



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2118055 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.
C07C 381/00 (2006.01)
A01N 41/12 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2013.12.23
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2013.08.21
(86)	Europeisk søknadsnr	08702359.4
(86)	Europeisk innleveringsdag	2008.01.29
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2009.11.18
(30)	Prioritet	2007.02.09, US, 889041 P 2007.06.28, US, 946820 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	RS
(73)	Innehaver	Zoetis UK Limited, 5th Floor 6, St. Andrew Street, LondonEC4A 3AE, GB-Storbritannia
(72)	Oppfinner	COMLAY, Stuart, Nicholas, Pfizer Global Research and DevelopmentRamsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, GB-Storbritannia HANNAM, Joanne, Clare, Pfizer Global Research and DevelopmentRamsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, GB-Storbritannia HOWSON, William, Pfizer Global Research and DevelopmentRamsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, GB-Storbritannia LAURET, Christelle, Pfizer Global Research and DevelopmentRamsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, GB-Storbritannia SABNIS, Yogesh, Anil, Pfizer Global Research and DevelopmentRamsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, GB-Storbritannia
(74)	Fullmektig	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	Antiparasittiske midler
(56)	Anførte publikasjoner	WO-A-2005/044784 WO-A-2006/134466

ANTIPARASITTISKE MIDLER**Bakgrunn for oppfinnelsen**

5 Den foreliggende oppfinnelsen vedrører pentafluortiobenzamidoacetonitrilderivater. Oppfinnelsen vedrører også farmasøytiske sammensetninger inneholdende slike forbindelser og deres anvendelse i behandlingen av parasittiske infestasjoner.

10 Det er et vedvarende behov for å tilveiebringe nye midler til kontroll av parasittiske infestasjoner som utgjør en trussel for menneske- og dyrehelsen. Særlig trengs nye midler for å håndtere endoparasittiske infestasjoner hos bruksdyr på grunn av den økende prevalens av parasitter, og særlig rundormer, som er resistente overfor mange av midlene som for øyeblikket er godkjent for
15 denne indikasjonen.

EP-patentsøknad EP-0953565-A2 (Nihon Nohyaku Co. Ltd.) beskriver en slekt av amidoacetonitrilderivater og rapporterer at disse forbindelsene har insektdrepende egenskaper. WO-patentsøknad WO-2002/060257-A1 (Novartis
20 AG) anfører at samme slekt er aktiv mot endoparasitter slik som innvollsormer. Relaterte genera og subgenera er beskrevet i WO-2002/049641-A2 (Novartis), WO-2002/050052-A1 (Syngenta), WO-2005/044784-A1 (Novartis), WO-2005/121075-A1 (Novartis) og WO-2006/043654 (Nihon). Mekanismen hvorved disse midlene virker, er ennå ikke belyst fullt ut.

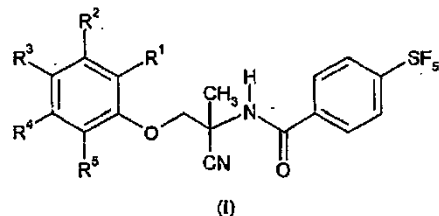
25 Det gjenstår et behov for ytterligere forbindelser som alternative eller forbedrede terapeutiske midler.

Foretrukne forbindelser bør være potente antiparasittiske midler og presentere
30 liten eller ingen toksisitet for vertsdyret, og bør finnes i en fysisk form som er stabil, ikke-hygroskop og enkelt formulert. De bør ha høy biotilgjengelighet, være metabolsk stabile og ha gunstige farmakokinetiske egenskaper. Ved tiltenkt anvendelse hos bruksdyr bør forbindelsene klargjøres slik at tilbakeholdstidene begrenses uten at det utgjør en risiko for næringskjeden.

35

Kort beskrivelse av oppfinnelsen

I et første aspekt tilveiebringer den foreliggende oppfinnelsen en forbindelse med formelen



eller et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelsen, hvori:

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 og R^5 er uavhengig valgt fra H, halo, CN, CF_3 og $CONH_2$.

I et ytterligere aspekt tilveiebringer den foreliggende oppfinnelsen en forbindelse med formelen (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelsen, til anvendelse som et legemiddel.

I et ytterligere aspekt legger den foreliggende oppfinnelsen til rette for en forbindelse med formelen (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelsen, til anvendelse i behandlingen av en parasittisk infestasjon hos et vertsdyr.

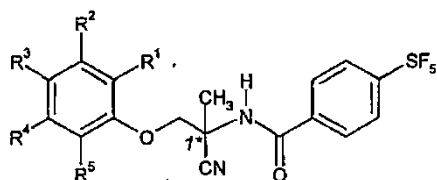
I et ytterligere aspekt tilveiebringer den foreliggende oppfinnelsen en farmasøytisk sammensetning omfattende en forbindelse med formelen (I), eller et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelsen, og en farmasøytisk akseptabel bærer.

Detaljert beskrivelse av oppfinnelsen

I sammenheng med det foreliggende dokumentet gjelder følgende definisjoner:
"Halo" inkluderer fluor, klor, brom eller jod.

Betegnelsen "farmasøytisk akseptabel" som anvendt i denne beskrivelsen, f.eks. under henvisning til salter og solvater, inkluderer "veterinært akseptabel" og "landbruksmessig akseptabel".

Forbindelsene med formelen (I) har et asymmetrisk karbonatom (kiralt senter), merket 1* i den strukturelle formelen nedenfor. Forbindelsene med formelen (I) kan følgelig finnes som optiske isomerer. Den foreliggende oppfinnelsen inkluderer individuelle enantiomerer av forbindelsene med formelen (I) og blandinger derav, inkludert racemater.



Visse forbindelser med formelen (I) kan finnes som geometriske isomerer. Den foreliggende oppfinnelsen innbefatter slike forbindelser i *cis* (Z)- eller *trans* (E)- konfigurasjon samt blandinger av disse geometriske isomerene.

Visse forbindelser med formelen (I) kan finnes i mer enn én tautomer form. Den foreliggende oppfinnelsen innbefatter alle slike tautomerer samt blandinger derav.

Den foreliggende oppfinnelsen inkluderer alle farmasøytisk akseptable isotopt merkede forbindelser med formelen (I), hvori ett eller flere atomer er utbyttet med atomer som har samme atomnummer, men en atommasse eller et massetall som er forskjellig fra atommassen eller massetallet som dominerer i naturen.

Eksempler på isotoper som er egnet for inklusjon i forbindelsene ifølge oppfinnelsen, inkluderer isotoper av hydrogen, slik som ^2H og ^3H , karbon, slik som ^{11}C , ^{13}C og ^{14}C , klorin, slik som ^{36}Cl , fluor, slik som ^{18}F , jod, slik som ^{123}I og ^{125}I , nitrogen, slik som ^{13}N og ^{15}N , oksygen, slik som ^{15}O , ^{17}O og ^{18}O og svovel, slik som ^{35}S .

Visse isotopt merkede forbindelser med formelen (I), f.eks. de som inkorporerer et radioaktivt isotop, er nyttige for legemiddel- og/eller substratvevsfordelingsstudier. De radioaktive isotopene tritium, dvs. ^3H , og karbon-14, dvs. ^{14}C , er særlig nyttige for dette formålet i lys av deres enkle inkorporering og lett tilgjengelige detekteringsmidler.

Substitusjon med tyngre isotoper slik som deuterium, dvs. ^2H , kan tilby visse terapeutiske fordeler på grunn av større metabolsk stabilitet, f.eks. økt halveringstid in vivo eller reduserte doseringskrav, og kan derfor være foretrukket under visse omstendigheter.

5

Substitusjon med positronemitterende isotoper, slik som ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O og ^{13}N , kan være nyttig for positronemisjonstopografistudier (PET-studier) for undersøkelse av substratreseptorutnyttelse.

10

Isotopt merkede forbindelser med formelen (I) kan generelt fremstilles ved hjelp av konvensjonelle teknikker som er kjent for fagmannen, eller ved hjelp av fremgangsmåter som er analoge med dem som er beskrevet under Eksempler og fremstillinger ved hjelp av et egnet isotopt merket reagens i stedet for det ikke-merkede reagenset som tidligere ble benyttet.

15

Visse forbindelser med formelen (I) som har en basisk funksjonell gruppe, er i stand til å danne addisjonssalter med syrer. Visse forbindelser med formelen (I) som har en sur funksjonell gruppe, er i stand til å danne salter med egnede baser. Slike salter er omfattet av den foreliggende oppfinnelsen i den grad de er akseptable for veterinær eller farmasøytisk anvendelse.

20

Egnede syreaddisjonssalter salter dannes fra syrer som danner ikke-toksiske salter. Eksempler inkluderer acetat-, adipat-, aspartat-, benzoat-, besylat-, bikarbonat/karbonat-, bisulfat/sulfat-, borat-, kamsylat-, citrat-, syklamat-, edisylat-, esylat-, format-, fumarat-, gluceptat-, glukonat-, glukuronat-, heksafluorfosfat-, hibenzat-, hydroklorid/klorid-, hydrobromid/bromid-, hydrojodid/jodid-, isetionat-, laktat-, malat-, maleat-, malonat-, mesylat-, metylsulfat-, naftylat-, 2-napsylat-, nikotinat-, nitrat-, orotat-, oksalat-, palmitat-, pamoat-, fosfat/hydrogenfosfat/dihydrogenfosfat-, pyroglutamat-, sakkarat-, stearat-, suksinat-, tannat-, tartrat-, tosylat-, trifluoracetat- og xinofoatsalter.

25

30

Egnede basiske salter dannes fra baser som danner ikke-toksiske salter. Eksempler inkluderer aluminium-, arginin-, benzatin-, kalsium-, kolin-, dietylamin-, diolamin-, glysin-, lysin-, magnesium-, meglumin-, olatin-, kalium-, natrium-, trometamin- og sinksalter.

35

Det kan også dannes hemisalter av syrer og baser, f.eks. hemisulfat- og hemikalsiumsalter.

5 En oversikt over egnede salter finnes i Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use av Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, 2002).

Farmasøytisk akseptable salter av forbindelser med formelen (I) kan fremstilles ved en eller flere av tre fremgangsmåter:

10 (i) ved omsetning av forbindelsen med formelen (I) med den ønskede syren eller basen,

(ii) ved fjerning av en syre- eller baselabil beskyttelsesgruppe fra en egnet forløper til forbindelsen med formelen (I) eller ved ringåpning av en egnet sykklisk forløper, f.eks. et lakton eller laktam, ved hjelp av den ønskede syren eller basen, eller

15 (iii) ved konvertering av ett salt av forbindelsen med formelen (I) til et annet ved omsetning med en egnet syre eller ved hjelp av en egnet ionebyttekolonne.

20 Alle de tre reaksjonene gjennomføres typisk i løsning. Det resulterende saltet kan utfelle og samles opp ved filtrering eller kan gjenvinnes ved fordamping av løsemiddelet.

Forbindelsene med formelen (I) og deres salter kan finnes i et kontinuum av faste tilstander som spenner fra helt amorfe til helt krystallinske. Betegnelsen "amorf" betyr en tilstand hvor stoffet mangler langtrekkende orden på molekylnivå og avhengig av temperaturen kan vise de fysiske egenskapene til et faststoff eller en væske. Slike materialer gir typisk ikke distinktive røntgendiffraksjonsmønstre og beskrives mer formelt som en væske, selv om de viser egenskapene til faststoffer. Ved oppvarming inntreffer en endring fra faste til flytende egenskaper som karakteriseres ved en tilstandsending, typisk av andre orden ("glassovergang"). Betegnelsen "krystallinsk" betyr en fast fase hvori stoffet har en regelmessig ordnet intern struktur på molekylnivå og gir et distinkt røntgendiffraksjonsmønster med definerte topper. Slike materialer vil, når de varmes tilstrekkelig opp, også vise væskeegenskaper, men endringen fra faststoff til væske er karakterisert ved en faseending, typisk av første orden ("smeltepunkt").

25

30

35

Forbindelsene med formelen (I) og deres salter kan også finnes i usolvatert og solvatert form. Betegnelsen "solvat" anvendes heri for å beskrive et molekylkompleks omfattende forbindelsen ifølge oppfinnelsen og ett eller flere farmasøytisk akseptable løsende molekyler, f.eks. etanol. Betegnelsen "hydrat" benyttes når løsemiddelet er vann.

