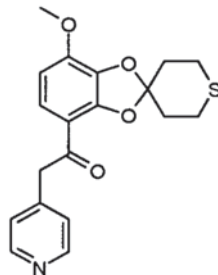
[0085] LC/MS (METODE B): (m/z) 359.3 (MH⁺); RT = 3,33 min; renhet (UV) = 100 %

25

Eksempel 16:

2-(-pyridin-4-yl)-1-(7-metoksy-2',3',5',6'-tetrahydro-spiro[1,3-benzodioksol-2,4'-(4H)-tiopyran]-4-yl)etanon (sammensetning 117).

[0086] Laget i henhold til generell prosedyre A, med 18mg 4-metylpyridin (resultat: 13 %)

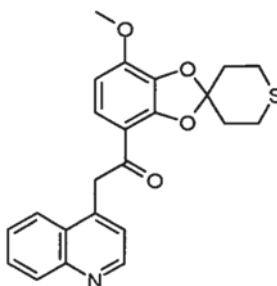


[0087] LC/MS (METODE B): (m/z) 358,3 (MH⁺); RT = 2,50 min; renhet (UV) = 100 %

10 Eksempel 17:

2-(quinolin-4-yl)-1-(7-metoksy-2',3',5',6'-tetrahydro-spiro[1,3-benzo-dioksol-2,4'-(4H)-tiopyran]-4-yl)etanon (sammensetning 118).

15 **[0088]** Laget i henhold til generell prosedyre A, med 16mg 4-metlkinolin (resultat: 12%)



[0089] LC/MS (METODE B): (m/z) 408,3 (MH⁺); RT = 3,33 min; renhet (UV) = 100 %

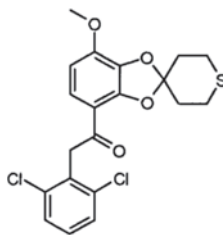
20

Eksempel 18:

2-(2,6-dikloro-fenyl)-1-(7-metoksy-2',3',5',6'-tetrahydro-spiro[1,3-benzodioksol-2,4'-(4H)-tiopyran]-4-yl)etanon (sammensetning 119).

25

[0090] Laget i henhold til generell prosedyre A, med 15 mg 2,6 diklorotulen (resultat: 8%)

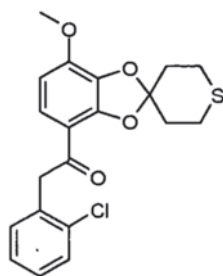


[0091] LC/MS (METODE B): (m/z) 425,24 (MH⁺); RT = 5,28 min; renhet (UV) = 100 %

5 Eksempel 19:

2-(2-kloro-fenyl)-1-(7-metoksy-2',3',5',6'-tetrahydro-spiro[1,3-benzodioxol-2,4'-(4H)-tiopyran]-4-yl)etanon (sammensetning 120)

10 **[0092]**



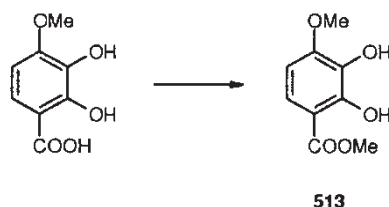
[0093] En løsning bestående av Metyl 7-metoksy-2',3',5',6'-tetrahydro-spiro[1,3-benzodioxol-2,4'-(4H)-tiopyran]-4-karboksylat (14 mg) i tørr THF (500mL) ble avkjølt til 0°C under Ar. 2-klorobenzyl magnesiumklorid i dietyleter (0,25M løsning, 189mL) ble lagt til og avkjølingen ble fjernet. Etter 2 timer i romtemperatur ble ytterligere en del med 2-klorobenzyl magnesiumklorid i dietyleter (0,25M løsning, 189mL) tilsatt. Blandingen ble rørt i 18 timer, vann ble tilsatt og ekstrahert med etylacetat. Den kombinerte organiske fasen ble tørket over MgSO₄ og evaporert til tørr under redusert trykk. Standard HPLC-rensing dannet sammensetning **120** (9,2 %).

[0094] LC/MS (METODE B): (m/z) 391,22 (MH⁺); RT = 4,90 min; renhet (UV) = 100 %

Preparat 13:

25 Metyl 2,3-dihydroksy-4-metoksybenzoat (sammensetning 513)

[0095]



[0096] En løsning av kommersielt tilgjengelig 2,3-dihydroksy-4-metoksybenzosyre (11,6 g, 63 mmol) i vannløs MeOH (150 mL) ble avkjølt i et isbad og samtidig ble H₂SO₄ (8 mL) tilsatt dråpevis.

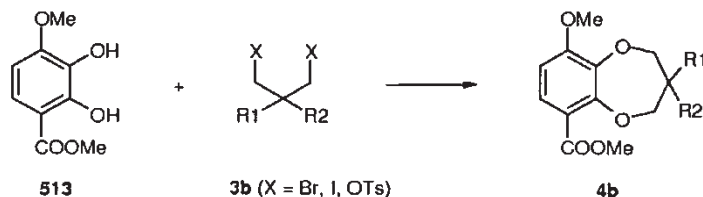
5 Reaksjonsblandingen ble tilbakestrømmet i 12 timer, deretter avkjølt til romtemperatur og fjernet under redusert trykk. H₂O (100 mL) og sat aq NaHCO₃ (50 mL) ble tilsatt og ekstrahert med EtOAc (3 x 100 mL). Den kombinerte organiske fasen ble tørket (Na₂SO₄), filtrert og konsentrert in vacuo for å danne sammensetning **513** som et lysegult fast stoff, som ble brukt i neste trinn uten videre rensing. LC-MS: R_T = 2,31 min.; m/z 197,3 (M-H)⁻. ¹H NMR (CDCl₃): δ 10.83 (1H, s), 7.41 (1H, d, J 9.0), 6.50 (1H, d, J 8.9), 5.45 (1H, s), 3.94 (3H, s), 3.93 (3H, s).

10

Generell prosedyre B:

[0097]

15



[0098] Til en rørt løsning av sammensetning 513 og **3b** (1,1 tilsv) i vannfri DMSO ble det tilsatt K₂CO₃ (2,5 tilsv) og blandingen ble rørt ved 100 °C i 4-12 t, i ikke-reaktiv atmosfære. Etter avkjøling til rt ble det tilsatt isvann, rørt i 15 min. og deretter ekstrahert med EtOAc (3 x 50 mL). De kombinerte organiske fasene ble tørket (Na₂SO₄), filtrert og konsentrert under redusert trykk. Restkonsentrasjonen som ble dannet ble renset ved hurtigsøylekromotografi.

20

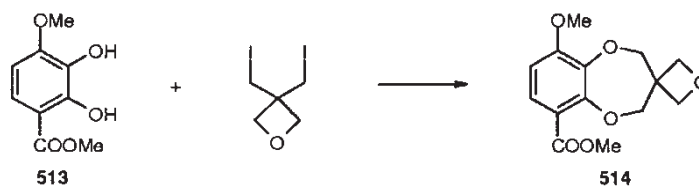
25 **[0099]** Ved hjelp av generell prosedyre B ble følgende sammensetninger laget:

Preparat 14:

9-Metoksy-spiro[2H-1,5-benzodioxepin-3(4H),3'-oksetan]-6-karboksyisyremetylester
(sammensetning 514)

30

[0100]



[0101] Ifølge den generelle prosedyren ga dialkylering av 513 (198 mg, 1 mmol) med kommersiell 3,3-bis(iodometyl)oksetan (372 mg, 1,1 mmol) i DMSO (5 mL) i nærvær av K_2CO_3 (345 mg, 2,5 mmol) sammensetning **514** som et hvitt fast materiale etter rensing med søylekromatografi (50-65 % EtOAc i lettbensin). LC-MS: $R_T = 2,40$ min.; m/z 281,26 ($M+H$)⁺. 1H NMR ($CDCl_3$): δ 7.49 (1H, d, J 8.8), 6.62 (1H, d, J 8.8), 4.61 (2H, d, J 6.8), 4.58 (2H, d, J 6.8), 4.48 (4H, s), 3.90 (3H, s), 3.87 (3H, s).

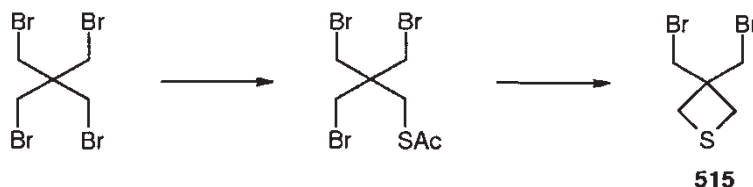
10

Preparat 15:

9-Metoksy-spiro[2H-1,5-benzodioxepin-3(4H),3'-tietan]-6-karboksyisyremetylester
(sammensetning 516) Trinn A:

15

[0102]

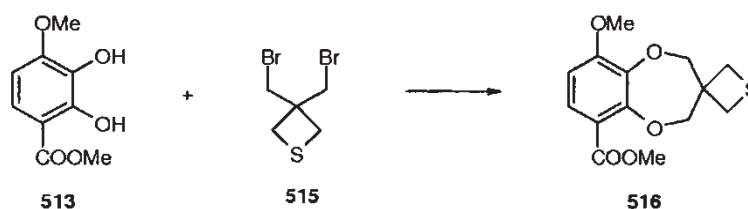


[0103] 3,3-Bis(bromometyl)tietan **515** ble laget i en totrinnsprosess av 1,3-dibromo-2,2-bis(bromometyl)propan i henhold til litteraturprosedyren (Petrukhina, M. A.; Henck, C.; Li, B.; Block, E.; Jin, J.; Zhang, S-Z.; Clerac, R. Inorg. Chem. 2005, 44, 77-84). Følgelig ble en blanding av 1,3-dibromo-2,2-bis(bromometyl)propan (7,76 g, 20 mmol) og KSAc (2,28 g, 20 mmol) i vannfri THF (30 mL) tilbakestrømmet i 30 t. Ppt ble filtrert bort og filtratet ble konsentrert før restene som ble dannet ble renses ved hjelp av hurtigsøylekromatografi (10-25 % EtOAc i lettbensin) for å danne tiosyre (2,2-(bisbromometyl)-3-bromopropyl)ester som lysegult fast materiale. En blanding av tiosyre (2,2-(bisbromometyl)-3-bromopropyl)ester (1,53 g, 4 mmol) og NaOMe (324 mg, 6 mmol) i vannfri MeOH (10 mL) ble rørt ved 0 °C i 2 t. MeOH ble fjernet in vacuo, koevaporert med toluen (2 x 2 mL) og restene ble filtrert gjennom en kort blågelpute som ga 3,3-bis(bromometyl)tietan **515** som en tykk olje, som ble brukt uten videre rensing.

30

Trinn B:

[0104]



- 5 Ifølge den generelle prosedyren er dialkylering av **513** (665 mg, 3,36 mmol) med **515** (962 mg, 3,7 mmol) i DMSO (15 mL) i nærvær av K_2CO_3 (1,16 g, 8,4 mmol) ga **516** som et hvitt fast materiale etter rensing ved kolonnekromatografi (40-60 % EtOAc i lettbensin). LC-MS: R_T = 3,17 min.; m/z 297,19 (M+H)⁺. 1H NMR ($CDCl_3$): δ 7.49 (1H, d, J 8.8), 6.63 (1H, d, J 8.8), 4.30 (2H, s), 4.28 (2H, s), 3.90 (3H, s), 3.87 (3H, s), 3.11 (4H, s).

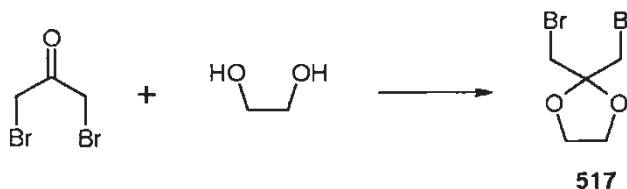
10

Preparat 16:

9-Metoksy-spiro[2H-1,5-benzodioxepin-3(4H),2'-(1,3-dioksolan)]-6-karboksyisyremetylester
(sammensetning 518) Trinn A:

15

[0105]



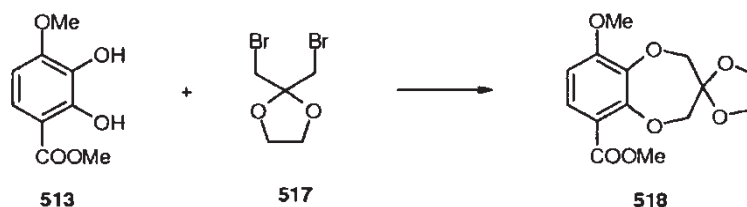
- [0106] 2,2-Bis(bromometyl)-1,3-dioksolan **517** ble dannet fra dibromoacetone, i henhold til fremgangsmåten i litteraturen (Valentin, M-L.; Bolte, J. Bull. Soc. Chim. Fr. 1995, 132, 1167-71). Følgelig ble en løsning av dibromacetone (4,04 g, 18,7 mmol), etylenglykol (2,32 g, 37,4 mmol) og p-TsOH (25 mg) i bensin (70 mL) tilbakestrømmet i 12 timer, med azeotropisk fjerning av vann. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under redusert trykk, Et₂O (50 mL) ble tilsatt og det organiske laget ble skylt med H₂O (2 x 50 mL), tørket (Na_2SO_4), filtrert og konsentrert under redusert trykk.
- 25 Restene som ble dannet ble rensset ved hurtigsøylekromatografi (7-10 % EtOAc i lettbensin) for å danne 2,2-bis(bromometyl)-1,3-dioksolan (**517**) som en fargeløs væske.

Trinn B:

30 [0107]

22

EP 2 114 951 B1



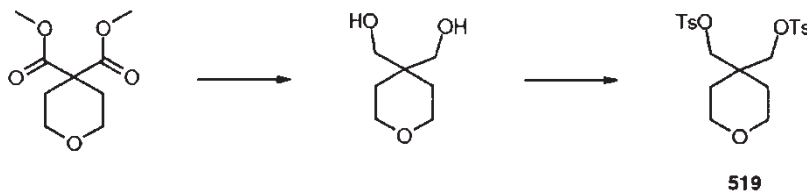
I henhold til den generelle fremgangsmåten gir dialkylering av **513** (396 mg, 2 mmol) med **517** (572 mg, 2.2 mmol) i DMSO (10 mL) ved tilstedeværelse av K_2CO_3 (690 mg, 5 mmol) **518** som et fast hvitt materiale etter rensing med søylekromatografi (45-60 % (45-60% EtOAc i lettbensin). LC-MS: $R_T = 2.70$ min.; m/z 297.18 (M+H)⁺, 319.16 (M+Na)⁺. 1H NMR (DMSO- d_6): δ 7,34 (1H, d, J 8,8), 6,76 (1H, d, J 8,8), 4,11 (2H, s), 4,09 (2H, s), 3,94 (4H, s), 3,80 (3H, s), 3,75 (3H, s).