Et for tiden anerkjent klassifiseringssystem for organiske hydrater er ett som definerer isolerte steds-, kanal- eller metallionkoordinerte hydrater – se Polymorphism in Pharmaceutical Solids av K. R. Morris (utg. H. G. Brittain, Marcel Dekker, 1995). Isolerte stedshydrater er hydrater hvori vannmolekylene er isolert fra direkte kontakt med hverandre av mellomliggende organiske molekyler. I kanalhydrater ligger vannmolekylene i gitterkanaler hvor de er ved siden av andre vannmolekyler. I metallionkoordinerte hydrater er vannmolekylene bundet til metallionet.

Når løsemiddelet eller vannet er tett bundet, vil komplekset ha en veldefinert støkiometri uavhengig av fuktighet. Når løsemiddelet eller vannet er svakt bundet, slik som i kanalsolvater og hygroskope forbindelser, vil vann-/løsemiddelinnholdet imidlertid være avhengig av fuktighets- og tørkebetingelser. I slike tilfeller vil ikke-støkiometri være normen.

Farmasøytisk akseptable solvater ifølge oppfinnelsen inkluderer dem hvori løsemiddelet for krystallisering kan være isotopt substituert, f.eks. D₂O, d₆-acetone, d₆-DMSO.

Flerkomponentkomplekser (andre enn salter og solvater) hvori legemidlet og minst én annen komponent er til stede i støkiometriske eller ikke-støkiometriske mengder, omfattes også av oppfinnelsen. Komplekser av denne typen inkluderer klatrater (legemiddelvert-inklusionskomplekser) og ko-krystaller. Sistnevnte defineres typisk som krystallinske komplekser av nøytrale molekylkonstituenten som er bundet sammen gjennom ikke-kovalente interaksjoner, men kan også være et kompleks av et nøytralt molekyl med et salt. Ko-krystaller kan fremstilles ved smeltekrystallisering, ved rekrystallisering fra løsemidler eller ved fysisk sammenmaling av komponentene – se Chem Commun, 17, 1889–1896, av O. Almarsson og M. J. Zaworotko (2004). En generell oversikt over flerkomponentkomplekser finnes i J Pharm Sci, 64 (8), 1269–1288, av Halebian (August 1975).

- Forbindelsene med formelen (I) og deres salter kan også finnes i en mesomorf tilstand (mesofase eller flytende krystall) når de blir utsatt for egnede betingelser. Den mesomorfe tilstanden er intermediær mellom den ekte
- 5 krystallinske tilstanden og den ekte flytende tilstanden (enten smelte eller løsning). Mesomorfisme som oppstår som resultat av en temperaturendring, beskrives som "termotrop", og den som resulterer av tilsetning av en andre komponent, slik som vann eller et annet løsemiddel, beskrives som "lyotrop". Forbindelser som har potensial til å danne lyotrope mesofaser, beskrives som
- 10 "amfifile" og består av molekyler som har en ionisk (slik som $\text{-COO}^-\text{Na}^+$, $\text{-COO}^-\text{K}^+$, eller $\text{-SO}_3^-\text{Na}^+$) eller ikke-ionisk (slik som $\text{-N}^+\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$) polar hodegruppe. Mer informasjon finnes i Crystals og the Polarizing Microscope av N. H. Hartshorne and A. Stuart, 4. utgave (Edward Arnold, 1970).
- 15 I det følgende inkluderer alle henvisninger til forbindelser med formelen (I) henvisninger til salter, solvater, flerkomponentkomplekser og flytende krystaller derav og til solvater, flerkomponentkomplekser og flytende krystaller av salter derav.
- 20 I en foretrukket utførelsesform av forbindelsene med formel (I) er R^1 , R^2 , R^3 , R^4 og R^5 hver uavhengig valgt fra H, F, Cl, Br, CN og CF_3 . Mer foretrukket er det at minst en av R^1 , R^2 , R^3 , R^4 og R^5 er CN og minst to av R^1 , R^2 , R^3 , R^4 og R^5 er H. Enda mer foretrukket er at R^1 og R^4 er H, en av R^2 og R^3 er H og den andre er CN, og R^5 er valgt fra F, Cl, Br og CF_3 .
- 25 I en ytterligere foretrukket utførelsesform av forbindelsene med formel (I) er R^1 , R^4 og R^5 hver uavhengig valgt fra H, halo og CF_3 og en av R^2 og R^3 er CN og den andre er valgt fra H og CN.
- 30 I en ytterligere foretrukket utførelsesform av forbindelsene med formel (I) er R^1 og R^4 hver H, og R^5 er valgt fra Cl, Br og CF_3 .
- I en ytterligere foretrukket utførelsesform av forbindelsene med formel (I) er R^1 , R^2 , R^3 , R^4 og R^5 hver uavhengig valgt fra H, CN og CF_3 .
- 35 I en ytterligere foretrukket utførelsesform av forbindelsene med formel (I) er R^1 , R^2 og R^4 hver H.

I en ytterligere foretrukket utførelsesform av forbindelsene med formel (I) er R³ CN.

5 I en ytterligere foretrukket utførelsesform av forbindelsene med formel (I) er R⁵ CF₃.

Særlig foretrukne forbindelser ifølge formel (I) inkluderer:

10 *N*-{1-cyano-2-[5-cyano-2-(trifluormetyl)fenoksy]-1-metyletyl}-4-pentafluortiobenzamid,
N-{(1*S*)-1-cyano-2-[5-cyano-2-(trifluormetyl)fenoksy]-1-metyletyl}-4-pentafluortiobenzamid,
N-[2-(2-klor-cyanofenoksy)-1-cyano-1-metyletyl]-4-pentafluortiobenzamid.
15 *N*-[2-(2-klor-5-cyanofenoksy)-(1*S*)-1-cyano-1-metyletyl]-4-pentafluortiobenzamid,
N-{1-cyano-2[4-cyano-2-(trifluormetyl)fenoksy]-1-metyletyl}-4-pentafluortiobenzamid,
N-{(1*S*)-1-cyano-2-[5-cyano-2-(trifluormetyl)fenoksy]-1-metyletyl}-4-pentafluortiobenzamid,
20 *N*-{2-[2-klor-5-cyano-3(trifluormetyl)fenoksy]-1-cyano-1-metyletyl}-4-pentafluortiobenzamid,
N-{2-[2-klor-5-cyano-3-(trifluormetyl)fenoksy]-(1*S*)-1-cyano-1-metyletyl}-4-pentafluortiobenzamid,
25 *N*-[2-(2-klor-4,5-dicyanofenoksy)-1-cyano-1-metyletyl]-4-pentafluortiobenzamid, og
N-[2-(2-klor-4,5-dicyanofenoksy)-(1*S*)-1-cyano-1-metyletyl]-4-pentafluortiobenzamid,
og farmasøytisk akseptable salter derav.

30 En ytterligere foretrukket forbindelse ifølge formel (I) er:

N-{(1*S*)-1-cyano-2-[4-cyano-2-(trifluormetyl)fenoksy]-1-metyletyl}-4-pentafluortiobenzamid og farmasøytisk akseptable salter derav.

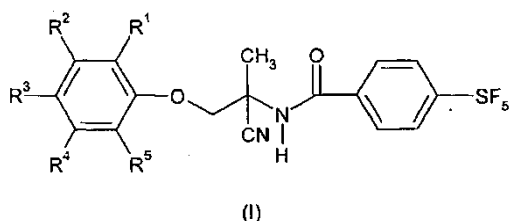
I et ytterligere aspekt tilveiebringer den foreliggende oppfinnelsen fremgangsmåter for fremstilling av en forbindelse med formelen (I), eller et farmasøytisk, veterinært eller landbruksmessig akseptabelt salt derav, eller et farmasøytisk, veterinært eller landbruksmessig akseptabelt solvat (inkludert hydrater) av begge enhetene, som illustrert nedenfor.

Det vil være åpenbart for fagmannen at sensitive funksjonelle grupper kan måtte beskyttes og avbeskyttes under syntese av en forbindelse ifølge oppfinnelsen. Dette kan oppnås ved konvensjonelle fremgangsmåter, f.eks. som beskrevet i "Protective Groups in Organic Synthesis" av TW Greene and PGM Wuts, John Wiley & Sons Inc (1999), og henvisninger deri.

Følgende fremgangsmåter er illustrative for de generelle syntetiske prosedyrene som kan anvendes for å oppnå forbindelsene ifølge oppfinnelsen.

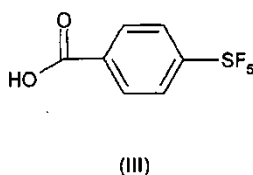
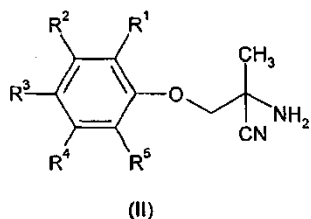
Når én eller flere av R^1 , R^2 , R^3 , R^4 og R^5 inneholder reaktive funksjonelle grupper, kan ytterligere beskyttelse tilveiebringes ifølge standard prosedyrer under syntese av forbindelser med formelen (I). I fremgangsmåtene beskrevet nedenfor, for alle syntetiske forløpere anvendt i syntesen av forbindelser med formelen (I), er definisjonene av R^1 , R^2 , R^3 , R^4 og R^5 , hvori R^1 , R^2 , R^3 , R^4 og R^5 er som definert for formel (I), ment eventuelt å inkludere passende beskyttede varianter, P^1 , P^2 , P^3 , P^4 og P^5 . Slike egnede beskyttelsesgrupper for disse funksjonene er beskrevet i henvisningene angitt heri, og anvendelsen av disse beskyttelsesgruppene er om nødvendig spesifikt beregnet på å omfattes av fremgangsmåtene beskrevet i den foreliggende oppfinnelsen for produksjon av forbindelser med formelen (I) og dens forløpere. Når det anvendes egnede beskyttelsesgrupper, vil disse deretter måtte fjernes for å gi forbindelser med formelen (I). Avbeskyttelse kan utføres ifølge standardprosedyrer, inkludert dem beskrevet i henvisningene angitt heri.

1 Syntese av forbindelser med formelen (I)

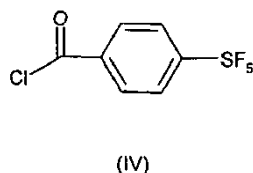


1.1 Dannelse av amidbinding

Forbindelser med formelen (I), hvori R^1 , R^2 , R^3 , R^4 og R^5 er som definert for formel (I), kan syntetiseres ved binding av aminonitriler med formelen (II), hvori R^1 , R^2 , R^3 , R^4 og R^5 er som definert for formel (I) med syren med formelen (III), eller passende aktiverte syrederivater slik som acylhalider, estere eller anhydrider.



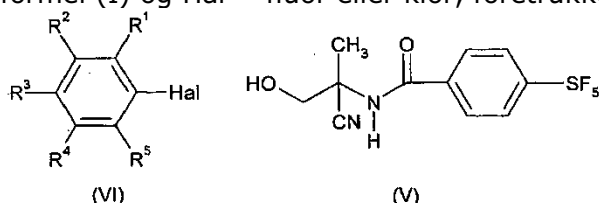
Fagmannen vil forstå at mange standard reaksjonsbetingelser kan anvendes for å sikre slik amiddannelse. Noen av disse er gjennomgått i "Amide bond formation and peptide coupling" C.A.G.N.Montalbetti and V.Falque, Tetrahedron, 2005, 61, 10827–10852.



Aminonitriler med formelen (II) kan for eksempel omsettes med syrekloridet med formelen (IV) i et dipolart aprotisk løsemiddel, slik som tetrahydrofuran, i nærvær av en base, slik som diisopropyletylamin, ved redusert temperatur, typisk 0 °C i 2 til 24 timer. Alternativt kan syren med formelen (III) omsettes med aminonitriler med formelen (II), i et polart løsemiddel, slik som *N,N*-dimetylformamid i nærvær av *O*-(etoksykarbonyl)cyanometylenamino)-*N,N,N',N'*-tetrametyluroniumtetrafluorborat, og i nærvær av en base, slik som diisopropyletylamin, ved redusert temperatur, typisk 0 °C i 2 til 24 timer, i en inert atmosfære.

1.2 Nukleofil fortrenkning av arylhalider

Forbindelser med formelen (I), hvori R^1 , R^2 , R^3 , R^4 og R^5 er som definert for formel (I), kan også syntetiseres ved omsetning av alkoholen med formelen (V) med arylhalider med formelen (VI), hvori R^1 , R^2 , R^3 , R^4 og R^5 er som definert for formel (I) og Hal = fluor eller klor, foretrukket fluor.