Preparat 17:

9-Metoksy-spiro[2H-1,5-benzodioksepin-3(4H),4'-tetrahydropyran]-6-karboksylsyremetylester (sammensetning 520)

Trinn A:

[0108]

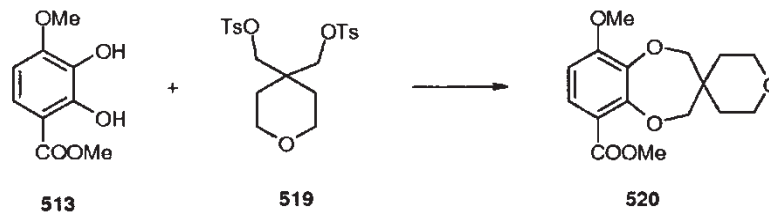


[0109] 4,4-Bis(p-tolunesulfonyloksymetyl)tetrahydropyran (**519**) ble dannet i en totrinnspesess av kommersielt tilgjengelig tetrahydropyran-4,4-dikarboksalsyredimetyler. Følgelig ble det til en isavkjølt løsning av diester (3,03 g, 15 mmol) i vannfri toluen (45 mL) lagt til dråpevis synhydrid (70 % in toluen, 19,5 mL, 66 mmol), og blandingen ble rørt ved 120 °C i 3 timer. Blandingen ble avkjølt til romtemperatur, H_2O (50 mL) ble tilsatt sakte og konsentrert over blågel (35 g). rask kolonnekromatografi med en lineær gradient av MeOH i CH_2Cl_2 ga 4,4-(bishydroksymetyl)tetrahydropyran som et hvitt og fast materiale. En blanding av (1,46 g, 10 mmol) og TsCl (4,77 g, 25 mmol) i vannfri pyridin (25 mL) ble rørt ved romtemperatur i 48 timer. Løsemiddelet ble fjernet in vacuo og kofordampet med tuloen (3 x 10 mL). CH_2Cl_2 (100 mL) og sat aq $NaHCO_3$ (100 mL) ble tilsatt, fasene ble adskilt og den organiske fasen tørket (Na_2SO_4), filtrert og konsentrert ved redusert trykk. Restkonsentrasjonen ble hurtigkromatografert. (35-45 % EtOAc i lettbensin), som ga 4,4-bis(p-tolunsulfonyloksymetyl)tetrahydropyran (**519**) som et fast hvitt materiale.

Trinn B:

[0110]

5



10

[0111] Ifølge den generelle prosedyren ga dialkylering av sammensetning **513** (95 mg, 0,48 mmol) med sammensetning **519** (240 mg, 0.53 mmol) i DMSO (3 mL) i nærvær av K_2CO_3 (166 mg, 1,2 mmol) sammensetning **520** som et hvitt fast stoff etter rensing ved søylekromatografi (45-65 % EtOAc i lettbensin). LC-MS: $R_T = 2,40$ min.; 1H NMR (DMSO- d_6): δ 7,34 (1H, d, J 8,8), 6,78 (1H, d, J 8,8), 3,99 (4H, s), 3,80 (3H, s), 3,76 (3H, s), 3,61 (4H, t, J 5,5), 1,54 (4H, t, J 5,5).

15

Preparat 18:

9-Metoksy-2',2'-dimetyl-spiro[2H-1,5-benzodioksepin-3(4H),5'-[1,3]dioksan]-6-karboksyisyremetylester (sammensetning 522) Trinn A:

20

[0112]



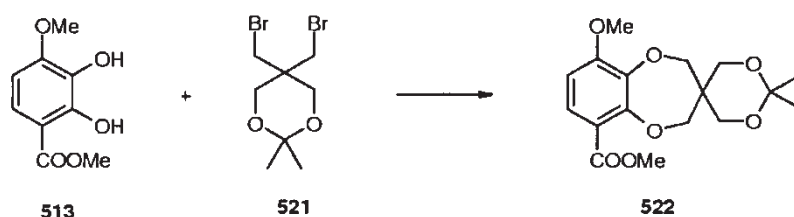
25

[0113] En løsning bestående av 2,2-bis(bromometyl)-1,3-propanediol (5,0 g, 19,1 mmol), vannfri aceton (20 mL) og p-TsOH (100 mg) i bensin (75 mL) ble tilbakestrømmet i 12 timer, med azeotropisk vannfjerning. Reaksjonsblandingen ble konsentrert ved redusert press, EtOAc (100 mL) ble tilsatt og det organiske laget ble vasket i rekkefølge med H_2O (3 x 30 mL) og saltoppløsning (30 mL), tørket (Na_2SO_4), filtrert og konsentrert ved redusert trykk. Det hvite faste stoffet som ble dannet ble finmalt med n-pentan (20 mL) for å danne 5,5-bis(bromometyl)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksan (**521**) som fargeløse krystaller.

30

Trinn B:

[0114]



- 5 [0115] Etter den generelle prosedyren ga dialkylering av sammensetning **513** (1,19 g, 6 mmol) med sammensetning **521** (2,0 g, 6,62 mmol) i DMSO (30 mL) i nærvær av K_2CO_3 (2,07 g, 15 mmol) afforded sammensetning **522** som et hvitt fast materiale etter rensing ved søylekromotografi (30-40 % EtOAc i lettbenzin). LC-MS: $R_T = 2,99$ min.; m/z 339,31 ($M+H$)+, 361,25 ($M+Na$)+. 1H NMR ($CDCl_3$): δ 7,45 (1H, d, J 8,8), 6,59 (1H, d, J 8,8), 4,22 (2H, s), 4,18 (2H, s), 3,89 (3H, s), 3,86 (7H, s), 1,43 (6H, s).
- 10

Preparat 19:

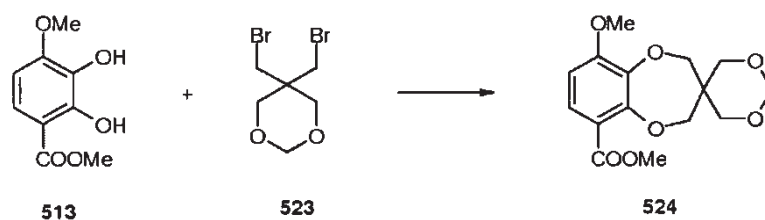
- 9-Methoksy-spiro[2H-1,5-benzodioksepin-3(4H),5'-[1,3]dioksan]-6-karboksyisyremetylerster
 15 (sammensetning 524) Trinn A:

[0116]



20

- [0117] 5,5-Bis(bromometyl)-[1,3]dioksan (**523**) ble dannet av 2,2-bis(bromometyl)-1,3-propanediol i henhold til prosedyren i lærebøkene (Bitha, P.; Carvajal, S. G.; Citarella, R. V.; Delos Santos, E. F.; Durr, F. E.; Hlavka, J. J.; Lang, S. A., Jr.; Lindsay, H. L.; Thomas, J. P.; Wallace, R. E.; Yang-I, L. J. Med. Chem. 1989, 32(9), 2063-7 og Mitkin, O. D.; Wan, Y.; Kurchan, A. N.; Kutateladze, A. G. Synthesis, 2001, (8), 1133-42). Følgelig ble en løsning bestående av 2,2-bis(bromometyl)-1,3-propanediol (2,5 g, 9,55 mmol), formaldehyd (37 % vannholdig løsning, 3,5 mL) og kons. HCl (2,0 mL) refluksert i 12 timer. Etter å ha blitt avkjølt til romtemperatur ble H_2O (25 mL) tilsatt reaksjonsblandingen, som ble ekstrahert med CH_2Cl_2 (2 x 25 mL). Det kombinerte organiske laget ble i rekkefølge vasket med sat. aq. Na_2CO_3 (25 mL) og H_2O (25 mL), tørket (Na_2SO_4), filtrert og konsentrert ved redusert trykk. Den fargeløse væsken som oppsto ble funnet å være >95 % ren ved 1H NMR, og den ble brukt uten videre rensing.
- 25
- 30

Trinn B:**[0118]**

5

[0119] Ifølge den generelle prosedyren ga dialkylering av sammensetning **513** (198 mg, 1 mmol) med sammensetning **523** (301 mg, 1,1 mmol) i DMSO (5 mL), med tilstedeværelse K₂CO₃ (345 mg, 2,5 mmol) sammensetning **524** som et hvitt fast materiale etter rensing ved søylekromatografi (50-65% EtOAc i lettbensin). LC-MS: R_T = 2,65 min.; m/z 311,23 (M+H)⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 7,37 (1H, d, J 8,8), 6,81 (1H, d, J 8,8), 4,80 (1H, d, J 6,4), 4,78 (1H, d, J 6,4), 4,07 (2H, s), 4,01 (2H, s), 3,81 (7H, s), 3,76 (3H, s).

10

Preparat 20:

15

9-Methoksy-spiro[2H-1,5-benzodioksepin-3(4H),5'-[1,3]ditan]-6-karboksyisyremetyler (sammensetning 526) Trinn A:

[0120]

20



[0121] 4,4-Bis(hydroksymetyl)-[1,3]ditan ble dannet i en totrinns prosess, av sammensetning **523**, i henhold til fremgangsmåten i faglitteraturen (Mitkin, O. D.; Wan, Y.; Kurchan, A. N.; Kutateladze, A. G. Synthesis, 2001, (8), 1133-42). Følgelig ble en blanding av sammensetning **523** (1,36 g, 5 mmol) og KSAc (1,71 g, 15 mmol) i vannfri DMF (10 mL) blandet ved romtemperatur i 30 timer. Løsemiddelet ble fjernet under redusert trykk og koevaporert med toluen (3 x 5 mL). En blanding av is og vann ble tilsatt og ekstraksjonen ble utført med diisopropyleter (2 x 25 mL). De kombinerte organiske fasene ble tørket (Na₂SO₄), filtrert og konsentrert for å danne 5,5-bis(acetyltiometyl)-[1,3]dioksan (1,32 g, kvantitativ) som lysegul tyktflytende olje. Denne viste seg å være >95 % ren ved ¹H NMR og ble brukt uten videre rensing.

30

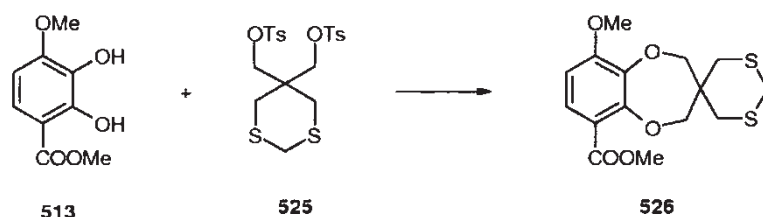
[0122] En løsning med 5,5-bis(acetyltiometyl)-[1,3]dioksan (1,32 g, 5 mmol) i aq HCl (2N, 25 mL) ble tilbakestrømmet i 16 t og avkjølt til romtemperatur. Blandingen ble gjort alkalisk ved at dråper av aq Na₂CO₃ (2M) ble tilsatt og deretter ekstrahert med CH₂Cl₂ (3 x 40 mL). Det kombinerte organiske laget ble tørket (Na₂SO₄), filtrert og konsentrert ved redusert trykk til et fast hvitt materiale, som ble triturert med varm n-heksan-diisopropyleter (2,1, 15 mL). Denne hvite faste massen ble filtrert for å danne 4,4-bis(hydroksymetyl)-[1,3]ditan, som ble brukt uten videre rensing.

[0123] En blanding av 4,4-bis(hydroksymetyl)-[1,3]ditan (405 mg, 2,25 mmol) og TsCl (1,29 g, 6,75 mmol) i vannfri pyridin (4 mL) ble blandet ved romtemperatur i 48 t. Løsemiddelet ble fjernet in vacuo og koevaporert med toluen (3 x 3 mL). CH₂Cl₂ (40 mL) og sat aq NaHCO₃ (40 mL) ble tilsatt, fasene ble adskilt og den organiske fasen tørket (Na₂SO₄), filtrert og konsentrert under redusert trykk. Restkonsentrasjonen ble hurtigkromatografert (35-55 % EtOAc i lettbensin) for å danne 4,4-bis(p-tolunesulfonyloksymetyl)-[1,3]ditan (**525**) som hvitt fast materiale.

15

Trinn B:

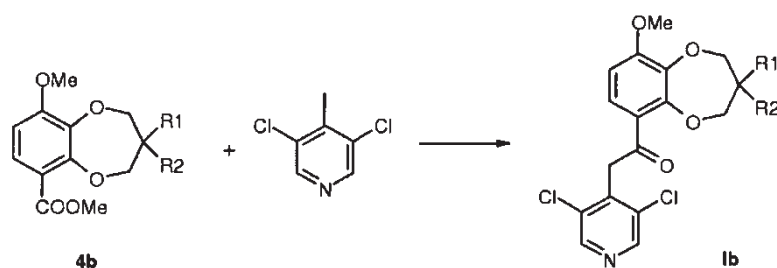
[0124]



20

[0125] Etter den generelle prosedyren ble dialkylering av sammensetning **513** (297 mg, 1,5 mmol) med sammensetning **525** (806 mg, 1,65 mmol) i DMSO (7,5 mL) i nærvær av K₂CO₃ (518 mg, 3,75 mmol) til sammensetning **526** som et hvitt fast materiale etter rensing med søylekromatografi (40-50 % EtOAc i lettbensin). LC-MS: R_T = 3,53 min.; m/z 343,14 (M+H)⁺, 365,12 (M+Na)⁺, 327,28 (M-CH₃)⁻. ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 7,36 (1H, d, J 8,8), 6,81 (1H, d, J 8,8), 4,20 (2H, s), 4,14 (2H, s), 3,83 (2H, s), 3,81 (3H, s), 3,77 (3H, s), 2,85 (4H, s).