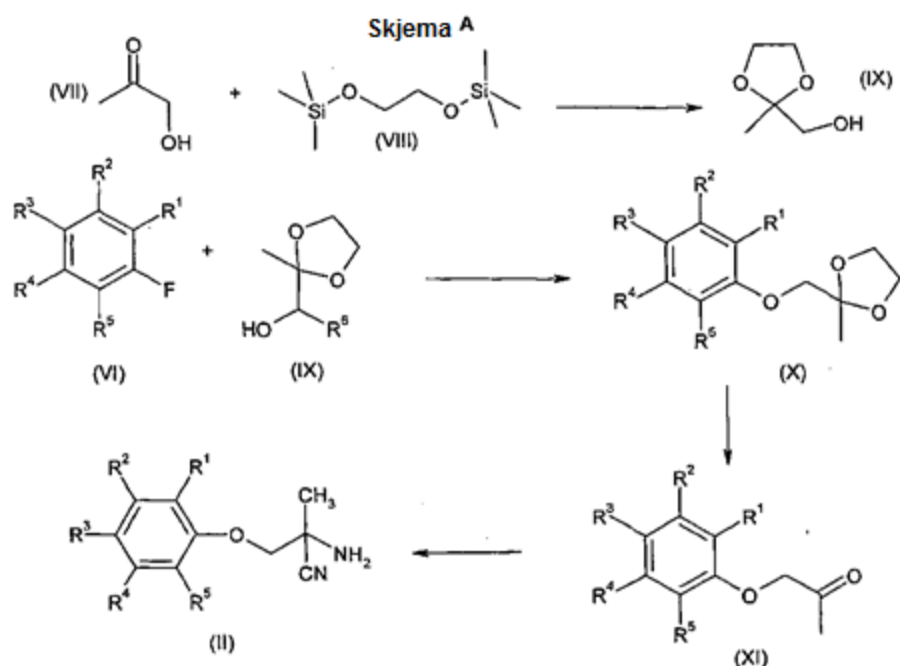


Kalium-*tert*-butoksid tilsettes for eksempel ved redusert temperatur, typisk 0 °C, til en løsning av forbindelsen med formelen (V) og forbindelser med formelen (VI) i et dipolart aprotisk løsemiddel, slik som tetrahydrofuran, etterfulgt av reaksjon ved romtemperatur i en lengre tidsperiode, typisk 16–24 timer, eventuelt under nitrogen. Alternativt tilsettes kalium-*tert*-butoksid ved romtemperatur til en løsning av forbindelser med formelen (V) og forbindelser med formelen (VI) i et dipolart aprotisk løsemiddel, slik som tetrahydrofuran, etterfulgt av reaksjon ved temperaturer fra 55 til 75 °C, typisk 65 °C i en lengre tidsperiode, typisk 16–24 timer, eventuelt under nitrogen. Andre baser, slik som natriumhydrid, kan anvendes i egnede løsemidler, typisk *N,N*-dimetylformamid, eventuelt i en inert atmosfære. Alternativt tilsettes kalium-*tert*-butoksid i tetrahydrofuran til en løsning av forbindelsen med formelen (V) og forbindelser med formelen (VI) i dimetylsulfoksid etterfulgt av reaksjon ved romtemperatur i en lengre tidsperiode, typisk 16–24 timer, eventuelt under nitrogen. Når enkelte arylfluorider med formelen (VI), hvori Hal = fluor, anvendes, er vannfritt dimetylsulfoksid påkrevd for denne reaksjonen.

De individuelle enantiomerene av alkoholen med formelen (V) kan oppnås fra racematet ved kiral hplc ved hjelp av standard kromatografiske betingelser. For eksempel ved hjelp av metanol/etanol/heksan-blandinger som elueringsmidler på en 500 mm x 50 mm ID Chiralcel AD-H 5µm med en strømningsrate på 50 ml/min. Disse enantiomerene med formelen (V) kan også anvendes i den nukleofile fortrenkningsreaksjonen for å gi individuelle enantiomerer av forbindelsene med formelen (I)

For denne reaksjon, når det anvendes forbindelser med formelen (VI), hvori Hal = fluor og én eller flere av R^1 , R^2 , R^3 , R^4 eller R^5 også er fluor, er hvert enkelt fluoratom mottagelig for substitusjon som gir blandinger av regioisomerer.

5 **1.3 Syntese av aminonitriler med formelen (II)**



Forbindelser med formelen (II), hvori R^1 , R^2 , R^3 , R^4 og R^5 er som definert for formel (I), kan syntetiseres som vist i skjema A.

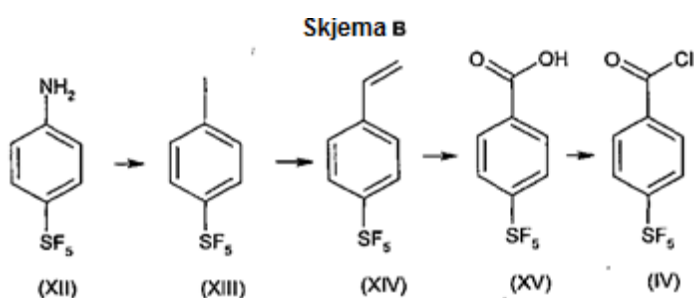
Hydroksyaceton med formelen (VII) kan beskyttes som etylenketalet med formelen (IX) ved omsetning med 1,2-bis(trimetylsilyloksy)etan, forbindelsen med formelen (VIII) og trimetylsilyltrifluormetansulfonat i et vannfritt dipolart aprotisk løsemiddel, slik som tetrahydrofuran ved romtemperatur i 10–30 timer, typisk 18 timer. Forbindelser med formelen (X), hvori R^1 , R^2 , R^3 , R^4 og R^5 er som definert for formel (I), kan syntetiseres ved omsetning av etylenketalet med formelen (IX) med arylfluoridene med formelen (VI). Kalium-*tert*-butoksid tilsettes for eksempel ved redusert temperatur, typisk 0 °C, til en løsning av forbindelser med formelen (IX) og forbindelser med formelen (VI) i et dipolart aprotisk løsemiddel, slik som tetrahydrofuran, etterfulgt av reaksjon ved romtemperatur i en lengre tidsperiode, typisk 16–24 timer, eventuelt under nitrogen. Ketalene med formelen (X) kan avbeskyttes for å få fenoksyketonene

med formelen (XI) ved refluksring i aceton i nærvær av en syrekatalysator, slik som 2 M saltsyre, i perioder fra 15 til 30 timer, typisk 20 timer. Aminonitrilene med formelen (II) kan fremstilles fra ketonene med formelen (XI) ved hjelp av standard Strecker-syntesebetingelser. Ketonene med formelen (XI) kan for eksempel omsettes med ammoniumklorid i metanolic ammoniakk ved romtemperatur i 15–45 minutter etterfulgt av tilsetning av natriumcyanid og fortsettelse av reaksjonen ved romtemperatur i 15–70 timer.

Aminonitriler med formelen (II), hvori R^1 , R^2 , R^3 , R^4 og R^5 er som definert for formel (I), har et enkelt stereosenter alfa til nitrilet, forutsatt at R^1 , R^2 , R^3 , R^4 og R^5 mangler stereosentre. Slike forbindelser kan fremstilles stereokjemisk rene ved hjelp av forskjellige asymmetriske Strecker-synteser. Noen av disse prosedyrene er beskrevet i Org.Letters, 2000, 2, 6, 867–870, Tetrahedron-Asymmetry 2001, 12, 1147–1150, J.Amer. Chem. Soc. 2003,125,5634–5635; J.Amer. Chem. Soc., 1998, 120, 5315–5316; Tetrahedron Letters, 1996, 37, 33, 5839–5840, og Org. Letters, 2004, 5, 26, 5027–5029.

1.4 Syreklorid med formelen (IV)

4-pentafluortiobenzoylchlorid kan fremstilles ifølge skjema B.



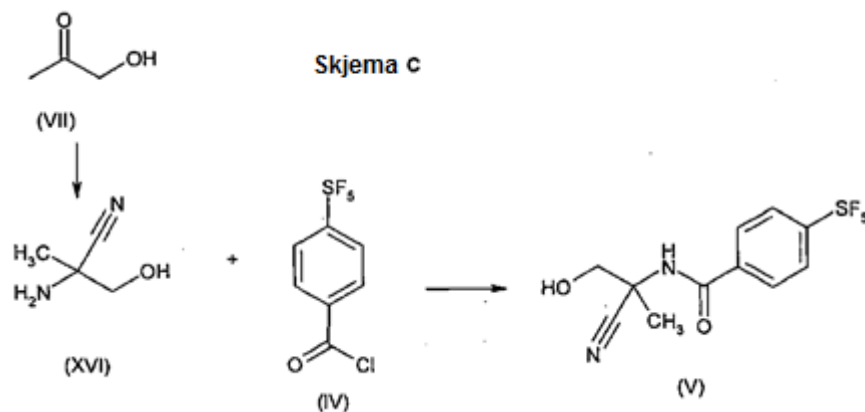
1-jod-4-(pentafluortio)benzen, forbindelsen med formelen (XIII), kan fremstilles ved omsetning av diazoniumsaltet dannet ved omsetningen av 4-(pentafluortio)anilin med natriumnitritt i vandig saltsyre, med kaliumjodid. Diazoniumsaltet dannes foretrukket ved 0 °C; den etterfølgende jodineringsen kan finne sted ved romtemperatur over en periode på 18–60 timer. Alkenet med formelen (XIV) kan fremstilles ved omsetning av jodforbindelsen med formelen (XIII) med tributyl(vinyl)tinn ved hjelp av en tetrakis(trifenylfosfin)palladium(0)-

katalysator i et polart løsemiddel, slik som N,N-dimetylformamid ved 100 °C, under nitrogen, i 1–5 timer, typisk 1,5 timer. Syren med formelen (XV) kan fremstilles ved oksidering av alkenet med formelen (XIV) ved hjelp av for eksempel natriumperiodat i en acetonitril/karbondetraklorid/vann-løsemiddelblanding i nærvær av en ruthenium(III)kloridhydrat-katalysator, under en inert atmosfære, ved romtemperatur i 1–20 timer. Syrekloridet med formelen (IV) kan fremstilles fra syren med formelen (XV) ved hjelp av prosedyrer som er velkjent for fagmannen. Typisk oppvarming med overskytende tionylklorid ved 65 °C i 2–4 timer.

Syren med formelen (XV) kan fremstilles direkte fra forbindelsen med formelen (XIII) ved omsetning av karbondioksid med en metallorganisk art generert fra (XIII), f.eks. ved hjelp av isopropylmagnesiumklorid i et vannfritt aprotisk løsemiddel slik som tetrahydrofuran.

Forbindelser med formelen (XV) og (IV) kan også skaffes kommersielt.

1.5 Syntese av amidoalkoholen med formelen (V)



Amidoalkoholen med formelen (V) kan fremstilles som vist i skjema C. Aminonitrilet med formelen (XVI) kan fremstilles fra hydroksylaceton med formelen (VII) ved hjelp av standard Strecker-syntesebetingelser. Hydroksyacetonet kan for eksempel omsettes med ammoniumklorid i metanolsk ammoniakk ved romtemperatur i 15–45 minutter etterfulgt av tilsetning av natriumcyanid og fortsettelse av reaksjonen ved romtemperatur i 15–25 timer. Amidet med formelen (V) kan fremstilles ved omsetning av syrekloridet med

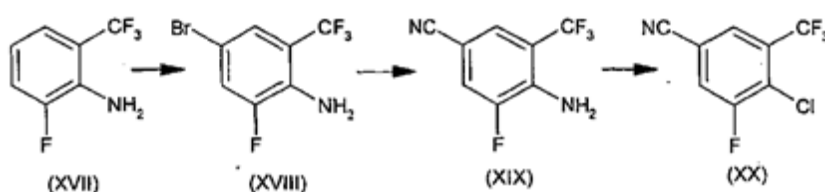
formelen (IV), med aminonitrilet med formelen (XVI). Aminonitrilet med formelen (XVI) kan for eksempel omsettes med syreklorider med formelen (IV), hvori R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} og R^{11} i et dipolart aprotisk løsemiddel, slik som tetrahydrofuran, i nærvær av en base, slik som diisopropyletylamin, ved redusert temperatur, typisk 0 °C i 2 til 24 timer.

1.6 Arylhalider med formelen (VI)

De fleste av arylhalidene med formelen (VI) er kommersielt tilgjengelige eller kan fremstilles ved standard prosedyrer som er velkjent for fagmannen. Følgende eksempler illustrerer noen vellykkede syntetiske konverteringer og representerer ikke en uttømmende liste

4-cyano-2-fluorbenzamid kan fremstilles ved ammonolyse av 4-cyano-2-fluorbenzosyre ved hjelp av vandig ammoniumhydroksid (35 %) i et egnet løsemiddel, slik som acetonitril, i nærvær av 1, 1'-dikarbonyldiimidazol. 2-fluortereftalonitril kan fremstilles fra 4-cyano-2-fluorbenzamid ved omsetning med palladium(II)klorid i et egnet løsemiddel, slik som acetonitril, ved temperaturer fra 30 til 60°C, typisk 50 °C, i 15–30 timer, typisk 24 timer. 4-fluorisoftalonitril kan fremstilles fra 2-fluor-5-formylbenzonitril ved omsetning med hydroksylamin-O-svovelsyre i vandig løsning ved 50 °C i flere timer, normalt 5 timer.

Skjema D

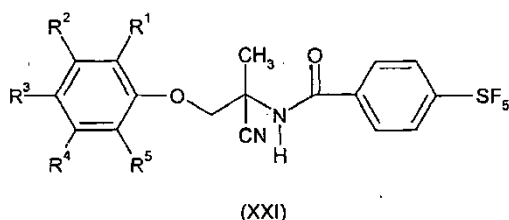


Skjema D viser fremstillingen av 4-klor-3-fluor-5-(trifluormetyl)benzonitril, forbindelse (XX). Forbindelse (XVIII) kan fremstilles ved brominering av 2-amino-3-fluorbenzotrifluorid ved hjelp av N-bromsukkinimid i et egnet løsemiddel slik som acetonitril, i nærvær av jern(III)klorid. Nitrilet (XIX) kan fremstilles fra forbindelse (XVIII) ved omsetning med natriumcyanid i et egnet løsemiddel, slik som 1-metyl-2-pyrrolidinon, i nærvær av nikkel(II)bromid, ved oppvarming i en mikrobølgeovn (typisk modell CEM 300 W) ved 160 °C i flere

timer, normalt 6 timer. Forbindelse (XIX) kan konverteres til forbindelse (XX) ved standard Sandmeyer-betingelser ved hjelp av *tert*-butylnitritt og kobber(I)klorid. Metyl-5-cyano-2-fluorbenzoat kan fremstilles fra 3-brom-4-fluorbenzonitril ved oppvarming i metanol ved 60 °C, under en karbonmonoksidatmosfære i nærvær av en base, slik som trietylamin, og en egnet katalysator, typisk [1,1'-bis(difenylfosfino)ferrocen]diklorpalladium (II).

2 Konvertering mellom funksjonelle grupper.

- 10 Substituentene, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 og R^5 , hvori som definert for forbindelser med formelen (I), i forbindelser med formelen (I) eller forbindelser med formelen (V), kan konverteres, hvis det er kjemisk mulig, til andre substituenten, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 og R^5 som definert for forbindelser med formelen (I).



- 15 Forbindelser med formelen (I), hvori én av R^1 , R^2 , R^3 , R^4 og R^5 = $-C(O)NH_2$, kan fremstilles fra de tilsvarende forbindelsene med formelen (XXI), hvori én av R^1 , R^2 , R^3 , R^4 og R^5 = $-C(O)OH$, ved hjelp av standard fremgangsmåter. Fagmannen vil forstå at mange standard reaksjonsbetingelser kan anvendes for å sikre slik amiddannelse. Noen av disse er gjennomgått i "Amide bond formation and peptide coupling" C.AG.N.Montalbetti and V.Falque, Tetrahedron, 2005, 61, 10827-10852.
- 20

- 25 Syrer med formelen (XXI), hvori den ene av R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 = $C(O)OH$ og de andre av R^1 , R^2 , R^3 , R^4 og R^5 er som definert for forbindelser med formelen (I), kan fremstilles fra tilsvarende alkylestere ved omsetning med litiumhydroksidmonohydrat i tetrahydrofuran: Vann (1:1) ved romtemperatur over natten. Syrer kan konverteres til metylestere ved reaksjon med diazometan eller (trimetylsilyl)diazometan

- 30 Alkylesterne med formelen (XXI), hvori én av R^1 , R^2 , R^3 , R^4 og R^5 = $-C(O)O-$ alkyl, kan oppnås fra de tilsvarende bromforbindelsene ved Pd-katalysert

karbonylering ved hjelp av karbonmonoksid i nærvær av alkoholer i et løsemiddel slik som *N*, *N*-dimetylformamid. Disse esterne kan konverteres direkte til amider ved hjelp av prosedyrer som er velkjent for fagmannen.

- 5 Disse bromforbindelsene kan også gjennomgå forskjellige metallorganiske bindingsreaksjoner. For disse reaksjonene kan andre sensitive funksjonelle grupper andre steder i molekylet kreve egnet beskyttelse. Litiering ved hjelp av butyllitium i aprotiske løsemidler, slik som tetrahydrofuran, i en inert atmosfære, gir for eksempel mellomliggende aryllitiumarter som kan omsettes med
- 10 klorformatestere for å gi forbindelser med formelen (I) eller forbindelser med formelen (V), hvori én av R^1 , R^2 , R^3 , R^4 og $R^5 = -COOMe$.

- 15 Fagmannen vil også forstå at innenfor visse av de beskrevne fremgangsmåtene kan rekkefølgen av de benyttede syntetiske trinnene variere og blant annet avhenge av faktorer slik som arten av andre funksjonelle grupper til stede i et særlig substrat, tilgjengeligheten av viktige mellomprodukter og (den eventuelle) beskyttelsesgruppestrategien som skal benyttes. Slike faktorer vil åpenbart også påvirke valget av reagens til anvendelse i det syntetiske trinnet.

- 20 Fagmannen vil forstå at forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan dannes ved andre fremgangsmåter enn dem heri beskrevet, ved anvendelse av fremgangsmåtene heri beskrevet og/eller anvendelse av fremgangsmåter som er kjent i teknikken, f.eks. teknikken beskrevet heri, eller ved hjelp av standard tekstmønstre slik som "Comprehensive Organic Transformations - A Guide to Functional Group
- 25 Transformations", RC Larock, Wiley-VCH (1999 eller senere utgaver).

- 30 Det skal forstås at fremgangsmåtene for syntetisk transformasjon nevnt heri bare er eksempler, og de kan utføres i mange forskjellige rekkefølger for at de ønskede forbindelsene kan bli effektivt sammenstilt. Fagmannen vil bruke skjønn og dyktighet for å fastslå den mest rasjonelle rekkefølgen av reaksjoner for syntese av en bestemt målforbindelse.

- Forbindelsene med formelen (I) har antiparasittisk aktivitet og er således nyttig for kontroll av parasittiske infestasjoner hos vertsdyr.

- 35 Parasitten kan være en endoparasitt, slik som en innvollsorm, eller en ektoparasitt, slik som et leddyr.

Eksempler på rundormer inkluderer parasitter i rekken Platyhelminthes (slik som bendelormer og trematoder, f.eks. *Fasciola* spp., *Fascioloides* spp., *Paramphistomum* spp., *Dicrocoelium* spp., *Eurytrema* spp., *Ophisthorchis* spp., *Fasciolopsis* spp., *Echinostoma* spp., *Paragonimus* spp.) og rekken Nematoda (slik som tråd-, tarm- og vevsrundormer, f.eks. *Haemonchus* spp., *Ostertagia* spp., *Cooperia* spp., *Oesphagastomum* spp., *Nematodirus* spp., *Dictyocaulus* spp.; *Trichuris* spp.; *Toxocara* spp., *Toxascaris* spp., *Trichinella* spp., *Dirofilaria* spp., *Ancylostoma* spp., *Necator* spp., *Strongyloides* spp., *Capillaria* spp., *Ascaris* spp., *Enterobius* spp. og *Trichostrongylus* spp.).

Eksempler på leddyr inkluderer Acarina, inkludert flått (f.eks. *Ixodes* spp., *Boophilus* spp., f.eks.. *Boophilus microplus*, *Amblyomma* spp., *Hyalomma* spp., *Rhipicephalus* spp., f.eks. *Rhipicephalus appendiculatus*, *Haemaphysalis* spp., *Dermacentor* spp., *Ornithodoros* spp. (f.eks. *Ornithodoros moubata*)), midd (f.eks. *Damalinia* spp., *Dermanyssus gallinae*, *Sarcoptes* spp., f.eks. *Sarcoptes scabiei*, *Psoroptes* spp., *Chorioptes* spp., *Demodex* spp., *Eutrombicula* spp.), Diptera (f.eks. *Aedes* spp., *Anopheles* spp., *Muscidae* spp., f.eks. *Stomoxys calcitrans* og *Haematobia irritans*, *Hypoderma* spp., *Gastrophilus* spp., *Simulium* spp.), Hemiptera (f.eks. *Triatoma* spp.), Phthiraptera (f.eks. *Damalinia* spp., *Linognathus* spp.), Siphonaptera (f.eks. *Ctenocephalides* spp.), Dictyoptera (f.eks. *Periplaneta* spp., *Blatella* spp.) og Hymenoptera (f.eks. *Monomorium pharaonis*).

Forbindelsene med formelen (I) er særlig nyttige for kontroll av infestasjoner fra innvollorm.

Vertsdyret kan være et pattedyr eller et ikke-pattedyr, slik som en fugl eller en fisk. Hvis vertsdyret er et pattedyr, kan det være et humant eller ikke-humant pattedyr. Ikke-humane pattedyr inkluderer bruksdyr og kjæledyr, slik som kveg, sauer, geiter, hester, svin, hunder og katter.

Forbindelsene med formelen (I) kan administreres ved en hvilken som helst egnet vei. Eksempler på egnede administreringsveier inkluderer oral, lokal og parenteral administrering. Valget av veien vil avhenge av vertsdyrets art og den parasittiske infestasjonens art. Oral administrering kan for eksempel være foretrukket når det gjelder en menneske- eller kjæledyrvert, eller for behandling

av endoparasitter, mens lokal administrering kan være mer praktisk for behandling av store antall bruksdyr slik som en kvegflokk.

5 Forbindelsene med formelen (I) kan administreres alene eller i en formulering egnet til den spesifikke tiltenkte anvendelsen. Generelt vil de bli administrert som en formulering i forbindelse med ett eller flere farmasøytisk akseptable
eksipienter. Betegnelsen "eksipient" anvendes heri for å beskrive en hvilken som helst annen ingrediens enn de aktive komponentene. Valget av eksipient vil i stor
10 grad avhenge av faktorer slik som den bestemte administrasjonsmåten, eksipientens virkning på oppløselighet og stabilitet samt doseringsformens art.

Forbindelsene med formelen (I) kan administreres som krystallinske eller amorfe produkter, f.eks. sprøytetørkede dispersjoner eller som produsert ved
15 smelteekstrudering eller nanomaling. De kan for eksempel oppnås som faste plugger, pulvere eller filmer (f.eks. hurtigoppløsende eller mukoadhesive filmer) gjennom fremgangsmåter slik som utfelling, krystallisering, frysetørring, spraytørring eller fordampingtørring. Mikrobølge- eller radiofrekvenstørring kan anvendes til dette formålet.

20 Fremgangsmåter hvorved forbindelsene med formelen (I) kan administreres, inkluderer oral administrering ved kapsel, bolus, tablett, pulvere, sugetabletter, tyggetabletter, multi- og nanopartikler, geler, fast løsning, filmer, sprayer eller væskeformulering. Flytende former inkluderer suspensjoner, løsninger, siruper, drenches og eliksirer. Slike formuleringer kan benyttes som fyllmidler i myke
25 eller harde kapsler og omfatter typisk en bærer, f.eks. vann, etanol, polyetylglykol, propylenglykol, metylcellulose eller en egnet olje og ett eller flere emulgeringsmidler og/eller suspensjonsmidler. Flytende formuleringer kan også fremstilles gjennom rekonstitusjon av et faststoff, f.eks. fra en pose. Oral drenches fremstilles ofte ved oppløsning eller suspensjon av den aktive
30 ingrediensen i et egnet medium.