25



30

Generell prosedyre C:

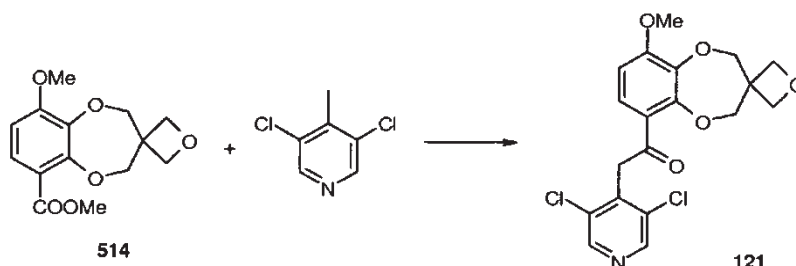
[0126] LiHMDS (1M i THF, 3,0 eq) ble lagt til dråpevis i en iskald blanding av ester **4b** og kommersielt tilgjengelig 3,5-dikloro-4-metylpyridin (1,3 eq) i vannfri THF. Reaksjonsblandingen ble rørt ved romtemperatur i 12 t, H₂O (10 mL) og sat. aq. NH₄Cl (20 mL) ble tilsatt før blandingen ble ekstrahert med EtOAc (3 x 50 mL). De kombinerte organiske fasene ble tørket (Na₂SO₄), filtrert og konsentrert under redusert trykk. Restkonsentrasjonen som ble dannet ble renset ved hurtigsøylekromotografi for å danne keton lb.

[0127] Ved hjelp av generelle prosedyre c ble følgende sammensetninger dannet:

Eksempel 20

2-(3,5-Dikloropyridin-4-yl)-1-{9-metoksy-spiro[2H-1,5-benzodioksepin-3(4H),3'-oksetan]-6-yl}etanon (sammensetning 121)

[0128]

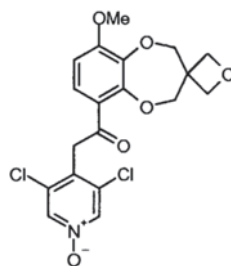


[0129] Ifølge samme generelle prosedyre dannet kondensering av 3,5-dikloro-4-metylpyridin (169 mg, 1,04 mmol) med sammensetning **514** (224 mg, 0,8 mmol) i THF (4 mL) i nærvær av LiHMDS (2,4 mL, 2,4 mmol) sammensetningen **121** som et fast hvitt materiale etter rensing ved søylekromotografi (65-80 % EtOAc i lettbenzin). LC-MS: R_T = 3,24 min.; m/z 410,07 (M+H)⁺, 408.19, 410.22 (M-H)⁻. ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 8,66 (2H, s), 7,45 (1H, d, J 8,9), 6,91 (1H, d, J 9,0), 4,66 (2H, s), 4,57 (2H, s), 4,50 (2H, d, J 6,5), 4,46 (2H, d, J 6,5), 4,36 (2H, s), 3,85 (3H, s).

Eksempel 21

2-(3,5-Dikloro-1-oksido-pyridin-4-yl)-1-{9-metoksy-spiro[2H-1,5-benzodioksepin-3(4H),3'-oksetan]-6-yl}etanon (sammensetning 122)

[0130]



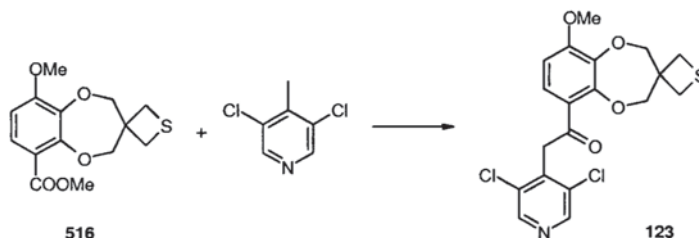
[0131] Til en løsning bestående av 2-(3,5-Dikloropyridin-4-yl)-1-{9-metoksy-spiro[2H-1,5-benzodioxepin-3(4H),3'-oksetan]-6-yl} etanon **[121]** (20,5 mg, 50 mmol) i CH₂Cl₂ (1 mL) ble det
 5 tilsatt 30 % H₂O₂ (15 mL) og metyltrioksohenium(VII) (5 mg). Blandingen ble rørt i 18 timer, tilsatt MnO₂ (5mg) og ble rørt i ytterligere en time. CH₂Cl₂ (10mL) ble tilsatt og den organiske fasen ble vasket med vann. Den kombinerte organiske fasen ble tørket over MgSO₄ og evaporert til tørr under redusert trykk. Standard HPLC-rensing dannet 14 mg av produktet.

10 **[0132]** LC/MS (METODE B): (m/z) 426,18; 428,20 (MH⁺); RT = 2,42 min; renhet (UV) = 100 %

Eksempel 22:

2-(3,5-Dikloropyridin-4-yl)-1-{9-metoksy-spiro[2H-1,5-benzodioxepin-3(4H),3'-tietan]-6-yl}etanon
 15 (sammensetning 123)

[0133]

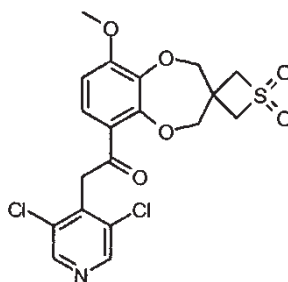


20 **[0134]** Ifølge samme generelle prosedyre dannet kondensering av 3,5-dikloro-4-metylpyridin (366 mg, 2,26 mmol) med sammensetning **516** (516 mg, 1,74 mmol) i THF (10 mL) i nærvær av LiHMDS (5,2 mL, 5,2 mmol) sammensetningen **123** som et fast hvitt materiale etter rensing ved søylekromotografi (55-65% EtOAc i lettbensin). LC-MS: R_T = 4,23 min.; m/z 426,24, 428,25 (M+H)⁺, 424,23 (M-H)⁻. ¹H NMR (CDCl₃): δ 8,51 (2H, s), 7,57 (1H, d, J 9,2), 6,71 (1H, d, J 9,2),
 25 4,64 (2H, s), 4,46 (2H, s), 4,33 (2H, s), 3,93 (3H, s), 3,20 (2H, d, J 9,9), 3,12 (2H, d, J 9,9).

Eksempel 23:

2-(3,5-Dikloropyridin-4-yl)-1-{9-metoksy-spiro[2H-1,5-benzodioxepin-3(4H),3'-tietan-1',1'-dioksid]-6-yl}etanon (sammensetning 124)

[0135]

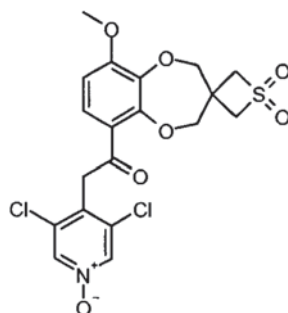


- 5 **[0136]** En løsning bestående av 2-(3,5-Dikloropyridin-4-yl)-1-{9-metoksy-spiro[2H-1,5-benzodioxepin-3(4H),3'-tietan]-6-yl} etanon [123] (42,6 mg) i CH₂Cl₂ (1 mL) ble tilsatt 30 % H₂O₂ (38 mL) og metyltrioksorhenium(VII) (5 mg). Blandingen ble rørt i 18 t og deretter skylt i vann. Den organiske fasen ble tørket over MgSO₄ og evaporert til tørr under redusert trykk. Standard HPLC-rensing dannet 6mg av produktet.
- 10 **[0137]** LC/MS (METODE B): (m/z) 458,13, 460,10, 462,14 (MH⁺); RT = 3,30 min; renhet (UV) = 100 % Eksempel 24:

2-(3,5-Dikloropyridin-1-oksido-4-yl)-1-{9-metoksy-spiro[2H-1,5-benzodioxepin-3(4H),3'-tietane-1',1'-dioksid]-6-yl}et-anon (sammensetning 125).

15

[0138]

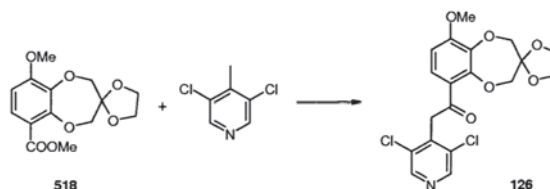


- 20 **[0139]** En løsning bestående av 2-(3,5-Dikloropyridin-4-yl)-1-{9-metoksy-spiro[2H-1,5-benzodioxepin-3(4H),3'-tietan]-6-yl} etanon [123] (39,6 mg) i CH₂Cl₂ (1 mL) ble tilsatt 30 % H₂O₂ (76 mL) og metyltrioksorhenium(VII) (5 mg). Blandingen ble rørt i 18 t og deretter tilsatt vann. Den organiske fasen ble tørket over MgSO₄ og evaporert til tørr under redusert trykk. Standard HPLC-rensing dannet 8,4mg av produktet.
- 25 **[0140]** LC/MS (METODE B): (m/z) 474,17, 476,16, 478,18 (MH⁺); RT = 2,39 min; renhet (UV) = 100 %

Eksempel 25:

2-(3,5-Dikloropyridin-4-yl)-1-{9-metoksy-spiro[2H-1,5-benzodioksepin-3(4H),2'-(1,3-dioksolan)]-6-yl}etanon (sam-mensetning 126)

5

[0141]

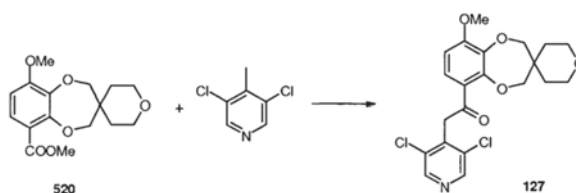
[0142] Ifølge samme generelle prosedyre dannet kondensering av 3,5-dikloro-4-metylpyridin (53 mg, 0,33 mmol) med sammensetning **518** (74 mg, 0,25 mmol) i THF (1,5 mL) i nærvær av LiHMDS (0,75 mL, 0,75 mmol) sammensetningen **126** som et fast hvitt materiale etter rensing ved søylekromotografi (60-80 % EtOAc i lettbensin). LC-MS: $R_T = 3,63$ min.; m/z 426,18, 428,16 ($M+H$)⁺. ¹H NMR (DMSO- d_6): δ 8,64 (2H, s), 7,39 (1H, d, J 8,8), 6,86 (1H, d, J 8,9), 4,60 (2H, s), 4,34 (2H, s), 4,17 (2H, s), 3,97 (4H, s), 3,84 (3H, s).

15

Eksempel 26:

2-(3,5-Dikloropyridin-4-yl)-1-{9-metoksy-spiro[2H-1,5-benzodioksepin-3(4H),4'-tetrahydropyran]-6-yl}etanon (sam-mensetning 127)

20

[0143]

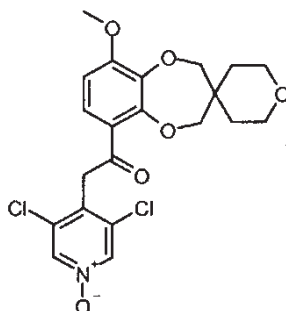
[0144] I henhold til den generelle fremgangsmåten dannet kondensering av 3,5-dikloro-4-metylpyridin (59 mg, 0,36 mmol) med sam-mensetning **520** (85 mg, 0,28 mmol) i THF (1,5 mL) i nærvær av LiHMDS (0,85 mL, 0,85 mmol) sammensetningen **127** som et fast hvitt materiale etter rensing ved søylekromotografi (60-70% EtOAc i lettbensin). LC-MS: $R_T = 3,70$ min.; m/z 438,21, 440,21 ($M+H$)⁺, 436,30, 438,27 ($M-H$)⁻. ¹H NMR (DMSO- d_6): δ 8,65 (2H, s), 7,42 (1H, d, J 8,9), 6,87 (1H, d, J 9,0), 4,63 (2H, s), 4,25 (2H, s), 4,07 (2H, s), 3,84 (3H, s), 3,64 (4H, t, J 5,3), 1,60 (4H, t, J 5,3).

30

Eksempel 27:

2-(3,5-Dikloro-1-oksido-pyridin-4-yl)-1-{9-metoksy-spiro[2H-1,5-benzodioksepin-3(4H),4'-tetrahydropyran]-6-yl}etanon (sammensetning 128)

[0145]

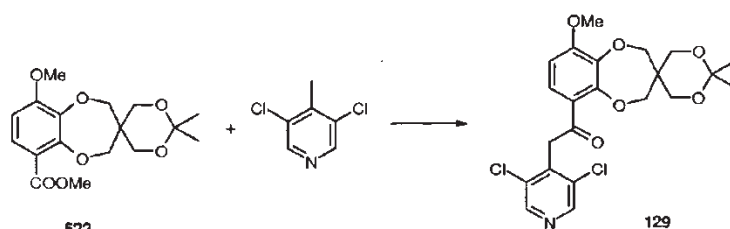


[0146] Til en løsning bestående av 2-(3,5-Dikloropyridin-4-yl)-1-{9-metoksy-spiro[2H-1,5-benzodioksepin-3(4H),4'-tetrahydropyran] 6-yl}etanon **[127]** (66 mg, 150 μ mol) i CH_2Cl_2 (2 mL) ble det tilsatt 30 % H_2O_2 (45 mL) og metyltrioksohenium(VII) (10 mg). Blandingen ble rørt i 18 timer, tilsatt MnO_2 (10mg) og rørt i ytterligere en time. CH_2Cl_2 (10mL) ble tilsatt og den organiske fasen ble skylt med vann. Den kombinerte organiske fasen ble tørket over MgSO_4 og evaporert til tørr under redusert trykk. Standard HPLC-rensing dannet 5,6mg av produktet.