Sammensetninger som er nyttige for oral administrering, kan således fremstilles ved blanding av den aktive ingrediensen med et egnet findelt fortynningsmiddel og/eller sprengmiddel og/eller bindemiddel, og/eller smøremiddel osv. Andre
35 mulig ingredienser inkluderer antioksidanter, fargemidler, smakstilsetningsmidler, konserveringsmidler og smakskamuflerende midler.

For orale doseringsformer kan legemiddelet avhengig av dosen utgjøre fra 1 vekt-% til 80 vekt-% av doseringsformen, mer typisk fra 5 vekt-% til 60 vekt-% av doseringsformen. Eksempler på egnede desintegreringsmidler til anvendelse heri inkluderer natriumstivelseglykolat, natriumkarboksymetylcellulose, natriumkarboksymetylcellulose, kroskarmellosenatrium, krosopovidon, polyvinylpyrrolidon, metylcellulose, lavere alkylsubstituert hydroksypropylcellulose, stivelse, pregelatinisert stivelse og natriumalginat. Generelt vil desintegreringsmiddelet omfatte fra 1 vekt-% til 25 vekt-%, foretrukket fra 5 vekt-% til 20 vekt-% av doseringsformen.

Bindemidler anvendes generelt for å gi en tablettformulering kohesive egenskaper. Eksempler på egnede bindemidler til anvendelse heri inkluderer mikrokrySTALLinsk cellulose, gelatin, sukker, polyetylenglykol, naturlig og syntetisk gummi, polyvinylpyrrolidon, pregelatinisert stivelse, hydroksypropylcellulose og hydroksypropylmetylcellulose. Eksempler på fortynningsmidler inkluderer laktose (monohydrat, spraytørket monohydrat, vannfri og lignende), mannitol, xylitol, dekstrose, sukrose, sorbitol, mikrokrySTALLinsk cellulose, stivelse og dibasisk kalsiumfosfatdihydrat.

Orale formuleringer kan også eventuelt omfatte overflateaktive midler, slik som natriumlaurylsulfat og polysorbat 80, og glidemidler så som silisiumdioksid og talkum. Når overflateaktive midler er til stede, kan de omfatte fra 0,2 vekt-% til 5 vekt-% av tablett, og glidemidler kan omfatte fra 0,2 vekt-% til 1 vekt-% av tablett.

Smøremidler inkluderer magnesiumstearat, kalsiumstearat, sinkstearat, natriumstearyl fumarat og blandinger av magnesiumstearat med natriumlaurylsulfat. Smøremidler omfatter generelt fra 0,25 vekt-% til 10 vekt-%, foretrukket fra 0,5 vekt-% til 3 vekt-% av tablett.

Eksempler på tabletter inneholder opptil ca. 80 % legemiddel, fra ca. 10 vekt-% til ca. 90 vekt-% bindemiddel, fra ca. 0 vekt-% til ca. 85 vekt-% fortynningsmiddel, fra ca. 2 vekt-% til ca. 10 vekt-% desintegreringsmiddel og fra ca. 0,25 vekt-% til ca. 10 vekt-% smøremiddel.

Formuleringen av tabletter er behandlet i "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, bd. 1", av H. Lieberman and L. Lachman, Marcel Dekker, N.Y., N.Y., 1980 (ISBN 0-8247-6918-X).

5 Forbindelsene med formelen (I) kan administreres topisk til huden, dvs. dermalt eller transdermalt. Forbindelsene kan også administreres via mucosa eller slimhinner. Typiske formuleringer for dette formål inkluderer pour-on, spot-on, dip, spray, mousse, sjampo, pulverformulering, gel, hydrogel, lotion, løsninger, kremer, salver, puddere, forbindinger, skum, filmer, hudplaster, skiver, 10 implantater, svamper, fibre, bandasjer og mikroemulsjoner. Liposomer kan også anvendes. Typiske bærere inkluderer alkohol, vann, mineralolje, flytende petrolatum, hvitt petrolatum, glyserin, polyetylglykol og propylenglykol. Penetrasjonsenhancere kan inkorporeres, se for eksempel, J Pharm Sci, 88 (10), 955–958 av Finnin og Morgan (oktober 1999). Pour-on- eller spot-on- 15 formuleringer kan fremstilles ved oppløsning av den aktive ingrediensen i en akseptabel flytende bærervehikkel slik som butyldigol, flytende parafin eller en ikke-flyktig ester, eventuelt med tilsetning av en flyktig komponent slik som propan-2-ol. Alternativt kan pour-on, spot-on eller sprayformuleringer fremstilles ved innkapsling for å la en rest av aktivt middel være igjen på overflaten av 20 dyret.

Injiserbare formuleringer kan fremstilles i form av en steril løsning som kan inneholde andre stoffer, f.eks. nok salter eller glukose til å fremstille løsningen isotonisk med blod. Akseptable væskebærere inkluderer vegetabiliske oljer slik 25 som sesamolje, glyserider slik som triacetin, estere slik som benzybenzoat, isopropylmyristat og fettsyrederivater av propylenglykol samt organiske løsemidler slik som pyrrolidin-2-on og glyserolformal. Formuleringene fremstilles ved oppløsning eller suspensjon av den aktive ingrediensen i den flytende bæreren slik at sluttformuleringen inneholder fra 0,01 til 10 vekt-% av den 30 aktive ingrediensen. Disse formuleringene kan være selvbevarende, selvsteriliserende eller ikke-sterile hvortil konserveringsmidler eventuelt kan være tilsatt.

Forbindelsene med formelen (I) kan like passende administreres parenteralt, 35 eller ved injeksjon direkte inn i blodomløpet, muskulaturen eller et indre organ. Egnede veier for parenteral administrasjon inkluderer intravenøse, intra-arterielle, intraperitoneale, intratekale, intraventrikulære, intrauretrale,

intrasternale, intrakraniale, intramuskulære og subkutane. Egnede anordninger for parenteral administrasjon inkluderer nålesprøyter (inkludert mikronåler), nålefrie sprøyter og infusjonsteknikker. Parenterale formuleringer er typisk vandige løsninger som kan inneholde eksipienter, slik som salter, karbohydrater og buffermidler (foretrukket til en pH fra 3 til 9), men for noen anvendelsesområder kan de formuleres mer passende som en steril ikke-vandig løsning eller som en tørket form til anvendelse i kombinasjon med en egnet vehikkel, slik som sterilt, pyrogenfritt vann. Fremstillingen av parenterale formuleringer under sterile betingelser, f.eks. ved frysetørking, kan uten videre gjennomføres ved hjelp av farmasøytiske standardteknikker som vil være velkjent for fagmannen. Oppløseligheten av forbindelser med formelen (I) anvendt i fremstillingen av parenterale løsninger kan økes ved anvendelse av egnede formuleringsteknikker, slik som inkorporering av løsningsfremmende midler.

Slike formuleringer fremstilles på en konvensjonell måte ifølge standard medisinsk eller veterinær praksis.

Disse formuleringene vil variere med hensyn til vekten av aktiv forbindelse inneholdt deri, avhengig av arten av vertsdyr som skal behandles, alvorlighetsgraden og typen av infeksjon og kroppsvekten til verten. For parenteral, lokal og oral administrering er typiske doseområder for den aktive ingrediensen 0,01 til 100 mg per kg kroppsvekt hos dyret. Foretrukket er området 0,1 til 10 mg per kg.

Formuleringer kan ha umiddelbar frisetting eller være konstruert til å ha en kontrollert eller modifisert frisettingsprofil. Formuleringer med modifisert frisetting inkluderer formuleringer som har forsinket, langsom, pulset, målrettet eller programmert frisetting. Egnede formuleringer med modifisert frisetting ifølge oppfinnelsen er beskrevet i US-patentnr. 6 106 864. Detaljer om andre egnede frisettingsteknikker, slik som høyenergidispersjoner og osmotiske og belagte partikler, finnes i Verma et al, Pharmaceutical Technology On-line, 25(2), 1-14 (2001). Anvendelsen av tyggegummi for å oppnå kontrollert frisetting er beskrevet i WO 00/35 298. Alternativt kan forbindelsene ifølge oppfinnelsen formuleres som et faststoff, et halvfast stoff eller en tiksotropisk væske for administrasjon som et implantert depot som tilveiebringer modifisert

frisetting av den aktive forbindelsen. Eksempler på slike formuleringer inkluderer legemiddelovertrukne stenter og PGLA-mikrosfærer.

5 Som et alternativ kan forbindelsene med formelen (I) administreres til et ikke-humant dyr med fôr, og for dette formålet kan det fremstilles et konsentrert fôradditiv eller en forhåndsblending for blanding med det normale dyrefôret.

10 Forbindelsene med formelen (I) kan med fordel anvendes i kombinasjon med ett eller flere ytterligere terapeutiske midler, inkludert, men ikke begrenset til, ytterligere antiparasittiske midler.

15 Eksempler på antiparasittiske midler som kan anvendes i kombinasjon med forbindelsene med formelen (I), inkluderer midler som dreper innvollsorm, Fasciola-ormer og ektoparasitter.

I én utførelsesform av oppfinnelsen anvendes forbindelsene med formelen (I) i kombinasjon med et andre antelmintisk middel. En slik kombinasjon kan redusere sannsynligheten for utvikling av resistens. Egnede ytterligere antelmintiske midler inkluderer:

- 20 • Den makrosykliske latonklassen av forbindelser (slik som ivermektin-, avermektin-, abamektin-, emamektin-, eprinomektin-, doramektin-, selamektin-, moksidektin-, nemadektin-, milbemycin- og milbemycinderivater slik som de beskrevet i EP-357460, EP-444964 og EP-594291, og semisyntetiske og biosyntetiske avermektin-
- 25 /milbemycinderivater slik som de beskrevet i US-5015630, WO-9415944 og WO-9522552),
- benzimidazoler (slik som albendazol, kambendazol, fenbendazol, flubendazol, mebendazol, oksfendazol, oksibendazol og parbendazol),
- imidazotiazoler og tetrahydropyrimidiner (slik som tetramisol, levamisol,
- 30 pyrantelpamoat, oksantel eller morantel),
- derivater og analoger av paraherkvamid/markfortinklassen av antelmintiske midler, særlig 2-desoksoparaherkvamid,
- nitroskanat,
- antiparasittiske oksazoliner (slik som de beskrevet i US-5478855, US-
- 35 4639771 og DE-19520936),
- derivater og analoger av den generelle klassen av dioksomorfoline antiparasittiske midler som beskrevet i WO-9615121, og

- sykliske depsipectider (slik som de beskrevet i WO-9611945, WO-9319053, WO-9325543, EP-626375, EP-382173, WO-9419334, EP-382173 og EP-503538, og særlig emodepsid).

5 I en foretrukket utførelsesform anvendes forbindelsene med formelen (I) i kombinasjon med et makrosyklisk, antelmintisk laktonmiddel valgt fra ivermektin, avermektin, abamektin, emamektin, eprinomektin, doramektin, selamektin, moksidektin, nemadektin og milbemycinoksim.

10 I en annen foretrukket utførelsesform anvendes forbindelsene med formelen (I) i kombinasjon med et antelmintisk benzimidazolmiddel valgt fra albendazol, kambendazol, fenbendazol, flubendazol, mebendazol, oksfendazol, oksibendazol og parbendazol.

15 I en annen foretrukket utførelsesform anvendes forbindelsene med formelen (I) i kombinasjon med et antelmintisk middel valgt fra tetramisol, levamisol, pyrantelpamoat, oksantel og morantel.

20 I en annen foretrukket utførelsesform anvendes forbindelsene med formelen (I) i kombinasjon med derivater og analoger av paraherkvamid/markfortinklassen av antelmintiske midler, særlig 2-desoksoparaherkvamlid.

25 I en annen utførelsesform av oppfinnelsen anvendes forbindelsene med formelen (I) i kombinasjon med et flukicid, f.eks. et fasciolicid. Egnede midler inkluderer klosantel, triklabendazol, klorsulon, rafoksamid, niklosamid, prazikvantel og epsiprantel.

30 I en annen utførelsesform av oppfinnelsen anvendes forbindelsene med formelen (I) i kombinasjon med et ektoparasittdrepende middel. Egnede midler inkluderer:

- arylpyrazoler (slik som fipronil, pyriprol, pyrafluprol og lignende),
- pyretroider,
- organofosfater,
- insektvekstregulatorer (slik som lufenuron og lignende),
- 35 • spiroketoenolinsektisider (slik som spiromesifen og lignende),
- ekdysonagonister (slik som tebufenozid og lignende);

- spinosyner (slik som spinosad, spinetoram og lignende, spesielt spinetoram),
- neonikotinolder (slik som imidakloprid, dinotefuran og lignende) og
- andre insektmidler (slik som metaflumizon, flubendiamid, klorantraniliprol, indoksakarb, pyridalyl, pyrimidifen og pyrflukinazon, spesielt metaflumizon, indoksakarb og flubendiamid).