[0147] LC/MS (METODE B): (m/z) 454,32; 456,32 (MH^+); RT = 2,80 min; renhet (UV) = 100 %

[0148] Eksempel 28:

2-(3,5-Dikloropyridin-4-yl)-1-{9-metoksy-2',2'-dimetyl-spiro[2H-1,5-benzodioksepin-3(4H),5'-[1,3]dioksan]-6-yl}etanon (sammensetning 129)



[0149]

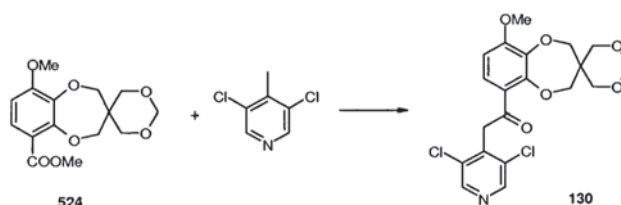
[0150] I henhold til den generelle fremgangsmåten ble kondensering av 3,5-dikloro-4-metylpyridin (93 mg, 0,58 mmol) med sammensetning 522 (150 mg, 0,44 mmol) i THF (2 mL) i nærvær av LiHMDS (1.3 mL, 1,3 mmol) dannet som sammensetning **129**, et hvitt fast materiale etter rensing ved søylekromatografi (55-60 % EtOAc i lettbensin). LC-MS: R_T = 3,95 min.; m/z 468,19, 470,23

(M+H)⁺, 466,36, 468,33 (M-H)⁻. ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 8,65 (2H, s), 7,42 (1H, d, J 8,8), 6,89 (1H, d, J 9,1), 4,63 (2H, s), 4,33 (2H, s), 4,08 (2H, s), 3,84 (3H, s), 3,82 (4H, s), 1,39 (3H, s), 1,37 (3H, s).

5 Eksempel 29:

2-(3,5-Dikloropyridin-4-yl)-1-{9-metoksy-spiro[2H-1,5-benzodioksepin-3(4H),5'-[1,3]dioksan]-6-yl}etanon (sam-mensetning 130)

10 **[0151]**



[0152] I henhold til den generelle fremgangsmåten dannet kondensering av 3,5-dikloro-4-metylpyridin (211 mg, 1,3 mmol) med sam-mensetning **524** (310 mg, 1,0 mmol) i THF (6 mL) i nærvær av LiHMDS (1.3 mL, 3,0 mmol) dannet som sammensetning **130**, et hvitt fast materiale etter rensing ved søylekromatografi (60-80% EtOAc i lettbensin). LC-MS: R_T = 3,64 min.; m/z 440,16, 442,17 (M+H)⁺, 438,27, 440,29 (M-H)⁻. ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 8,65 (2H, s), 7,43 (1H, d, J 8,9), 6,89 (1H, d, J 8,9), 4,84 (1H, d, J 6,1), 4,79 (1H, d, J 6,1), 4,64 (2H, s), 4,34 (2H, s), 4,08 (2H, s), 3,90 (2H, d, J 11,4), 3,85 (3H, s), 3,82 (2H, d, J 11,2).

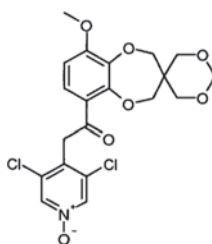
20

Eksempel 30:

2-(3,5-Dikloro-1-oksido-pyridin-4-yl)-1-{9-metoksy-spiro[2H-1,5-benzodioksepin-3(4H),5'-[1,3]dioksan]-6-yl}etanon (sammensetning 131)

25

[0153]



30

[0154] Til en løsning bestående av 2-(3,5-Dikloropyridin-4-yl)-1-{9-metoksy-spiro[2H-1,5-

benzodioksepin-3(4H),5'-[1,3]dioksan]-6-yl}etanon [130] (100 mg) i CH₂Cl₂ (2 mL) ble det tilsatt 30 % H₂O₂ (120 mL) og metyltrioksohenium(VII) (5 mg). Blandingen ble rørt i 19 t og deretter skylt i vann. Den organiske fasen ble tørket over MgSO₄ og evaporert til tørr under redusert trykk. Standard HPLC-rensing dannet 85mg av produktet.

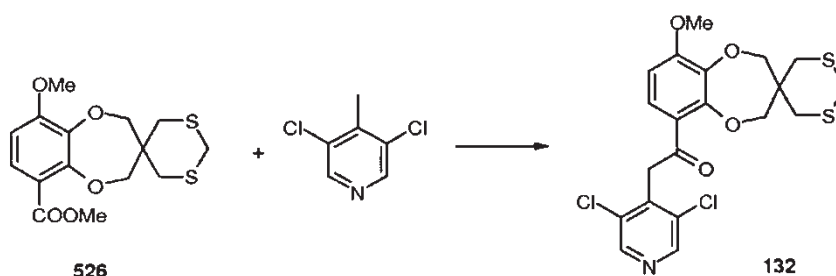
5

[0155] LC/MS (METODE B): (m/z) 456,23; 456,23 (MH⁺); RT = 2,55 min; renhet (UV) = 95%

Eksempel 31:

10 2-(3,5-Dikloropyridin-4-yl)-1-{9-metoksy-spiro[2H-1,5-benzodioksepin-3(4H),5'-[1,3]ditan]-6-yl}etanon (sammensetning 132)

[0156]



15

[0157] Ifølge samme generelle prosedyre dannet kondensering av 3,5-dikloro-4-metylpyridin (154 mg, 0,95 mmol) med sammensetning **526** (250 mg, 0,73 mmol) i THF (4 mL) i nærvær av LiHMDS (2,2 mL, 2,2 mmol) sammensetningen **132** som et fast hvitt materiale etter rensing ved søylekromatografi (45-55% EtOAc i lettbensin). LC-MS: R_T = 4,39 min.; m/z 472,15, 474,14 (M+H)⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 8,65 (2H, s), 7,42 (1H, d, J 8,9), 6,88 (1H, d, J 8,9), 4,64 (2H, s), 4,43 (2H, s), 4,24 (2H, s), 3,85 (3H, s), 3,84 (2H, s), 2,91 (4H, s).

20

Eksempel 32: PDE4-fanalyse

25 **[0158]** Menneskelig rekombinant PDE4 (Genbanknummer NM_006203) ble inkubert i 1 timer, med testsammensetningen i konsentrasjoner på opptil 10 mM, med cAMP (1x10⁻⁵M), og med små mengder (0,021 MBq) radioaktivt merket cAMP. Ved utgangen av inkuberingen ble substratets spalting evaluert av bindingen AMP-produktet til SPA-dråper, som genererer kjemoluminescens når de bindes til det radioaktive sporstoffet. AMP-produktet hemmet det radioaktive sporstoffets

30 binding til dråpene, og det luminescente signalet ble fullført. Resultatene ble beregnet som molærkonsentrasjoner som førte til 50 % hemmin i substratspaltingen sammenlignet med kontrollprøvene og uttrykkes som IC₅₀ (M).

[0159] Resultatene vises i tabell 1 nedenfor.

Tabell 1

Sammensetning	IC ₅₀ (PDE4)
101	26nM
102	41nM
103	26nM
104	10nM
105	310nM
106	127nM
107	590nM
108	220nM
110	11nM
111	18nM
112	29nM
113	53nM
114	45nM
115	1410nM
116	1290nM
117	207nM
118	1800nM
119	71nM
120	310nM
121	52nM
122	50nM
123	17nM
124	104nM
125	200nM
126	67nM

[0160] Formuleringer som passer til nasal eller bukkal administrering inkluderer pulver, selvdrevet og sprayformuleringer, for eksempel aerosoler og forstøvere. Slike formuleringer omtales i detalj i f.eks. Modern Pharmaceutics, 2. utg., G.S. Banker og C.T. Rhodes (red.), side 427-432, Marcel Dekker, New York; Modern Pharmaceutics, 3. utg., G.S. Banker og C.T. Rhodes (red.), side 618-619 og 718-721, Marcel Dekker, New York og _Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, vol. 10, J. Swarbrick og J.C. Boylan (red.), side 191-221, Marcel Dekker, New York.

10

[0161] I tillegg til de tidligere nevnte ingrediensene kan formuleringene av en sammensetning av formel I inneholde en eller flere ingredienser som fortynningsmiddel, aromastoffer, fargestoffer,

overflatemidler, fortykningsmidler, konserveringsmidler, f.eks. metylhydroksybenzonat (inkludert antioksidanter), emulgerende midler og lignende.

[0162] Når den aktive ingrediensen administreres i form av salter med farmasøytisk akseptable ikke-giftige syrer eller baser er foretrukne salt for eksempel lett vannoppløselig eller noe vannoppløselig, slik at man kan oppnå en bestemt og passende absorberingsrate.

[0163] Den farmasøytiske sammensetningen kan i tillegg omfatte en eller flere av de aktive komponentene som vanligvis brukes til behandling av hudsykdommer og -tilstander, f.eks. valgt fra gruppen som består av glukokortikoider, vitamin D og vitamin D-analoger, antihistaminer, blodplateaktiverende faktor-antagonister (PAF), antikolinergiske stoffer, metylksantiner, β -adrenergiske midler, COX-2-hemmere, salisylater, indometasin, flufenamat, naproksen, timegadin, gullsalter, penicillamin, serum kolesterolsenkende midler, retinoider, sinksalter, salicylazosulfapyridin og kalsineurinhemmere.

[0164] Oppfinnelsen beskrives i ytterligere detalj i følgende eksempler, som på ingen måte er ment å begrense oppfinnelsens påståtte omfang.

PRODUKSJONSMETODER

[0165] Sammensetningene til herværende oppfinnelse kan produseres på en rekke måter som er godt kjent for de som er kjent med syntese. Komponentene i formel I kan for eksempel produseres ved hjelp av reaksjonene og fremgangsmåtene som presenteres nedenfor, sammen med metoder som er kjent i feltet for syntetisk organisk kjemi og varianter av dette, hvilket vil forstås av de med kunnskap innen feltet. Foretrukne metoder inkluderer, men er ikke begrenset til, de som beskrives nedenfor. Reaksjonene utføres i løsemidler som er egnet til reagentene og materialene som brukes og som passer til transformasjonene som igangsettes. I tillegg, i de syntetiske metodene som beskrives nedenfor, skal det forstås at alle foreslåtte reaksjonsforhold, inkludert valg av løsemiddel, reaksjonsatmosfære, reaksjonstemperatur, eksperimentets varighet og undersøkelsesprosedyrer, velges som standardforhold for reaksjonen, som enkelt vil gjenkjennes av de med kunnskap innen feltet. Ikke alle sammensetninger i en gitt klasse er nødvendigvis kompatible med noen av reaksjonsbetingelsene som kreves i enkelte av de omtalte metodene. Slike restriksjoner på substituenten som er kompatible med reaksjonskriteriene vil være tydelige for de med kunnskap innen feltet, og alternative metoder kan benyttes.

[0166] Startmaterialer er enten kjente sammensetninger som er kommersielt tilgjengelig, eller de kan produseres ved hjelp av rutinemessige syntetiske metoder som er godt kjent for de med kjennskap til feltet.

[0167] Sammensetningene i herværende oppfinnelse og eventuelle mellompunkter kan renses om nødvendig, ved hjelp av standardmetoder som er godt kjent for kjemikere innen syntetiske organismer, f.eks. metodene som beskrives i "purification of Laboratory Chemicals", 5. utg. 2003. Startmaterialer er enten kjente sammensetninger, kommersielt tilgjengelige eller forberedt av

5 rutinemessige syntetiske metoder som er godt kjent av de med kjennskap til feltet.

GENERELLE PROSEDYRER, FORBEREDELSE OG EKSEMPLER

[0168] ^1H kjernemagnetisk resonansspektre (NMR) ble notert ved 300 MHz og ^{13}C NMR-spektre ved 75,6 MHz. Kjemiske endringsverdier (δ , i deler per million) omtales i det spesifiserte løsemidlet i forhold til intern tetrametylsilan ($\delta = 0,00$) eller kloroform ($\delta = 7,25$) eller deuteriokloroform ($\delta = 76,81$ for ^{13}C NMR)-standarder. Verdien av en multipllett, enten definert (dublett (d), tripllett (t), kvartett (q)) eller ikke (m) ved det omtrentlige midtpunktet er gitt, med mindre et område er angitt. (bs) indikerer en bred singlett. De organiske løsemidlene som ble brukt var

15 vanligvis vannfrie. Kromatografi ble utført på Merck blågel 60 (0,040 - 0,063 mm). Løsemiddelforholdene som angis henviser til v:v, med mindre annet er angitt.

[0169] Følgende forkortelser brukes:

20	DCM	diklorometan
	DMF	N,N'-Dimetylformamid
	DMSO	dimetylsulfoksid
	Et	etyl
	EtOAc	etylacetat
25	t	time
	L	liter
	LDA	litiumdiisopropylamid
	LiHMDS	litiumHeksametyldisilasid m milli
	Me	metyl
30	MeOH	metanol
	NMR	kjernemagnetresonans
	ppt	bunnfall
	rt	romtemperatur
	TsCl	p-toluenesulfonylklorid
35	THF	tetrahydrofuran
	v	volum

Preparativ HPLC/MS

[0170] Preparativ HPLC/MS ble utført på et Dionex APS-system med to Shimadzu PP150 prep.-pumper og et Thermo MSQ Plus massespektrometer. Søyle: Waters XTerra C-18, 150 mm x 19 mm, 5 mm; løsemiddelsystem: A = vann (0,1 % maursyre) og B = acetonitril (0,1 % maursyre); flytrate = 18 mL/min; metode (10 min): Lineær gradientmetode fra 10 % B til 100 % B på 6 minutter, som holdt seg på 100 % B i ytterligere 2 minutter. Fraksjonene ble ssamlet basert på ionspor etter relevante ioner og PDA-signal (240-400 nm).

Analytisk HPLC/MS

[0171] Metode A: Analytisk HPLC/MS ble utført på et Dionex APS-system med en P680A analysepumpe og et Thermo MSQ Plus massespektrometer. Søyle: Waters XTerra C-18, 150 mm x 4,6 mm, 5 mm; løsemiddelsystem: A = vann (0,1 % maursyre) og B = acetonitril (0,1 % maursyre); flytrate = 1,0 mL/min; metode (10 min): Lineær gradientmetode fra 10 % B til 100 % B på 6,6 minutter, som holdt seg på 100 % B i ytterligere 1,5 minutter.

15

[0172] Metode B: Analytisk HPLC/MS ble utført på et system som består av en Waters 2795 HPLC, Micromass ZQ massespektrometer, Waters 996 PDA. Søyle: Waters XTerra C-18, 50 mm x 3,0 mm, 5 mm; løsemiddelsystem: A = vann:acetonitril 95,5 (0,05 % maursyre) og B = acetonitril (0,05 % maursyre); flytrate = 1,0 mL/min; metode (8 min): Lineær gradientmetode fra 10 % B til 100 % B på 6,0 minutter, som holdt seg på 100 % B i 1 minutt.

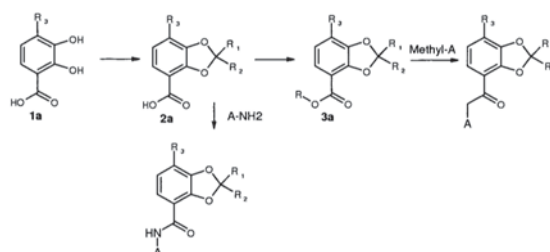
20

Generel prepareringsprosedyre:

[0173] Oppfinnelsens sammensetninger kan for eksempel klargjøres med følgende generelle metoder:

25

Sammensetninger av den generelle formelen **1a**, der R_1 , R_2 , og R_3 er som definert ovenfor, kan klargjøres som følger:



30

[0174] Startmaterialer for formel **1a** klargjøres i henhold til standardprosedyrer som er kjent for kjemikere med kjennskap til feltet. 2,3,4-trimetoksy benzosyre er selektivt di-demetylatert på 2. og

3. posisjon ved hjelp av BCl₃, i henhold til Kaisalo et al. Synth. Commun, (1986), 16, 645-48.

[0175] Påfølgende reaksjon av den debeskyttede sammensetningen er rene ketoner, enoleter, e ketaler eller en blanding av disse, med eller uten ytterligere katalysatorer som f.eks. paratoluenesulfonsyre eller en lewisyre ved temperaturer fra romtemperatur til 180 °C, ved hjelp av enten mikrobølge eller vanlig oppvarming, danner sammensetningene **2a**.

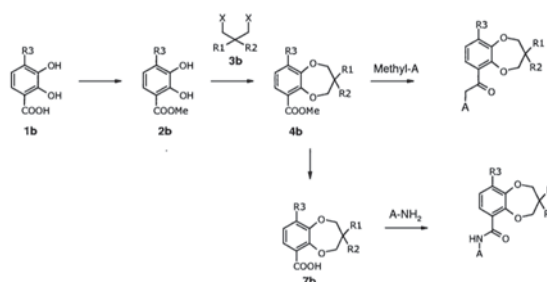
[0176] Reaksjonen til sammensetninger med formel **2a** med MeI (eller dimetylsulfat) i nærvær av en passende base, f.eks. K₂CO₃ KHCO₃ eller Et₃N i et passende løsemiddel, f.eks. DMC, aceton, THF eller DCM, ved temperaturer fra temperatur til 100°C, gir sammensetningene formel **3a**.

[0177] Ester **3a** kan også dannes ved klassiskr esterifiseringsmetoder som bruker alkohol og en egnet syre, f.eks. H₂SO₄.

[0178] Sammensetninger av formel **1a** (X=CH₂) ble dannet ved kondensering av den genererte metylesteren med litiokarbanioner generert fra A-metyl, der A er definert som beskrevet ovenfor, og en egnet base, for eksempel LDA eller LiHMDS i et egnet løsemiddel, f.eks. THF, ved temperaturer fra minus 78°C til romtemperatur. Istedenfor litiokarbanionene kan en Grignard-reagens brukes.

[0179] Sammensetninger av formel **1a** (X=NH) ble dannet ved reaksjon av sammensetninger med formel **2a** med (COCl)₂, SOCl₂ eller PCI₅ i et passende løsemiddel som f.eks. DCM eller toluene, med eller uten en katalytisk mengde DMF ved temperaturer fra 0°C til 70°C for å danne tilhørende syreklorid. Etter fordampning av løsemiddelet in vacuo ble videre kondensering av den genererte syrekloriden med nitrogenatomer generert av tilsetning av en egnet base, f.eks. NaH, LDA eller LiHMDS i et passende løsemiddel, f.eks. THF ved temperaturer fra minus 78°C til romtemperatur til A-NH₂, der A er som beskrevet ovenfor, utføres.

[0180] Sammensetninger av generell formel **1b**, der R₁, R₂, og R₃ er som definert ovenfor, kan dannes som følger:



[0181] Esterifisering av 1b ved hjelp av standardprosedyrer, f.eks. MeOH og H₂SO₄ resulterer i ester **2b**.

5 [0182] Alkylering av **2b** ved hjelp av 3b (X= Br, I, OTs) i nærvær av en egnet base, for eksempel K₂CO₃ i et egnet løsemiddel, for eksempel DMSO ved temperaturer fra romtemperatur til 120°C gir sammensetninger formelen **4b**.

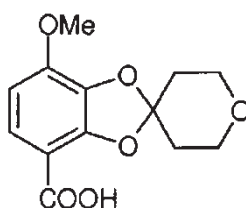
10 [0183] Sammensetninger av formel Ib (X=CH₂) ble dannet av kondensering av den genererte metylester med litiokarbanioner generert fra A-metyl, der A er definert som beskrevet ovenfor, og en egnet base, for eksempel LDA eller LiHMDS i et egnet løsemiddel, f.eks. THF, ved temperaturer fra minus 78°C til romtemperatur. Istedenfor litiokarbanionene kan en Grignard-reagens brukes.

15 [0184] Esterhydrolyse som bruker vanlige tilstander (syre eller base) forventes å resultere i karboksylsyren **7b**, som kan konverteres til karboksylsyreklorid og deretter reageres med nitrogenanioner (generert fra A-NH₂) som beskrevet for syntesen av (X=NH).

Preparat 1:

20 7-Metoksy-2',3',5',6'-tetrahydro-spiro[1,3-benzodioxol-2,4'-(4H)-pyran]-4-carboksylsyre (sammensetning 501)

[0185]



25

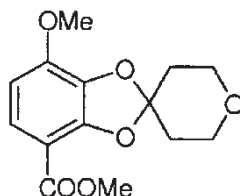
30 [0186] En suspensjon av 2,3-dihydroksy-4-metoksybenzonsyre (6,04 g, 32,8 mmol) i 5,6-dihydro-4-metoksy-2H-pyran (20 mL, 152 mmol) ble lagret ved 140°C i tre dager. Ved romtemperatur ble etylacetat (200 mL) tilsatt og den organiske fasen ble ekstrahert med mettet vannholdig NaHCO₃ (2 x 50 mL). Den vannholdige fasen ble skylt med Et₂O (2 x 40 mL), omdannet til syre med pH = 1 med konsentrert HCl og ekstrahert med diklorometan (2 x 50 mL). Den organiske fasen ble tørket over MgSO₄. Fordampning under redusert trykk førte til spor av 2,3-dihydroksy-4-metoksybenzonsyre og 7-metoksy-2',3',5',6'-tetrahydro-spiro[1,3-benzodioxol-2,4'-(4H)-pyran]-4-karboksylsyre (1,23 g, 14 %). ¹³C NMR (DMSO) δ 164,9, 148,2, 146,6, 134,5, 123,7, 117,0, 107,1, 106,8, 64,4, 56,0, 35,3.

35

Preparat 2:

Metyl 7-metoksy-2',3',5',6'-tetrahydro-spiro[1,3-benzodioksol-2,4'-(4H)-pyran]-4-karboksylat
(sammensetning 502)

5

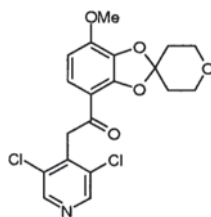
[0187]

- 10 **[0188]** En suspensjon av rå 7-metoksy-2',3',5',6'-tetrahydro-spiro[1,3-benzodioksol-2, 4'-(4H)-pyran]-4-karboksytsyre (2,17 g, 8,15 mmol), KHCO_3 (2,58 g, 26,0 mmol) og dimetylsulfat (1,58 mL, 16,7 mmol) i aceton (62 mL) ble rørt ved romtemperatur i to dager før den ble evaporert til tørrhet under redusert trykk.. Etylacetat (100 mL) ble tilsatt. Den organiske fasen ble skylt med 0,5 M vannholdig NaOH (6 x 30 mL) og evaporert til tørrhet under redusert trykk. Råproduktet ble oppløst
- 15 i diklorometan (75 mL), tørket over MgSO_4 og evaporert til tørrhet under redusert trykk. Vanlig søylekromatografi med blågel dannet metyl 7- metoksy-2',3',5',6'-tetrahydro-spiro[1,3-benzodioksol-2,4'-(4H)-pyran]-4-karboksylat (1,87 g, 79 %). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 164,9, 149,1, 147,2, 135,2, 124,0, 117,5, 107,1, 106,5, 65,2, 56,4, 51,8, 35,9.

20 Standardprosedyre A:

Eksempel 1:

- 25 2-(3,5-Dikloropyridin-4-yl)-1-(7-metoksy-2',3',5',6'-tetrahydro-spiro[1,3-benzodioksol-2,4'-(4H)-pyran]-4-yl)etanon (sammensetning 101)

[0189]

30

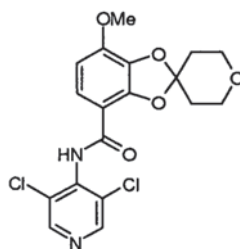
- [0190]** En løsning bestående av metyl 7-metoksy-2',3',5',6'-tetrahydro-spiro[1,3-benzodioksol-2,4'-

(4H)-pyran]-4-karboksylat (1.80 g, 6.42 mmol) og 3,5-dikloro-4-pikolin (1,46 g, 8,99 mmol) i tetrahydrofuran (33 mL) ble kjølt ned til 0 °C. A 1,0 M løsning av litumbis(trimetylsilyl)amid i tetrahydrofuran (19,3 mL, 19,3 mmol) ble tilsatt og reaksjonsblandingen fikk nå romtemperatur over natten. Mettet vannholdig NH₄Cl (70 mL) ble tilsatt. Den vannholdige fasen ble ekstrahert med 5 diklorometan (3 x 100 mL). Den kombinerte organiske fasen ble skylt med vann (50 mL), tørket over MgSO₄ og evaporert til tørr under redusert trykk. Vanlig søylekromatografi med blågel etterfulgt av rekrySTALLISERING fra isopropano dannet 2-(3,5-dikloropyridin-4-yl)-1-(7-metoksy-2',3',5',6'-tetrahydro- spiro[1,3-benzodioksol-2,4'-(4H)-pyran]-4-yl)etanon (1,90 g, 71 %). ¹³C NMR (DMSO) δ 189.1, 148.2, 147.7, 147.0, 141.2, 134.5, 132.8, 122.0, 118.0, 113.0, 107.8, 64.4, 56.3, 10 43.5, 35.2.

Eksempel 2:

N-(3,5-Dikloropyridin-4-yl)-7-metoksy-2',3',5',6'-tetrahydro-spiro[1,3-benzodioksol-2,4'-(4H)-pyran]- 15 4-karboksamid (sammensetning 102)

[0191]

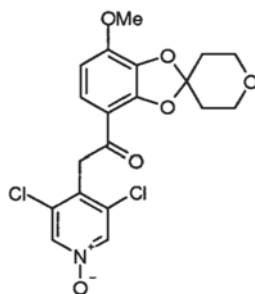


20

[0192] Oksalyklorid (92 mL, 1,1 mmol) og en katalytisk mengde N,N-dimetylformamid ble tilsatt en suspensjon med 7-metoksy-2',3',5',6'-tetrahydro-spiro[1,3-benzodioksol-2,4'-(4H)-pyran]-4-karboksylsyre (48 mg, 0,18 mmol) i diklorometan (2 mL). Når det hadde blitt rørt i en time ved romtemperatur, ble løsemiddelet fjernet under redusert trykk og den rå syrekloriden ble på nytt oppløst i tetrahydrofuran (2 mL). En suspensjon bestående av 3,5-dikloropyridin-4-amin (67 mg, 0.40 mmol) og NaH (en 60 % spredning i mineralolje, 16 mg, 0.40 mmol) i tetrahydrofuran (1 mL) ble rørt i tre timer ved romtemperatur før den ble tilsatt dråpevis ved romtemperatur til tetrahydrofuranløsningen som inneholdt råsyrekloriden. Etter å ha blitt rørt natten over ved romtemperatur ble reaksjonsblandingen tynnet ut med dietyleter (30 mL) og den organiske fasen ble vasket med 0,5 M vannholdig NaOH (3 x 10 mL). Den organiske fasen ble tørket over MgSO₄ og evaporert til tørrhet under redusert trykk. Standard HPLC-rensing dannet N-(3,5- dikloropyridin-4-yl)-7-metoksy-2',3',5',6'-tetrahydro-spiro[1,3-benzodioksol-2,4'-(4H)-pyran]-4-karboksamid (14 mg, 19 %). ¹³C NMR (DMSO) δ 160.8, 148.0, 146.5, 146.2, 141.1, 134.1, 130.5, 122.5, 118.2, 108.3, 107.6, 64.2, 56.2, 35.2.

Eksempel 3:

2-(3,5-Dikloro-1-oksido-pyridine-4-yl)-1-(7-metoksy-2',3',5',6'-tetrahydrospiro[1,3-benzodioksol-2,4'-
5 (4H)-pyran]-4-yl)etanon (sammensetning 103)

[0193]

10

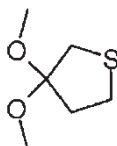
[0194] To en løsning bestående av 2-(3,5-dikloropyridin-4-yl)-1-(7-metoksy-2',3',5',6'-tetrahydro-
spiro[1,3-benzodioksol-2,4'-(4H)-pyran]-4-yl)etanon (41 mg, 0,99 mmol) i diklorometan (0,5 mL)
ble tilsatt 30 % H₂O₂ (25 mL) og metyltrioksohenium(VII) (3 mg). Blandingen ble rørt ved
romtemperatur over natten, tilsatt MnO₂ (3 mg) og rørt i ytterligere en time. Vann (10 mL) ble tilsatt
15 og den vannholdige fasen ble ekstrahert med diklorometan (3 x 10 mL). Den kombinerte organiske
fasen ble tørket over MgSO₄ og evaporert til tørr under redusert trykk. Standard HPLC-rensing
dannet sammensetning **103** (8 mg, 19 %). LC/MS (METODE B): (m/z) 426,1; 428,1 (MH⁺); RT =
2,98 min; renhet (UV) = 100 %

20 Preparat 3:

Tetrahydro-3,3-dimetoksythiofen (sammensetning 503).