5

I en annen foretrukket utførelsesform anvendes forbindelsene med formelen (I) i kombinasjon med et ektoparasittdepotmiddel valgt fra fipronil, pyriprol, pyrafluprol, lufenuron, spiromesifen, tebufenozid, spinosad, spinetoram, imidakloprid, dinotefuran, metaflumizon, flubendiamid, klorantraniliprol, indoksakarb, pyridalyl, pyrimidifen og pyrflukvinazon.

10

Når forbindelsene med formelen (I) anvendes til å behandle en parasittisk infestasjon hos et bruksdyr, kan de anvendes i kombinasjon med et hvilket som helst av midlene som er allment kjent i teknikken for å være nyttige som fôradditiver for slike bruksdyr, og som er beskrevet i slike håndbøker som "2006 Feed Additive Companion" og "Handbook of Feed Additives 2006". Egnede midler inkluderer:

15

- polyeterionoforer (slik som lasalocid, monensin, salinomycin, narasin og laidlomycin),
- antibiotika (slik som de antibakterielle midlene tetrasykliner, bacitracin, tylosin, tiamulin, linkomycin, virginiamycin, kinolon og karbadox),
- steroidderivater (slik som metengesterolacetat),
- midler til forebygging eller behandling av subakutt rumenacidose (slik som natriumbikarbonat, akarbose og andre amylase- eller glukosidaseinhibitorer),
- skrottkvalitet / anabole midler (slik som beta-adrenerge ligander, inkludert raktopamin, salbutamol og almeterol), og
- andre supplementer (slik som enzymer, mineraler og vitaminer).

20

25

30

De to komponentene kan administreres samtidig, sekvensielt eller separat. Hvis de to komponentene administreres sekvensielt eller separat, kan de begge gis ved samme vei, eller de kan administreres ved forskjellige veier.

Som anvendt heri betyr samtidig administrasjon administrasjonen av begge komponentene til vertsdyret i en enkelt handling, hvilket krever at de to komponentene inkorporeres i en enkelt doseringsform, slik som en enkelt tablett eller en enkelt pour-on-løsning.

5

Sekvensiell administrasjon betyr administrasjon av hver komponent i en separat handling, men de to handlingene er forbundet. Administrasjon av en tablett omfattende én komponent og en andre tablett omfattende den andre komponenten betraktes for eksempel som sekvensiell administrasjon, selv om de to tablettene gis til vertsdyret på samme tid.

10

Separat administrering betyr administrering av hver komponent uavhengig av hverandre.

15

Av praktiske årsaker kan samtidig administrasjon være foretrukket.

20

De to komponentene kan være til stede i kitform. Et slikt kit omfatter således to eller flere separate farmasøytiske sammensetninger, hvorav minst én inneholder en forbindelse med formelen (1) og én inneholder et ytterligere antiparasittisk middel, og midlert til separat retensjon av sammensetningene, slik som en beholder, delt flaske eller delt foliepakke. Et eksempel på et slikt kit er den velkjente gjennomtrykkspakningen som brukes til å emballere tabletter, kapsler og lignende.

25

Kitet ifølge oppfinnelsen er særlig egnet til administrering av forskjellige doseringsformer, f.eks. oral og parenteral, til administrering av de separate sammensetningene ved ulike doseringsintervaller, eller til titrering av de separate sammensetningene mot hverandre. For å sikre riktig bruk omfatter kitet typisk retningslinjer for administrasjon og kan tilveiebringes med en såkalt huskehjelp.

30

EKSEMPLER

Følgende eksempler illustrerer fremstillingen av forbindelser med formelen (I).

35

I de følgende forsøksdetaljene ble det oppnådd NMR- spektrale data ved hjelp av spektrometrene Varian Inova 300, Varian Inova 400, Varian Mercury 400, Varian Unityplus 400, Bruker AC 300MHz, Bruker AM 250MHz eller Varian T60 MHz, idet de observerte kjemiske skiftene samsvarte med de foreslåtte strukturene. NMR- kjemiske skift er anført i p.p.m nedenfor tetrametylsilan. I de følgende eksemplene, hvor et eksempel er angitt å være en blanding av diastereoisomerer, betyr de viste NMR-heltallene det relative forholdet av heltall for det anførte kjemiske skiftet. Massespektrale data ble oppnådd på et Finnigan ThermoQuest Aqa-, et Waters micromass ZQ- eller et Hewlett Packard GCMS System Modell 5971-spektrometer. De anførte beregnede og observerte ionene betyr den isotope sammensetningen med lavest masse. HPLC betyr høytytelsesvæskekromatografi. Romtemperatur betyr 20 til 25 °C. Hvis et eksempel er angitt å være en blanding av regioisomerer, betyr de biologiske dataene en blanding av forbindelser med det anførte forholdet.

Når kilden til en enkelt forløper er uspesifisert, kan disse forbindelsene skaffes fra kommersielle leverandører eller ifølge standard prosedyrer. Følgende er en liste over kommersielle leverandører av slike forbindelser:

Sigma-Aldrich, P O Box 14508, St. Louis, MO, 63178, USA

Fluorochem Ltd., Wesley Street, Old Glossop, Derbyshire, SK13 7RY, Storbritannia

Alfa Aesar, 26 Parkridge Road, Ward Hill, MA, 01835, USA

Apollo Scientific Ltd., Whitefield Rd., Bredbury, Stockport, Cheshire, SK6 2QR, Storbritannia

Fluka Chemie GmbH, Industriestrasse 25, P.O. Box 260, CH-9471 Buchs, Sveits
ChemPur GmbH, Rueppurrer Str. 92, Karlsruhe, D-76137, Tyskland

Biologisk assay

Haemonchus contortus L3 (HcL3)-testen anvendes til å måle den biologiske aktiviteten til forbindelsene ifølge kravene. Assayet involverer *in vitro*-testing mot *H. contortus* utført ifølge følgende generelle prosedyre.

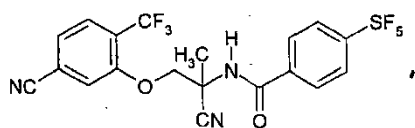
HcL3-larver ble samlet fra infiserte sauer og etter rengjøring oppbevart i vann ved 12 °C i opptil én måned. Levedyktig infeksijøse larver ble tatt ut av hylsen

ved hjelp av 10 % hypokloritt i Glucose Tyrodes-balansert saltløsning inneholdende antibiotika og resuspendert i basalmedium (20 g/l bakto-trypton, 5 g/l gjærekstrakt, 57 g/l glukose, 0,8 g/l dikaliumhydrogenortofosfat, 0,8 g/l kaliumdihydrogen ortofosfat og 2 µM Hepes med antibiotika). 95 µl ormesuspensjon ble tilsatt til hver brønn i en 96-brønners plate.

Testforbindelser ble løst opp i dimetylsulfoksid for å gi en arbeidsstamløsning på 20 mg/ml. Stamkonsentrasjonen ble fortynnet 1:10 i basalmedium for å gi 2,0 mg/ml (10 % DMSO). 5 µl stamforbindelsesløsning ble tilsatt til ormsuspensjonen for å gi en sluttkonsentrasjon på 100 µg/ml. Platene ble forseglet med trykksensitiv film og inkubert ved 37 °C. Observasjoner ble foretatt 2 h, 24 h, 48 h, 72 h og 4 dager etter behandling ved hjelp av et invertert mikroskop. Aktivitet ble registrert hvis en vesentlig andel av ormene var døde eller negativt påvirket av forbindelsen sammenlignet med kontrollbrønnen inneholdende 1 % DMSO. Forbindelsene ble initalt testet ved 100 µg/ml, hvorfra relevante doseresponser (100; 30; 10; 3; 1; 0,3; 0,1 µg/ml) ble utført i duplikate forsøk for å generere n=2. Data ble registrert som minste virkningsfulle dose.

Eksempel 1

N-{1-cyano-2-[5-cyano-2-(trifluormetyl)fenoksy]-1-metyletyl}-4-(pentafluortio)benzamid



Eksempel 1a (racemat)

Til en løsning av forbindelsen ifølge fremstilling 1 (2,2 g, 8,2 mmol) og N,N-diisopropyletylamin (1,7 ml, 9,9 mmol) i tetrahydrofuran (10 ml), ved 0 °C ble forbindelsen ifølge fremstilling 2 (2,7 g, 8,2 mmol) satt til i tetrahydrofuran (10 ml). Reaksjonsblandingen ble tillatt å varmes til romtemperatur i løpet av 2 h før tilsetning av vann (10 ml). Til blandingen ble det satt til etylacetat (25 ml), og

de to sjiktene ble separert. Den organiske fasen ble vasket med vandig kaliumkarbonatløsning (10 %, 20 ml), mettet vandig ammoniumkloridløsning (20 ml) og saltløsning, tørket (MgSO_4) og konsentrert *in vacuo*. Resten ble triturerert med *tert*-butylmetyleter og det resulterende presipitatet ble samlet ved filtrering og tørket i *vacuo* for å gi forbindelsen i eksempel 1a (2,0 g). Eksperimentelt MH^+ 500,0; forventet 500,1 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,99–2,01 (3H), 4,45–4,48 (1H), 4,70–4,74 (1H), 6,47–6,50 (1H), 7,28–7,30 (1H), 7,42–7,45 (1H), 7,71–7,75 (1H), 7,84–7,88 (4H) *in vitro* H.c. (L3) MED = 3 $\mu\text{g/ml}$

Alternativ syntese

Til en løsning av forbindelsen ifølge fremstilling 1 (228 mg, 0,8 mmol) og fremstilling 3 (210 mg, 0,8 mmol) i *N,N*-dimetylformamid (5 ml), ble det ved 0 °C satt til O-((etoksykarbonyl)cyanometylenamino)-*N,N,N',N'*-tetrametyluroniumtetrafluorborat (TOTU, 278 mg, 0,8 mmol). Reaksjonsbeholderen ble rensert med nitrogen før den dråpevis tilsetningen av *N,N*-diisopropyletylamin (0,3 ml, 1,7 mmol), og reaksjonsblandingen ble tillatt å varmes til romtemperatur og omrørt i 18 h. Blandingen ble helt i vann (50 ml) og ekstrahert med etylacetat (40 ml). De kombinerte ekstraktene ble vasket i rekkefølge med vann (20 ml), mettet vandig natriumhydrogenkarbonatløsning (20 ml), vann (20 ml), vandig sitronsyreløsning (5 %, 20 ml) og saltløsning (20 ml). Løsningen ble tørket (MgSO_4) og konsentrert *in vacuo* for å gi forbindelsen i eksempel 1a (395 mg). Eksperimentelt $(\text{M-H}^+)^-$ 498,1; forventet 498,1

Eksempel 1b (første eluerende enantiomer) og eksempel 1c (andre eluerende enantiomer)

Forbindelsen i eksempel 1a (240 mg, 0,5 mmol) ble løst i etanol (8 ml) og enantiomerene ble separert ved automatisert preparativ væskechromatografi (Gilson-system, 250 x 20 mm ID Kiralcel AD-H, 5 μm -kolonne, 12 ml/min) ved anvendelse av metanol : etanol : heksan [10:10:80] som den mobile fasen. De passende fraksjonene ble kombinert og konsentrert for å gi to enantiomerisk rene produkter, forbindelsen i eksempel 1b og forbindelsen i eksempel 1c.