[0195]

25



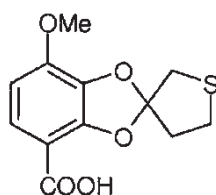
[0196] En løsning bestående av tetrahydrothiophen-3-on (10,0 g, 97,9 mmol), metylortoformat
(21,4 mL, 196 mmol) og para-toluenesulfonsyre monohydrat (50 mg, 0,29 mmol) i tørr metanol (25
30 mL) ble tilbakestrømmet i en time. Deretter ble 1,0 M metanol NaOMe (0,30 mL, 0,30 mmol) tilsatt
og resten av metanolen og trimetylortoformaten ble fjernet ved destillering (atmosfæretrykk).

Videre destillering ved redusert trykk dannet en blanding av tetrahydrotiofen-3-on (~0,67 g, 7 %) og tetrahydro-3,3-dimetoksytiofen (~9,8 g, 67 %). ^{13}C NMR (MeOH) δ 113.01, 50.11, 36.90, 36.11, 27.72.

5 Preparat 4:

7-Metoksy-4',5'-dihydro-spiro[1,3-benzodioksol-2,3'-(2H)-tiofen]-4-karboksytsyre (sammensetning 504)

10 **[0197]**

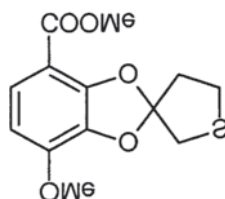


[0198] P-toluenesulfonsyre (54 mg, 0,28 mmol) ble tilsatt blandingen av tetrahydro-3,3-dimethoksytiofen (~9,8 g, 66 mmol) og tetrahydrotiofen-3-on (~0,67 g, 6,6 mmol). Oljebadet ble varmet til 145 °C og omtrent en tilsvarende mengde metanol (2,7 mL, 67 mmol) ble destillert. Temperaturen ble senket og destillasjonen under redusert trykk dannet 7,04 g av en olje der 2,3-dihydroksy-4-metoksybenzosyre (1,00 g, 5,43 mmol) ble tilsatt. Suspensjonen ble utsatt for mikrobølgevarme (180 °C, en time) i en forseglet reaksjonsbeholder. Filtrering og påfølgende standard HPLC-rensing dannet sammensetning **504** (164 mg, 11%). LC/MS (METODE B): (m/z) 267,2(M-1); RT = 2,79 min; renhet (UV) = 100 %

Preparat 5:

25 Metyl 7-metoksy-4',5'-dihydro-spiro[1,3-benzodioksol-2,3'-(2H)-tiofen]-4-karboksylat (sammensetning 505)

[0199]



30

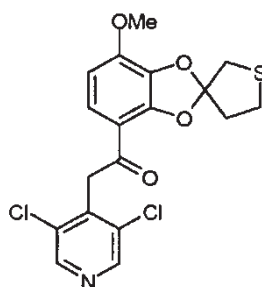
[0200] En suspensjon av 7-metoksy-4',5'-dihydro-spiro[1,3-benzodioksol-2,3'-(2H)-tiofen]-4-

karboksylsyre (161 mg, 0,600 mmol), K_2CO_3 (166 g, 1,20 mmol) og dimetylsulfat (74 mL, 0,78 mmol) i aceton (1 mL) ble lagret ved 50 °C over natten. Ved romtemperatur ble vann (15 mL) tilsatt og den vannholdige fasen ble ekstrahert med etylacetat (2 x 20 mL). Den organiske fasen ble tørket over $MgSO_4$ og evaporert til tørr under redusert trykk. Standard HPLC-rensing dannet sammensetning **505** (24 mg, 14%). 1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.44 (d, 1H), 6.56 (d, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.32 (d, 1H), 3.24 (d, 1H), 3.05 (t, 2H), 2.49 (td, 2H).

Eksempel 4:

10 2-(3,5-Dikloropyridin-4-yl)-1-(7-metoksy-4',5'-dihydro-spiro[1,3-benzodioksol-2,3'-(2H)-tiofen]-4-yl)etanon (sammensetning 104)

[0201]



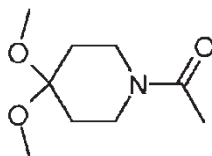
15

[0202] En løsning av metyl 7-metoksy-4',5'-dihydro-spiro[1,3-benzodioksol-2,3'-(2H)-tiofen]-4-karboksylsyre (24 mg 85 mmol) og 3,5-dikloro-4-pikolin (21 mg, 0,13 mmol) i tetrahydrofuran (1 mL) ble avkjølt til 0 °C. En 1,0 M løsning av litumbis(trimetylsilyl)amid i tetrahydrofuran (0,26 mL, 0,26 mmol) ble lagt til og reaksjonsblandingen fikk nå romtemperatur over natten. Mettet vannholdig NH_4Cl (10 mL) ble tilsatt. Den vannholdige fasen ble ekstrahert med diklorometan (3 x 10 mL). Den kombinerte organiske fasen ble skylt med vann (20 mL), tørket over $MgSO_4$ og evaporert til tørr under redusert trykk. Standard HPLC-rening ga tittelsammensetningen (12 mg, 34 %). ^{13}C NMR (DMSO) δ 189.02, 148.09, 147.51, 147.05, 140.98, 134.48, 132.69, 127.57, 122.31, 112.81, 107.81, 56.35, 43.26, 37.54, 36.54, 25.70.

Preparat 6:

1-Acetyl-4,4-dimetoksy-piperidine (sammensetning 506)

30 **[0203]**

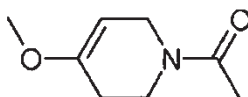


[0204] En løsning bestående av 1-acetyl-4-piperidon (17.0 g, 121 mmol), trimetylorthoformat (26,4 mL, 241 mmol) og para-toluenesulfonsyrermonohydrat (80 mg, 0,42 mmol) i tørr metanol (34 mL) ble tilbakestrømmet i en time. Deretter ble 1,0 M metanol NaOMe (0,42 mL, 0,42 mmol) og resten av metanolen og trimetylorthoformaten fjernet ved destillering (atmosfæretrykk). Videre destillering under redusert trykk dannet 1-acetyl-4,4-dimetoksy-piperidin (20,2 g, 89 %) ^1H NMR (DMSO) δ 3,45 - 3,32 (m, 4H), 3,10 (s, 6H), 1,99 (s, 3H), 1,72 - 1,62 (m, 2H), 1,61 - 1,52 (m, 2H).

10 Preparat 7:

1-Acetyl-1,2,3,6-tetrahydro-4-metoksy-pyridin (sammensetning 507)

15 **[0205]**

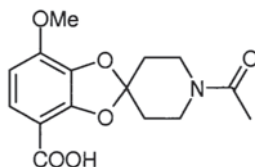


[0206] 1-acetyl-4,4-dimetoksy-piperidin (20,2 g, 108 mmol) ble tilsatt para-toluenesulfonsyremonohydrat (80 mg, 0.42 mmol). Blandingen ble varmet til 160 °C og omtrent en tilsvarende mengde metanol (4,38 mL, 108 mmol) ble destillert. Temperaturen ble senket og destillering under redusert trykk dannet en blanding av 1- acetyl-4,4-dimetoksy-piperidin (1,4 g, 7 %) og 1-acetyl-1,2,3,6-tetrahydro-4-metoksy-pyridin (14,2 g, 85 %). ^1H NMR (DMSO) δ 4.68 - 4.62 (m, 1H), 4.00 - 3.88 (m, 2H), 3.59 - 3.49 (m, 2H), 3.49 - 3.45 (m, 3H), 2.19 - 2.12 (m, 1H), 2.09 - 2,03 (m, 1H), 2,03 - 1,96 (m, 3H).

Preparat 8:

7-Metoksy-1'-acetyl-spiro[1,3-benzodioksol-2,4'-piperidin]-4-karboksytsyre (sammensetning 508)

30 **[0207]**



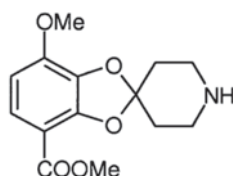
[0208] En blanding av 2,3-dihydroksy-4-metoksybenzoesyre (1,23 g, 6,67 mmol), 1-acetyl-4,4-dimetoksy-piperidin (1,4 g, 7,6 mmol) og 1-acetyl-1,2,3,6-tetrahydro-4-metoksy-pyridin (14,2 g, 91,5 mmol) ble utsatt for mikrobølgeoppvarming (180 °C, en time) i en forseglet reaksjonsbeholder.

- 5 Filtrering og påfølgende standard HPLC-rensing dannet sammensetning **508** (0,54 g, 26 %). LC/MS (METODE B): (m/z) 308,2; 456,23 (MH⁺); RT = 2,27 min; renhet (UV) = 95%.

Preparat 9:

- 10 Metyl 7-metoksy-spiro[1,3-benzodioksol-2,4'-piperidin]-4-karboksylat (sammensetning 509)

[0209]



15

[0210] En løsning bestående av 7-metoksy-1'-acetyl-spiro[1,3-benzodioksol-2,4'-piperidin]-4-karboksytsyre (143 mg, 0,467 mmol) og LiOH (224 mg, 9,34 mmol) i vann (3 mL) og MeOH (3 mL) ble varmet opp til 75 °C i fem timer. Ved romtemperatur ble blandingen nøytralisert med 2M HCl og evaporert til tørrhet under redusert trykk. Den rå 7-metoksy-spiro[1,3-benzodioksol-2,4'-piperidine]-4-carboksylsyren [LC/MS (METODE B): (m/z) 266,2 (MH⁺); RT = 1,57 min; renhet (UV) = 82 %] ble tilbakestrømmet over natten i 1,7 M metanol-HCl (5 mL). Ved romtemperatur ble vann (20 mL) tilsatt. Den vannholdige fasen ble skylt med Et₂O (10 mL), gjort basisk ved tilsetning av Na₂CO₃ og ekstrahert med diklorometan (3 x 10 mL). Den organiske fasen ble tørket over MgSO₄ og evaporering under redusert trykk dannet metyl 7-metoksy-spiro[1,3-benzodioksol-2,4'-piperidine]-4-karboksylat (75 mg, 57 %). ¹H NMR (DMSO) δ 7.31 (d, 1H), 6.72 (d, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.96 - 2.77 (m, 4H), 1.94 - 1.83 (m, 4H).

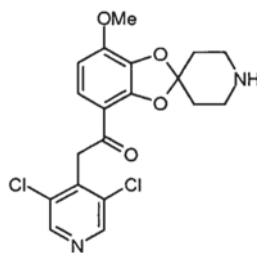
20

25

Eksempel 5:

- 30 2-(3,5-Dikloropyridin-4-yl)-1-(7-metoksy-spiro[1,3-benzodioksol-2,4'-piperidin]-4-yl)etanon (sammensetning 105)

[0211]

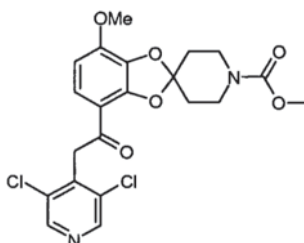


[0212] En løsning bestående av metyl 7-metoksy-spiro[1,3-benzodioxol-2,4'-piperidin]-4-karboksylat (75 mg, 0,268 mol) og 3,5-dikloro-4-pikolin (65 mg, 0,40 mmol) i tetrahydrofuran (2,5 mL) ble avkjølt til 0 °C. En 1,0 M løsning av litium bis(trimetylsilyl)amid i tetrahydrofuran (0,80 mL, 0,80 mmol) ble tilsatt og reaksjonsblandingen fikk nå romtemperatur over natten. Mettet vannholdig NH₄Cl (10 mL) ble tilsatt. Den vannholdige fasen ble ekstrahert med diklorometan (3 x 10 mL). Den kombinerte organiske fasen ble tørket over MgSO₄ og evaporert til tørr under redusert trykk. Standard HPLC-rensing dannet sammensetning **105** (58 mg, 53%). ¹H NMR (DMSO) δ 8,66 (s, 2H), 7.38 - 7.36 (m, 1H), 6.83 - 6.80 (m, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.02 - 2.91 (m, 4H), 2.12 - 1.93 (m, 4H).

Eksempel 6:

2-(3,5-Dikloropyridin-4-yl)-1-(7-metoksy-1'-[metoksykarbonyl]-spiro[1,3-benzodioxol-2,4'-piperidin]-4-yl)etanon (sammensetning 106)

[0213]



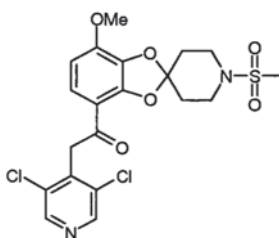
[0214] En løsning bestående av 2-(3,5-dikloropyridin-4-yl)-1-(7-metoksy-spiro[1,3-benzodioxol-2,4'-piperidin]-4-yl)etanon (10 mg, 24 mmol), trietylamin (24 mL, 171 mmol) og metylkloroformat (10 mL, 122 mmol) i diklorometan (200 mL) ble lagret ved romtemperatur over natten. Vann (500 mL) ble tilsatt og den vannholdige fasen ble ekstrahert med diklorometan (3 x 500 mL). Den organiske fasen ble tørket over MgSO₄ og evaporert til tørr under redusert trykk. Standard HPLC-rensing dannet sammensetning **106** (2,5 mg, 22%). ¹H NMR (DMSO) δ 8.65 (s, 2H), 7.39 (d, 1H), 6.84 (d, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.80 - 3.66 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.58 - 3.46 (m, 2H), 2.18 - 1.97 (m, 4H).

Eksempel 7:

2-(3,5-Dikloropyridin-4-yl)-1-(7-metoksy-1'-[metylsulfonyl]-spiro[1,3-benzodioxol-2,4'-piperidin]-4-

yl)etanon (sammensetning 107)

[0215]



5

[0216] En løsning bestående av 2-(3,5-dikloropyridin-4-yl)-1-(7-metoksy-spiro[1,3-benzodioksol-2,4'-piperidine]-4-yl)etanon (10 mg, 24 mmol), trietylamin (24 mL, 171 mmol) og mesylklorid (10 mL, 122 mmol) in diklorometan (200 mL) ble lagret ved romtemperatur over natten. Vann (500 mL) ble tilsatt og den vannholdige fasen ble ekstrahert med diklo-rometan (3 x 500 mL). Den organiske fasen ble tørket over MgSO₄ og evaporert til tørr under redusert trykk. Standard HPLC-rensing dannet sammensetning **107** (1,8 mg, 15%). ¹H NMR (DMSO) δ 8.66 (s, 2H), 7.45 - 7.38 (m, 1H), 6.88 - 6.81 (m, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.50 - 3.36 (m, 4H), 2.98 (s, 3H), 2.29 - 2.11 (m, 4H).

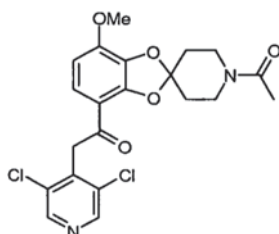
15

Eksempel 8:

2-(3,5-Dikloropyridin-4-yl)-1-(7-metoksy-1'-acetyl-spiro[1,3-benzodioksol-2,4'-piperidin]-4-yl)etanon (sammensetning 108)

20

[0217]



[0218] En løsning bestående av 2-(3,5-dikloropyridin-4-yl)-1-(7-metoksy-spiro[1,3-benzodioksol-2,4'-piperidine]-4-yl)etanon (10 mg, 24 mmol), trietylamin (24 mL, 171 mmol) og mesylklorid (12 mL, 122 mmol) in diklorometan (200 mL) ble lagret ved romtemperatur over natten. Vann (500 mL) ble tilsatt og den vannholdige fasen ble ekstrahert med diklo-rometan (3 x 500 mL). Den organiske fasen ble tørket over MgSO₄ og evaporert til tørr under redusert trykk. Standard HPLC-rensing dannet sammensetning **108** (7,2 mg, 65%). ¹H NMR (DMSO) δ 8.66 (s, 2H), 7.40 (d, 1H), 6.84 (d, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.90 - 3.84 (m, 1H), 3.75 - 3.68 (m, 1H), 3.64 - 3.58 (m, 1H), 3.55 -

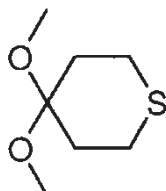
30

3.49 (m, 1H), 2.21 - 2.15 (m, 1H), 2.15 - 2.05 (m, 5H), 2.01 - 1.94 (m, 1H).

Preparat 10:

5 4,4-Dimetoksytetrahydro-(4H)-tiopyran (sammensetning 510)

[0219]

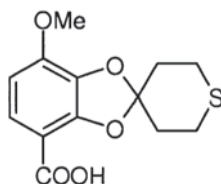


15 **[0220]** En blanding av tetrahydro-(4H)-tiopyran-4-on(15,0 g, 129 mmol), trimetylortoformat (28,3 mL, 258 mmol) og para-toluenesulfonsyremonohydrat (67 mg, 0,35 mmol) in metanol (40 mL) ble tilbakestrømmet i 1 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur, 1 M NaOMe (0,35 mL, 0,35 mmol) ble tilsatt og overskuddsmetanol og trimetylortoformat ble fjernet ved destillering (atmosfæretrykk). Videre destillering under redusert trykk dannet 4,4-dimetoksytetrahydro-(4H)-tiopyran (20,7 g, 99 %). ¹H NMR (DMSO) δ 3.07 (s, 6H), 2.56 (m, 4H), 1.84 (m, 4H).

Preparation 11:

7-Metoksy-2',3',5',6'-tetrahydro-spiro[1,3-benzodioksol-2,4'-(4H)-tiopyran]-4-karboksylsyre (sammensetning 511)

[0221]



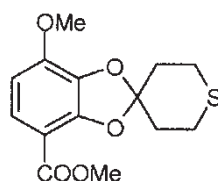
30 **[0222]** P-Toluenesulfonsyre (97 mg, 0,51 mmol) ble tilsatt 4,4-dimetoksy-tetrahydro-(4H)-tiopyran (20,7 g, 128 mmol) og blandingen ble varmet til 145 °C og holdt på denne temperaturen til omtrent en ekvivalent av metanol (5,17 mL, 128 mmol) var avdestillert. Blandingen ble deretter avkjølt til 130 °C og destillering under redusert trykk dannet 10,1 g av en 5:3-blanding av 5,6-dihydro-4-metoksy-(2H)-tiopyran [¹H NMR (DMSO) δ 4,87 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.15 (dt, 2H), 2.72 (t, 2H), 2.22 (m, 2H)] og 4,4-dimetoksytetrahydro-(4H)-tiopyran. Uten videre rensing ble

blandingen tilsatt 2,3-dihydroxy-4-metoksybenzosyre (2,00 g, 10,9 mmol) og suspensjonen ble utsatt for mikrobølgevarme (180 °C, en time) i en forseglet reaksjonsbeholder. Etylacetat (100 mL) ble tilsatt og den organiske fasen ble først skylt med 0,5 M HCl (40 mL) og deretter ekstrahert med mettet vannholdig NaHCO₃ (2 x 30 mL). Den vannholdige fasen ble vasket med Et₂O (2 x 40 mL), omdannet til syre med pH = 1 med konsentrert HCl og ekstrahert med diklorometan (2 x 50 mL). Den organiske fasen ble varmet over MgSO₄. Fordampning under reduserte trykk dannet 7-metoksy-2',3',5',6'-tetrahydro-spiro[1,3-benzodioksol-2, 4'-(4H)-tiopyran]-4-karboksylysyre (1,86 g, 61 %). ¹³C NMR (DMSO) δ 164,9, 148,2, 146,6, 134,5, 123,8, 118,0, 107,2, 106,9, 56,1, 35,9, 25,4.

Preparation 12:

Metyl 7-metoksy-2',3',5',6'-tetrahydro-spiro[1,3-benzodioksol-2,4'-(4H)-tiopyran]-4-karboksylat (sammensetning 512)

[0223]

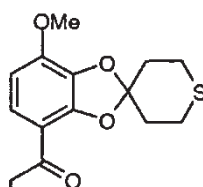


[0224] En suspensjon med 7-metoksy-2',3',5',6'-tetrahydro-spiro[1,3-benzodioksol-2, 4'-(4H)-tiopyran]-4-karboksylysyre (570 mg, 2,02 mmol), K₂CO₃ (558 mg, 4,04 mmol) og dimetylsulfat (0,25 mL, 2,62 mmol) i aceton (14 mL) ble rørt ved 50 °C over natten. Ved romtemperatur ble vann (30 mL) tilsatt. Den vannholdige fasen ble ekstrahert med diklorometan (3 x 15 mL). Den kombinerte organiske fasen ble tørket over MgSO₄ og evaporert til tørr under redusert trykk. Vanlig søylekromatografi dannet methyl 7-metoksy-2',3',5',6'-tetrahydro-spiro[1,3-benzodioksol-2,4'-(4H)-tiopyran]-4-karboksylat (407 mg, 68 %). ¹³C NMR (DMSO) δ 163.8, 148.1, 146.9, 134.6, 123.4, 118.3, 107.1, 105.9, 56.1, 51.6, 35.9, 25.4.

Eksempel 10:

2-(3,5-Dikloropyridin-4-yl)-1-(7-metoksy-2',3',5',6'-tetrahydro-spiro[1,3-benzodioksol-2, 4'-(4H)-tiopyran]-4-yl)etanon (sammensetning 110)

[0225]



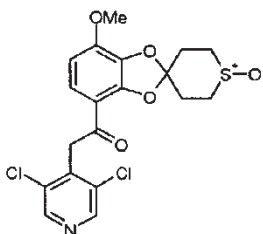
5 **[0226]** En løsning bestående av metyl-7-metoksy-2',3',5',6'-tetrahydro-spiro[1,3-benzodioksol-2, 4'-
(4H)-tiopyran]-4-karboksy-lat (40 mg, 0,14 mmol) og 3,5-dikloro-4-pikolin (33 mg, 0,20 mmol) i
tetrahydrofuran (1,1 mL) ble avkjølt til 0 °C. En 1,0 M løsning av litiumbis(trimetylsilyl)amid i
tetrahydrofuran (0,41 mL, 0,41 mmol) ble tilsatt og reaksjonsblandingen fikk nå romtemperatur over
natten. Mettet vannholdig NH₄Cl (20 mL) ble tilsatt. Den vannholdige fasen ble ekstrahert med
10 diklorometan (3 x 15 mL). Den kombinerte organiske fasen ble tørket over MgSO₄ og evaporert til
tørr under redusert trykk. Standard HPLC-rensing dannet 2-(3,5-dikloropyridin-4-yl)-1-(7-metoksy-
2',3',5',6'-tetrahydro-spiro[1,3-benzodioksol-2,4'-(4H)-tiopyran]-4-yl)etanon (38 mg, 67 %). ¹³C
NMR (DMF-*d*₇) δ 189.1, 148.2, 147.7, 147.0, 141.3, 134.5, 132.8, 122.0, 119.1, 113.0, 107.9, 56.3,
43.6, 35.9, 25.5.

15

Eksempel 10:

2-(3,5-Dikloropyridin-4-yl)-1-(7-metoksy-2',3',5',6'-tetrahydro-spiro[1,3-benzodioksol-2, 4'-(4H)-
tiopyran 1'-oksid]-4-yl)etanon (sammensetning 111)

20

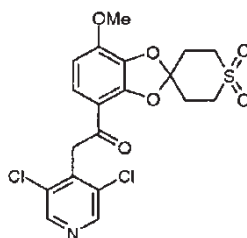
[0227]

25 **[0228]** To en løsning bestående av 2-(3,5-dikloropyridin-4-yl)-1-(7-metoksy-2',3',5',6'-tetrahydro-
spiro[1,3-benzodioksol-2 4'-(4H)-tiopyran]-4-yl)etanon (17 mg, 40 μmol) i diklorometan (0,5 mL)
ble først tilsatt 0,25 M H₂O₂ i etanol (128 mL, 32mmol) og deretter metyltrioksohenium(VII) (1 mg,
4 μmol). Blandingen ble rørt ved romtemperatur i to dager og evaporert tørr under redusert trykk.
Standard HPLC-rensing dannet 2-(3,5-dikloropyridin-4-yl)-1-(7-metoksy-2',3',5',6'-tetrahydro-
30 spiro[1,3-benzodioksol-2, 4'-(4H)-tiopyran 1'-oksid]-4-yl)etanon (7 mg, 40 %). ¹H NMR (DMSO) δ
8.66 (s, 2H), 7.42 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.17 - 2.94 (m, 4H), 2.69 - 2.55
(m, 2H), 2.36 - 2.24 (m, 2H).

Eksempel 11:

2-(3,5-Dikloropyridin-4-yl)-1-(7-metoksy-2',3',5',6'-tetrahydro-spiro[1,3-benzodioksol-2, 4'-(4H)-tiopyran-1',1'-dioksid]-4-yl)etanon (sammensetning 112)

[0229]



[0230] To en løsning bestående av 2-(3,5-dikloropyridin-4-yl)-1-(7-metoksy-2',3',5',6'-tetrahydro-spiro[1,3-benzodioksol-2,4'-(4H)-tiopyran]-4-yl)etanon (11 mg, 26 mmol) i diklorometan (0,25 mL) ble tilsatt metakloroperbenzonsyre (10 mg, 58 mmol) og reaksjonen ble rørt ved romtemperatur over natten. Mettet vannholdig NaHCO_3 (1 mL) ble tilsatt og den vannholdige fasen ble ekstrahert med diklorometan (2 x 2 Den kombinerte organiske fasen ble tørket over MgSO_4 og evaporert til tørr under redusert trykk. Standard HPLC-rensing dannet 2-(3,5- Dikloropyridin-4-yl)-1-(7-metoksy-2',3',5',6'-tetrahydro-spiro[1,3-benzodioksol-2, 4'-(4H)-tiopyran-1',1'-dioksid]-4- yl)etanon (5 mg, 42 %). ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.52 (s, 2H), 7.55 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.45 - 3.37 (m, 2H), 3.33 - 3.25 (m, 2H), 2.79 - 2.66 (m, 4H).

Eksempel 12:

2-(3,5-Dikloro-1-oksido-pyridin-4-yl)-1-(7-metoksy-2',3',5',6'-tetrahydrospiro[1,3-benzodioksol-2,4'-(4H)-tiopyran-1'1'-dioksid]-4-yl)etanon (sammensetning 113)

[0231]

127	22nM
128	11nM
129	
130	40nM
131	43nM
132	26nM

Eksempel 33:

[0232] TNF- α -slipp

[0233] Menneskelige perifere enkjernete blodceller (PBMC) ble isolert fra fibrinlag. Blodet blandes med saltløsning 1:1 og PBMC ble isolert med Lymphoprep tubesTM (Nycomed, Norway). PBMC-ene ble suspendert i RPMI1640 med 2 % kalvefosterserum (FCS), pen/strep og 2 mM L-glutamin i en konsentrasjon på 5×10^5 c/ml. Cellene ble forhåndsinkubert i 30 minutter med testsammensetningene i 96 brønnplater for vevkultur og stimulert i 18 timer med lipopolysakkarid 1 mg/ml (Sigma). TNF- α -nivået ble målt i kulturen som svømte oppå ved enzymimmunoprøver ved hjelp av primære og sekundære biotinylerde motstoffer fra systemer for forskning og utvikling. Resultatene uttrykkes som IC₅₀-verdier beregnet fra hemmingskurvene som bruker som positive kontroller sekretet i LPS-stimulerte brønner og som negative kontroller sekretet i ikke-stimulerte celler.

[0234] Resultatene vises i tabell 2 nedenfor.