Eksempel 1b: Retensjonstid = 14,50 min (250 x 4,6 mm Kiralcel AD-H, 5 μ m kolonne, metanol : etanol : heksan [10:10:80], 1 ml/min)

Eksperimentelt MH^+ 500,1; forventet 500,1

1H -NMR ($CDCl_3$): 2,00–2,02 (3H), 4,41–4,44 (1H), 4,70–4,73 (1H), 6,42–6,45 (1H), 7,27–7,28 (1 H), 7,40–7,42 (1 H), 7,72–7,74 (1 H), 7,81–7,84 (4H)

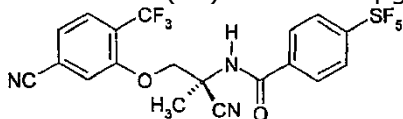
in vitro H.c. (L3) MED = 1 μ g/ml

Eksempel 1c: Retensjonstid = 19,51 min (250 x 4,6 mm Kiralcel AD-H, 5 μ m kolonne, metanol : etanol : heksan [10:10:80], 1 ml/min)

Eksperimentelt MH^+ 500,1; forventet 500,1

1H -NMR ($CDCl_3$): 1,99–2,01 (3H), 4,42–4,48 (1H), 4,70–4,73 (1H), 6,41–6,44 (1H), 7,25–7,26 (1H), 7,40–7,45 (1H), 7,72–7,74 (1H), 7,81–7,88 (4H)

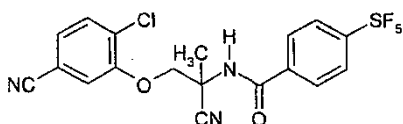
in vitro H.c. (L3) MED > 30 μ g/ml



Eksempel 1c-absolutt stereokjemi som bestemt ved enkeltkrystallrøntgenanalyse

Eksempel 2

N-[2-(2-klor-5-cyanofenoksy)-1-cyano-1-metyletyl]-4-(pentafluortio)benzamid



Til en blanding av forbindelsen ifølge fremstilling 9 (150 mg, 0,5 mmol) og 4-klor-3-fluorbenzonitril (71 mg, 0,5 mmol) ble det under nitrogen satt til tetrahydrofuran (2 ml). Blandingen ble avkjølt til 0 °C før den dråpevis tilsetningen av kalium *tert*-butoksid (1M i tetrahydrofuran, 0,8 ml, 0,8 mmol). Reaksjonsblandingen ble tillatt å varmes til romtemperatur og omrørt i 19 h. Blandingen ble fortynnet med etylacetat og vasket med mettet vandig ammoniumkloridløsning (x2), vann og saltløsning, tørket ($MgSO_4$) og konsentrert *in vacuo*. Resten ble løst i acetonitril (2 ml) og renses ved automatisert preparativ væskechromatografi (Gilson-system, 150 mm x 50 mm LUNA C18(2))

10 μm kolonne, 120 ml/min) ved anvendelse av en acetonitril : vanngradient [60:40 (i 15 min) til 98:2 (i 3 min) til 60:40 (i 1 min)]. De passende fraksjonene ble konsentrert *in vacuo* for å gi tittelforbindelsen (72 mg) som en racemisk blanding.

5 Eksperimentelt MH^+ 466,0; forventet 466,0

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -acetone): 2,00–2,03 (3H), 4,65–4,69 (1H), 4,78–4,82 (1H), 7,40–7,43 (1H), 7,63–7,67 (2H), 8,00–8,03 (2H), 8,10–8,14 (2H), 8,56–8,60 (1 H)

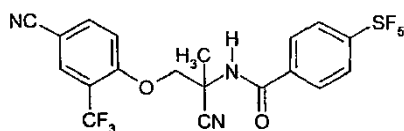
in vitro H.c. (L3) MED = 1 $\mu\text{g/ml}$

10

Eksempel 3

***N*-{1-cyano-2-[4-cyano-2-(trifluormetyl]fenoksy]-1-metyletyl}-4-(pentafluortio)benzamid**

15



Eksempel 3a (racemat)

20

Til en blanding av forbindelsen ifølge fremstilling 9 (150 mg, 0,5 mmol) og 4-fluor-3-(trifluormetyl)benzonitril (86 mg, 0,5 mmol), under nitrogen, ble det satt til tetrahydrofuran (2 ml). Blandingen ble avkjølt til 0 °C før den dråpevis tilsetningen av kalium *tert*-butoksid (1M i tetrahydrofuran, 0,8 ml, 0,8 mmol). Reaksjonsblandingen ble tillatt å varmes til romtemperatur og omrørt i 19 h. Blandingen ble fortynnet med etylacetat og vasket med mettet vandig ammoniumkloridløsning (x2), vann og saltløsning, tørket (MgSO_4) og konsentrert *in vacuo*. Resten ble løst i metanol (2 ml) og renset ved automatisert preparativ væskechromatografi (Gilson-system, 150 mm x 50 mm LUNA C18(2) 10 μm kolonne, 120 ml/min) ved anvendelse av en acetonitril : vanngradient [55:45 (i 15 min) til 98:2 (i 3 min) til 55:45 (i 1 min)]. De passende fraksjonene ble konsentrert *in vacuo* for å gi forbindelsen i eksempel 3a (73 mg) som en racemisk blanding.

30

Eksperimentelt MH^+ 499,9; forventet 500,1

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -acetone): 1,98–2,00 (3H), 4,78–4,80 (1 H), 4,84–4,86 (1 H), 7,58–7,60 (1 H), 8,00–8,03 (2H), 8,08–8,12 (4H)

in vitro H.c. (L3) MED = 1 $\mu\text{g/ml}$

5 **Eksempel 3b (enkeltenantiomer)**

Til en løsning av forbindelsen ifølge fremstilling 20 (2,5 g, 7,6 mmol) og 4-fluor-3-(trifluormetyl)-benzonitril (2,2 g, 11,4 mmol) i tetrahydrofuran (25 ml), ved -10 °C, ble det dråpevis satt til kalium *tert*-butoksid (1M i tetrahydrofuran, 15,1 ml, 15,1 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved -10 °C i 2 h og deretter stanset ved å sette til mettet vandig ammoniumkloridløsning (80 ml). Blandingen ble ekstrahert med etylacetat (2 x 40 ml) og de kombinerte ekstraktene ble vasket med vann (50 ml) og saltløsning (40 ml), tørket (MgSO_4) og konsentrert *in vacuo*. Resten ble renset ved automatisert flashkromatografi (Biotage™, 65i silikakassett) med gradienteluering, etylacetat : cykloheksan [0:100 til 50:50]. De passende fraksjonene ble kombinert og konsentrert og til resten ble satt til etylacetat (50 ml). Løsningen ble vasket med vann (40 ml), tørket (MgSO_4) og konsentrert *in vacuo*. Resten ble løst på nytt i dietyleter og konsentrert på nytt *in vacuo* for å gi forbindelsen i eksempel 3b (1,6 g) som en enkeltenantiomer.

Eksperimentelt MH^+ 499,9; forventet 500,1

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,98–2,00 (3H), 4,46–4,48 (1H), 4,79–4,81 (1H), 7,12–7,14 (1H), 7,81–7,86 (5H), 7,89–7,90 (1H)

in vitro H.c. (L3) MED = 1 $\mu\text{g/ml}$

25 **Eksempel 3c (enkeltenantiomer)**

Til en løsning av forbindelsen ifølge fremstilling 21 (2,5 g, 7,6 mmol) og 4-fluor-3-(trifluormetyl)-benzonitril (2,2 g, 11,4 mmol) i tetrahydrofuran (25 ml), ved -10 °C, ble det dråpevis satt til kalium *tert*-butoksid (1 M i tetrahydrofuran, 15,1 ml, 15,1 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved -10 °C i 2 h og deretter stanset ved å sette til mettet vandig ammoniumkloridløsning (80 ml). Blandingen ble ekstrahert med etylacetat (2 x 40 ml) og de kombinerte ekstraktene ble vasket med vann (50 ml) og saltløsning (40 ml), tørket (MgSO_4) og konsentrert *in vacuo*. Resten ble renset ved automatisert flashkromatografi (Biotage™, 65M silikakassett) med gradienteluering, etylacetat : cykloheksan

[0:100 til 50:50]. De passende fraksjonene ble kombinert og konsentrert for å gi tittelforbindelsen (3,1 g) som en enkeltenantiomer.

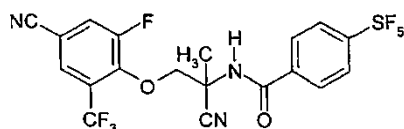
Eksperimentelt MH^+ 499,9; forventet 500,1

1H -NMR ($CDCl_3$): 1,98–2,00 (3H), 4,46–4,50 (1H), 4,79–4,81 (1H), 7,13–7,15 (1H), 7,82–7,87 (5H), 7,88–7,90 (1H)

in vitro H.c. (L3) MED > 30 $\mu g/ml$

Eksempel 4

N-{1-cyano-2-[4-cyano-2-fluor-6-(trifluormetyl)fenoksy]-1-metyletyl}-4-(pentafluortio)-benzamid



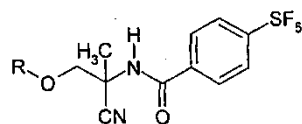
Til en løsning av forbindelsen ifølge fremstilling 9 (500 mg, 1,5 mmol) og 3,4-difluor-5-(trifluormetyl)benzonitril (376 mg, 1,8 mmol) i tetrahydrofuran (10 ml), ved 0 °C. ble det dråpevis satt til kalium *tert*-butoksid (1 M i tetrahydrofuran, 1,8 ml, 1,8 mmol). Reaksjonsblandingen ble tillatt å varmes til romtemperatur og omrørt i 18 h under nitrogen. Blandingen ble fortynnet med etylacetat (50 ml) og vasket med mettet vandig ammoniumkloridløsning (20 ml), vann (20 ml) og saltløsning (20 ml), tørket ($MgSO_4$) og konsentrert *in vacuo*. Resten ble løst i acetonitril (2 ml) og renses ved automatisert preparativ væskechromatografi (Gilson-system, 150 mm x 50 mm LUNA C18(2) 10 μm kolonne, 120 ml/min) ved anvendelse av en acetonitril : vanngradient [60:40 (i 13 min) til 98:2 (i 3 min) til 60:40 (i 1 min)]. De passende fraksjonene ble kombinert og konsentrert for å gi tittelforbindelsen (123 mg) som en racemisk blanding.

Eksperimentelt MH^+ 517,9; forventet 518,1

1H -NMR (d_6 -acetone): 1,99–2,01 (3H), 4,90–4,92 (1 H), 5,01–5,03 (1 H), 7,99–8,03 (3H), 8,09–8,12 (3H)

in vitro H.c. (L3) MED = 3 $\mu g/ml$

Fremstilt på lignende måte ble:



Eksempel nr.	R	Forløper (alle kommersielt tilgjengelig)	MH ⁺ funnet / forventet	H.c. (L3) MED µg/ml
5		3-klor-4-fluorbenzonitril	465,9 / 466,0	3
6		2-klor-4-fluorbenzonitril	(M-H ⁺) ⁻ 464,0 / 464,0	3
7		3-fluor-5-(trifluormetyl)-benzonitril	(M-H ⁺) ⁻ 498,0 / 498,1	30
8		2,3,5-trifluorbenzonitril	(M-H ⁺) ⁻ 465,5 / 466,0	30
9		5-fluorisoftalonitril	(M-H ⁺) ⁻ 455,0 / 455,1	3
10		4-brom-1-fluor-2-(trifluormetyl)benzen	552.9 / 553.0	10
11		3-brom-4-fluorbenzonitril	509,9 / 510,0	3

Eksempel 5**N-[2-(2-klor-5-cyanofenoksy)-1-cyano-1-metyletyl]-4-(pentafluortio)benzamid**

5

¹H-NMR (*d*₆-aceton): 2,00–2,06 (3H), 4,72–4,76 (1H), 4,80–4,84 (1H), 7,40–7,42 (1H), 7,78–7,80 (1 H), 7,87–7,89 (1 H), 8,00–8,05 (2H), 8,08–8,12 (2H), 8,56–8,59 (1 H)

10

Eksempel 6**N-[2-(3-klor-5-cyanofenoksy)-1-cyano-1-metyletyl]-4-(pentafluortio)benzamid**

15

¹H-NMR (*d*₆-aceton): 1,97–1,99 (3H), 4,60–4,63 (1 H), 4,76–4,79 (1 H), 7,20–7,22 (1H), 7,38–7,39 (1 H), 7,80–7,82 (1 H), 8,00–8,03 (2H), 8,08–8,11 (2H)

Eksempel 7

20

N-{1-cyano-2-[3-cyano-5-(trifluormetyl)fenoksy]-1-metyletyl}-4-(pentafluortio)benzamid

¹H-NMR (*d*₆-aceton): 1,99–2,01 (3H), 4,65–4,68 (1 H), 4,80–4,83 (1 H), 7,75–7,77 (1 H), 7,79–7,82 (2H), 7,99–8,02 (2H), 8,10–8,13 (2H)

25

Eksempel 8**N-[1-cyano-2-(2-cyano-4,6-difluorfenoksy)-1-metyletyl]-4-(pentafluortio)benzamid**