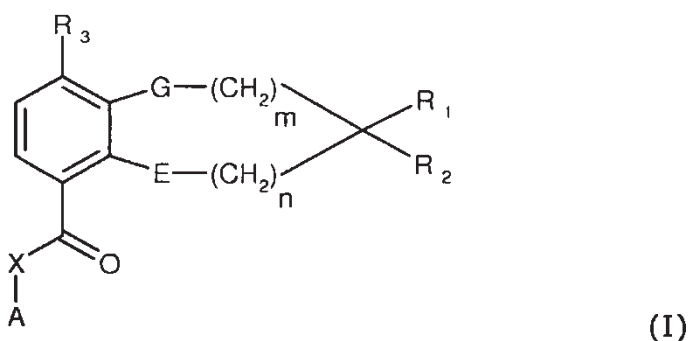
Tabell 2

Sammensetning	IC ₅₀ (TNF- α)
101	28nM
102	88nM
103	23nM
104	44nM
105	800nM
106	158nM
107	910nM
108	167nM
110	17nM
111	19nM
112	34nM
113	82nM
114	95nM
115	471nM
116	2940nM
117	286nM
118	5520nM
119	508nM
120	1250nM
121	64nM
122	20nM

123	35nM
124	135nM
125	135nM
126	111nM
127	27nM
128	9nM
130	50nM
131	16nM
132	29nM

Påstander

1. En sammensetning av generell formel I



der m og n uavhengig representerer 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, eller 7;

og der G og E uavhengig representerer svovel, oksygen, -N=, -N(R₅)-, eller -N(R₅)C(O)-,

og R₁ og R₂, sammen med karbonatomet de er festet til, utgjør en heterosyklisk ring som omfatter ett eller to heteroatomer valgt fra oksygen, svovel, -S(O)-, -S(O)₂-, -N=, -N(R₅)-, ett eller flere karbonatomer i nevnte heterosykliske ring er optimalt erstattet av en eller flere, like eller ulike, substituenten valgt fra R₄;

R₃ er halogen, hydroksy, C₁₋₆-alkyl, C₂₋₆-alkenyl, C₂₋₆-alkynyl, halo-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkoksy, halo-C₁₋₆-alkoksy, C₁₋₆-alkyltio, formyl, C₁₋₆-alkoksykarbonyl, C₁₋₆-alkylkarbonyl, eller aminokarbonyl;

R₄ er hydrogen, amino, tiokso, C₁₋₆-alkyl, halo-C₁₋₆-alkyl, hydroksy-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkoksy, halogen, okso eller hydroksy;

R₅ er hydrogen, C₁₋₆-alkyl, halo-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkylkarbonyl, hydroksy-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkoksykarbonyl, C₁₋₆-alkyl- sulfonyl, C₁₋₆-alkylaminosulfonyl eller aminosulfonyl;

X er en binding, -CH₂-, eller -NH-;

A er aryl som omfatter 6-10 karbonatomer, C₃₋₁₀-sykloalkyl, C₃₋₁₀-sykloalkenyl, aryl-C₁₋₆-alkyl, heteroaryl som omfatter

1-10 karbonatomer og 1-5 heteroatomer, heteroaryl-C, ₁₋₆ alkyl, heteroarylen består av 1-10 karbonatomer og

1-5 heteroatomer, hetero-C₃₋₁₀-sykloalkyl som omfatter 1-3 heteroatomer eller hetero-C₃₋₁₀-sykloalkenyl som omfatter 1-3 heteroatomer, eventuelt erstattet av en annen eller flere, like eller ulike, substituenten valgt fra R₄;

og farmasøytisk akseptable salter, hydrater, N-oksider eller løsninger av disse.

2. En sammensetning i henhold til påstand 1, der E og G begge er oksygen.
3. En sammensetning i henhold til påstand 1 og 2, der m og n begge er en.

4. En sammensetning i henhold til påstand 1 og 2 , der m og n begge er null.
5. En sammensetning i henhold til en av de foregående påstandene, der R₁ og R₂ sammen med karbonatomet de er festet til utgjør en 4-, 5- eller 6-leddet heterosyklisk ring.
- 5 6. En sammensetning i henhold til påstand 5, der den heterosykliske ringen er tetrahydropyran, oksetan, [1,3]dioksolan, [1,3]di-oksan, tetrahydrothiopyran, tetrahydrothiopyran-1,1-dioksid, tetrahydrothiopyran-1-oksid, piperidin, tetrahydroti- ofene, [1,3]-ditan, tietan, [1,3]-ditan-1,3-dioksid, tietan-1-oksid, eller tietan-1,1-dioksid.
- 10 7. En sammensetning i henhold til påstand 5, der den heterosykliske ringen omfatter ett heteroatom.
8. En sammensetning i henhold til påstand 5, der den heterosykliske ringen omfatter to
- 15 heteroatomer.
9. En sammensetning i henhold til påstand 7 eller 8 , der heteroatomet/-ene er oksygen.
10. En sammensetning i henhold til påstand 7 eller 8, der heteroatomet/-ene er svovel, -S(O)-, eller -S(O)₂-.
- 20 11. En sammensetning i henhold til en av de foregående påstandene, der A er heteroaryl som omfatter 1-10 karbonatomer og 1-5 heteroatomer eller heteroaryl-C₁₋₆-alkyl, der heteroarylet omfatter 1-10 karbonatomer og 1-5 heteroatomer.
- 25 12. En sammensetning i henhold til påstand 11, der A er pyridyl, pyrazinyl eller quinolyl.
13. En sammensetning i henhold til en av foregående påstander 1-10, der A er fenyl.
- 30 14. En sammensetning i henhold til en av foregående påstander, der A er erstattet av halogen.
15. En sammensetning i henhold til en av de foregående påstander, der R₃ er C₁₆alkoksy, C₁₋₆halogenalkyl, eller halogen.
- 35 16. En sammensetning i henhold til påstand 15, der R₃ er metoksy eller etoksy.
17. En sammensetning i henhold til en av de foregående påstander, der X er -CH₂-.
18. En sammensetning i henhold til en av foregående påstander 1-16, der X er -NH-.

19. En sammensetning i henhold til påstand 12, der A er 4-(3,5-dikloropyridyl).

20. En sammensetning i henhold til en av foregående påstander, der R₄ er hydrogen.

5

21. En sammensetning i henhold til en av de foregående påstander, valgt fra en gruppe som består av 2-(3,5-Dikloro-pyridin-4-yl)-1-(7-metoksy-2',3',5',6'-tetrahydro-spiro[1,3-benzodioksol-2,4'-(4H)-pyran]-4-yl)etanon (sammensetning 101),

10

N-(3,5-Dikloropyridin-4-yl)-7-metoksy-2',3',5',6'-tetrahydro-spiro[1,3-benzodioksol-2,4'-(4H)-pyran]-4-karboksa- mid (sammensetning 102),

2-(3,5-Dikloro-1-oksido-pyridin-yl)-1-(7-metoksy-2',3',5',6'-tetrahydrospiro[1,3-benzodioksol-2,4'-(4H)-pyran]- 4-yl)etanon (sammensetning 103),

2-(3,5-Dikloropyridin-4-yl)-1-(7-metoksy-4',5'-dihydro-spiro[1,3-benzodioksol-2,3'-(2H)-tiofen]-4-yl)etanon (sammensetning 104),

15

2-(3,5-Dikloropyridin-4-yl)-1-(7-metoksy-spiro[1,3-benzodioksol-2,4'-piperidin]-4-yl)etanon (sammensetning 105),

2-(3,5-Dikloropyridin-4-yl)-1-(7-metoksy-1'-[metoksykarbonyl]-spiro[1,3-benzodioksol-2,4'-piperidin]-4-yl)etanon (sammensetning 106),

20

2-(3,5-Dikloropyridin-4-yl)-1-(7-metoksy-1'-[metylsulfonyl]-spiro[1,3-benzodioksol-2,4'-piperidin]-4-yl)etanon (sammensetning 107),

2-(3,5-Dikloropyridin-4-yl)-1-(7-metoksy-1'-acetyl-spiro[1,3-benzodioksol-2,4'-piperidin]-4-yl)etanon (sammensetning 108)

2-(3,5-Dikloropyridin-4-yl)-1-(7-metoksy-1'-metyl-spiro[1,5-benzodioksol-2,4'-piperidin]-4-yl)etanon (sammensetning 109),

25

2-(3,5-Dikloropyridin-4-yl)-1-(7-metoksy-2',3',5',6'-tetrahydro-spiro[1,3-benzodioksol-2, 4'-(4H)-tiopyran]-4- yl)etanon (sammensetning 110),

2-(3,5-Dikloropyridin-4-yl)-1-(7-metoksy-2',3',5',6'-tetrahydro-spiro[1,3-benzodioksol-2, 4'-(4H)-tiopyran 1'-oksid]-4-yl)etanon. (sammensetning 111),

30

2-(3,5-Dikloropyridin-4-yl)-1-(7-metoksy-2',3',5',6'-tetrahydro-spiro[1,3-benzodioksol-2, 4'-(4H)-tiopyran-1',1'- diokside]-4-yl)etanon (sammensetning 112),

2-(3,5-Dikloro-1-oksido-pyridin-4-yl)-1-(7-metoksy-2',3',5',6'-tetrahydrospiro[1,3-benzodioksol-2,4'-(4H)-ti-opyan-1',1'-dioksid]-4-yl)etanon (sammensetning 113),

2-(3-bromopyridin-4-yl)-1-(7-metoksy-2',3',5',6'-tetrahydro-spiro[1,3-benzodioksol-2, 4'-(4H)-tiopyran]-4-yl)etanon (sammensetning 114),

35

2-(3-bromopyrasin-2-yl)-1-(7-metoksy-2',3',5',6'-tetrahydro-spiro[1,3-benzodioksol-2, 4'-(4H)-tiopyran]-4-yl)etanon (sammensetning 115),

2-(pyrasin-2-yl)-1-(7-metoksy-2',3',5',6'-tetrahydro-spiro[1,3-benzodioksol-2, 4'-(4H)-tiopyran]-4-yl)etanon (sammensetning 116),

- 2-(-pyridin-4-yl)-1-(7-metoksy-2',3',5',6'-tetrahydro-spiro[1,3-benzo-dioksol-2, 4'-(4H)-tiopyran]-4-yl)etanon (sammensetning 117), 2-(quinolin-4-yl)-1-(7-metoksy-2',3',5',6'-tetrahydro-spiro[1,3-benzo-dioksol-2, 4'-(4H)-tiopyran]-4-yl)etanon (sammensetning 118), 2-(2,6-Diklor-fenyl)-1-(7-metoksy-2',3',5',6'-tetrahydro-spiro[1,3-benzodioksol-2, 4'-(4H)-tiopyran]-4-yl)etanon (sammensetning 119);
- 2-(2-Clorofenyl)-1-(7-metoksy-2',3',5',6'-tetrahydro-spiro[1,3-benzodioksol-2, 4'-(4H)-tiopyran]-4-yl)etanon (sammensetning 120),
- 2-(3,5-Dikloropyridin-4-yl)-1-{9-metoksy-spiro[2H-1,5-benzodioksepin-3(4H),3'-oksetan]-6-yl}etanon (sammensetning 121)
- 2-(3,5-Dikloro-1-oksido-pyridin-4-yl)-1-{9-metoksy-spiro[2H-1,5-benzodioksepin-3(4H),3'-oksetan]-6-yl}etanon (sammensetning 122),
- 2-(3,5-Dikloropyridin-4-yl)-1-{9-metoksy-spiro[2H-1,5-benzodioksepin-3(4H),3'-tietan]-6-yl}etanon (sammensetning 123)
- 2-(3,5-Dikloropyridin-4-yl)-1-{9-metoksy-spiro[2H-1,5-benzodioksepin-3(4H),3'-tietan-1',1'-dioksid]-6-yl}etanone (sammensetning 124),
- 2-(3,5-Dikloropyridin-1-oksido-4-yl)-1-{9-metoksy-spiro[2H-1,5-benzodioksepin-3(4H),3'-tietan-1',1'-dioksid]-6-yl}etanon (sammensetning 125),
- 2-(3,5-Dikloropyridin-4-yl)-1-{9-metoksy-spiro[2H-1,5-benzodioksepin-3(4H),2'-(1,3-dioksolan)]-6-yl}etanon (sammensetning 126),
- 2-(3,5-Dikloropyridin-4-yl)-1-{9-metoksy-spiro[2H-1,5-benzodioksepin-3(4H),4'-tetrahydropyran]-6-yl}etanon (sammensetning 127),
- 2-(3,5-Dikloro-1-oksido-pyridin-4-yl)-1-{9-metoksy-spiro[2H-1,5-benzodioksepin-3(4H),4'-tetrahydropyran]-6-yl}etanon (sammensetning 128),
- 2-(3,5-Dikloropyridin-4-yl)-1-{9-metoksy-2',2'-dimetyl-spiro[2H-1,5-benzodioksepin-3(4H),5'-[1,3]dioksane]-6-yl}etanon (sammensetning 129),
- 2-(3,5-Dikloropyridin-4-yl)-1-{9-metoksy-spiro[2H-1,5-benzodioksepin-3(4H),5'-[1,3]dioksan]-6-yl}etanon (sammensetning 130), 2-(3,5-Dikloro-1-oksido-pyridin-4-yl)-1-{9-metoksy-spiro[2H-1,5-benzodioksepin-3(4H),5'-[1,3]dioksan-6-yl}etanon (sammensetning 131), og 2-(3,5-Dikloropyridin-4-yl)-1-{9-metoksy-spiro[2H-1,5-benzodioksepin-3(4H),5'-[1,3]ditian]-6-yl}etanon (sammensetning 132)
- og farmasøytisk akseptable salter, hydrater, N-oksider eller løsninger av disse.

22. En sammensetning i henhold til en av påstander 1-21, til bruk i behandling.

- 23.** En farmasøytisk sammensetning som omfatter en forbindelse i henhold til en av påstandene 1-21 sammen med et farmasøytisk akseptabelt bindemiddel eller bærer, eller farmasøytisk akseptable bærer(e).

24. En farmasøytisk sammensetning i henhold til påstand 23, sammen med en eller flere terapeutisk aktiv(e) sammensetning(er).
- 5 25. En sammensetning i henhold til en av påstander 1-21 til bruk i hindring, behandling og forbedring av hudsykdommer og -tilstander, eller akutt eller kronisk hudsykdom.
- 10 26. Sammensetningen i henhold til påstand 25, till bruk i forhindring, behandling og forbedring av hudsykdommer eller -tilstander valgt fra en gruppe som består av proliferative og inflammatoriske hudsykdommer, psoriasis, kreft, overhudsbetennelse, håravfall, hudtilbakegang, steroidindusert hudtilbakegang, aldring av hud, fotohudaldring, kviser, dermatitt, atopisk dermatikk, serorreisk dermatitt, kontaktdermatitt, urtikaria, kløe og eksem.