30

¹H-NMR (*d*₆-aceton): 2,01–2,04 (3H), 4,82–4,84 (2H), 7,47–7,50 (1 H), 7,57–7,60 (1 H), 7,99–8,03 (2H), 8,09–8,12 (2H)

Eksempel 9**N-[1-cyano-2-(3,5-dicyanofenoksy)-1-metyletyl]-4-(pentafluortio)benzamid**

5

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -aceton): 1,98–2,00 (3H), 4,63–4,65 (1 H), 4,78–4,81 (1 H), 7,82–7,84 (2H), 7,89–7,90 (1 H), 8,00–8,03 (2H), 8,09–8,12 (2H)

Eksempel 10

10

N-{2-[4-brom-2-(trifluormetyl)fenoksy]-1-cyano-1-metyletyl}-4-(pentafluortio)benzamid

15

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -aceton): 1,98–2,01 (3H), 4,61–4,63 (1H), 4,74–4,77 (1 H), 7,35–7,38 (1H), 7,78–7,82 (2H), 8,00–8,03 (2H), 8,06–8,09 (2H)

Eksempel 11

20

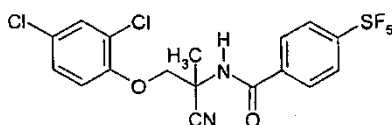
N-[2-(2-brom-4-cyanofenoksy)-1-cyano-1-metyletyl]-4-(pentafluortio)benzamid

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): 1,95–1,98 (3H), 4,57–4,60 (1H), 4,65–4,68 (1H), 7,21–7,23 (1H), 7,70–7,72 (1 H), 7,94–8,01 (5H)

25

Eksempel 12**N-[1-cyano-2-(2,4-diklorfenoksy)-1-metyletyl]-4-(pentafluortio)benzamid**

30



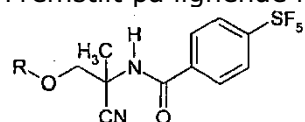
Til en løsning av forbindelsen ifølge fremstilling 9 (120 mg, 0,4 mmol) i dimetylsulfoksid (0,8 ml) ble det satt til 2,4-diklor-1-fluorbenzen (90 mg, 0,5 mmol), etterfulgt av kalium *tert*-butoksid (1M i tetrahydrofuran, 0,5 ml, 0,5 mmol). Reaksjonsblandingen ble deretter omrørt ved romtemperatur i 18 h. Reaksjonsblandingen ble renset ved automatisert preparativ væskechromatografi (Gilson-system, 150 mm x 22,4 mm Gemini C18(2) 5 µm kolonne, 20 ml/min) ved anvendelse av en acetonitril : vanngradient [50:50 (i 2 min) til 98:2 (i 13 min) til 50:50 (i 2 min)]. De passende fraksjonene ble kombinert og konsentrert *in vacuo* for å gi tittelforbindelsen (55 mg).

Eksperimentelt MH^+ 474,9; forventet 475,0

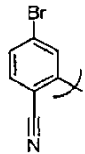
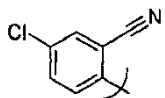
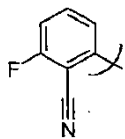
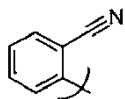
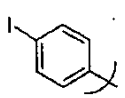
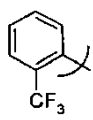
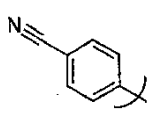
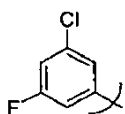
1H -NMR (d_6 -aceton): 2,00–2,02 (3H), 4,59–4,61 (1 H), 4,68–4,70 (1 H), 7,20–7,22 (1 H), 7,34–7,36 (1 H), 8,00–8,02 (2H), 8,09–8,11 (2H)

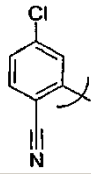
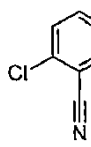
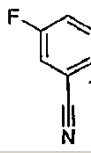
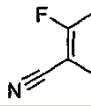
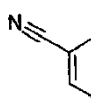
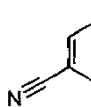
in vitro H.c. (L3) MED = 3

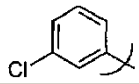
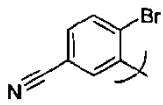
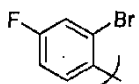
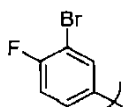
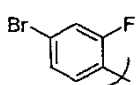
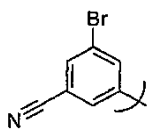
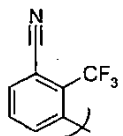
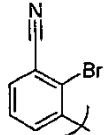
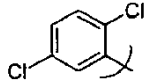
Fremstilt på lignende måte ble:

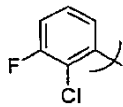
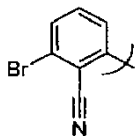
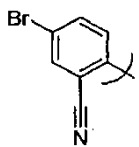
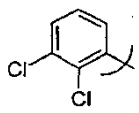


Eksempel nr.	R	Forløper (kommerielt tilgjengelig med mindre noe annet er oppgitt)	MH^+ funnet / forventet	H.c. (L3) MED µg/ml
13a		2-klor-1,4-difluorbenzen*	–	1
13b		2-klor-1,4-difluorbenzen*	–	1
14		3-klor-5-fluorbenzonitril	($M-H^+$) [–] 463,9 / 3 464,0	
15		1-klor-4-fluorbenzen	440,9 / 441,0	30

Eksempel nr.	R	Forløper (kommersielt tilgjengelig med mindre noe annet er oppgitt)	MH ⁺ funnet / forventet	H.c. (L3) MED µg/ml
16		4-brom-2-fluorbenzonitril	510,0 / 510,0	10
17		5-klor-2-fluorbenzonitril	465,9 / 466,0	3
18		2,6-difluorbenzonitril	449,9 / 450,1	10
19		2-fluorbenzonitril	432,0 / 432,1	10
20		1-fluor-4-jodbenzen	(M-H ⁺) ⁻ 531,0 / 531,0	3
21		1-fluor-2-(trifluormetyl)benzen	474,9 / 475,1	30
22		4-fluorbenzonitril	(M-H ⁺) ⁻ 430,1 / 430,1	10
23		1-klor-3,5-difluorbenzen	459,0 / 459,0	30

Eksempel nr.	R	Forløper (kommersielt tilgjengelig med mindre noe annet er oppgitt)	MH ⁺ funnet / forventet	H.c. (L3) MED µg/ml
24		4-klor-2-fluorbenzonitril	465,9 / 466,0	3
25		1-klor-2-fluorbenzen	440,9 / 441,0	10
26		2-klor-6-fluorbenzonitril	465,9 / 466,0	10
27a		2,5-difluorbenzonitril*	449,9 / 450,1	3
27b		2,5-difluorbenzonitril*	449,9 / 450,1	3
28		4-klor-1,2-difluorbenzen	459,0 / 459,0	3
29a		3,4-difluorbenzonitril*	449,9 / 450,1	10
29b		3,4-difluorbenzonitril*	449,9 / 450,1	10
30		1,2-difluor-4-(trifluormetyl)benzen	493,0 / 493,1	10

Eksempel nr.	R	Forløper (kommersielt tilgjengelig med mindre noe annet er oppgitt)	MH ⁺ funnet / forventet	H.c. (L3) MED µg/ml
31		1-klor-3-fluorbenzen	441,0 / 441,0	10
32		4-brom-3-fluorbenzonitril	509,8 / 510,0	3
33a		2-brom-1,4-difluorbenzen*	(M-H ⁺) ⁻ 500,9 / 501,0	10
33b		2-brom-1,4-difluorbenzen*	(M-H ⁺) ⁻ 500,9 / 501,0	10
34		4-brom-1,2-difluorbenzen	502,9 / 503,0	10
35		3-brom-5-fluorbenzonitril	509,9 / 510,0	3
36		3-fluor-2-(trifluormetyl)benzonitril	500,1 / 500,1	10
37		2-brom-3-fluorbenzonitril	509,9 / 510,0	3
38		1,4-diklor-2-fluorbenzen	474,9 / 475,0	10

Eksempel nr.	R	Forløper (kommersielt tilgjengelig med mindre noe annet er oppgitt)	MH ⁺ funnet / forventet	H.c. (L3) MED µg/ml
39		2-klor-1,3-difluorbenzen	459,0 / 459,0	30
40		2-brom-fluorbenzonitril	509,8 / 510,0	10
41		5-brom-2-fluorbenzonitril	509,9 / 510,0	10
42		1,2-diklor-3-fluorbenzen	475,0 / 475,0	30
*Blandinger av regioisomerer ble oppnådd fra disse utgangsmaterialene				

Eksempel 13**Eksempel 13a**

5

N-[2-(2-klor-4-fluorfenoksy)-1-cyano-1-metyletyl]-4-(pentafluortio)benzamid

og eksempel 13b

10

N-[2-(3-klor-4-fluorfenoksy)-1-cyano-1-metyletyl]-4-(pentafluortio)benzamid

^1H -NMR (d_6 -aceton): 1,97–2,01 (3H), 4,58–4,61 (1H), 4,62–4,65 (1H), 7,09–7,12 (1 H), 7,22–7,28 (2H), 7,99–8,02 (2H), 8,07–8,10 (2H) (for hovedkomponent)

3:1 blanding av regioisomerer

5

Eksempel 14

***N*-[2-(3-klor-5-fluorfenoksy)-1-cyano-1-metyletyl]-4-(pentafluortio)benzamid**

10

^1H -NMR (d_6 -aceton): 1,99–2,02 (3H), 4,58–4,61 (1H), 4,69–4,72 (1H), 7,43–7,47 (3H), 7,99–8,02 (2H), 8,08–8,11 (2H)

Eksempel 15

15

***N*-[2-(4-klorfenoksy)-1-cyano-1-metyletyl]-4-(pentafluortio)benzamid**

^1H -NMR (d_6 -aceton): 1,97–1,99 (3H), 4,42–4,44 (1H), 4,59–4,61 (1H), 7,02–7,05 (2H), 7,30–7,33 (2H), 7,99–8,01 (2H), 8,09–8,11 (2H)

20

Eksempel 16

***N*-[2-(5-brom-2-fluorfenoksy)-1-cyano-1-metyletyl]-4-(pentafluortio)benzamid**

25

^1H -NMR (CD_3OD): 1,90–1,93 (3H), 4,61–4,63 (2H), 7,30–7,33 (1H), 7,50–7,59 (2H), 7,95–7,98 (2H), 7,98–8,01 (2H)

Eksempel 17

30

***N*-[2-(4-klor-4-fluorfenoksy)-1-cyano-1-metyletyl]-4-(pentafluortio)benzamid**

^1H -NMR (d_6 -acetone): 2,00–2,02 (3H), 4,76–4,79 (2H), 7,38–7,41 (1 H), 7,67–7,70 (1H), 7,74–7,77 (1 H), 7,99–8,02 (2H), 8,09–8,11 (2H)

5 **Eksempel 18**

***N*-[1-cyano-2-(2-cyano-3-fluorfenoksy)-1-metyletyl]-4-(pentafluortio)benzamid**

10 ^1H -NMR (d_6 -acetone): 1,50–1,51 og 1,79–1,80 (3H), 4,79–4,80 (2H), 7,00–7,03 (1H), 7,19–7,21 (1H), 7,70–7,76 (1 H), 8,00–8,04 (2H), 8,08–8,10 (1 H), 8,17–8,19 (1H)

Eksempel 19

15

***N*-[1-cyano-2-(2-cyanofenoksy)-1-metyletyl]-4-(pentafluortio)benzamid**

^1H -NMR (d_6 -acetone): 2,00–2,02 (3H), 4,76–4,78 (2H), 7,15–7,17 (1H), 7,36–7,38 (1 H), 7,63–7,66 (2H), 7,99–8,01 (2H), 8,10–8,12 (2H)

20

Eksempel 20

***N*-[1-cyano-2-(4-jodfenoksy)-1-metyletyl]-4-(pentafluortio)benzamid**

25 ^1H -NMR (CDCl_3): 1,98–2,00 (3H), 4,26–4,28 (1H), 4,40–4,42 (1H), 6,71–6,73 (2H), 7,59–7,61 (2H), 7,81–7,83 (4H)

Eksempel 21

30 ***N*-{1-cyano-1-metyl-2-[2-(trifluormetyl)fenoksy]etyl}-4-(pentafluortio)benzamid**

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,98–2,00 (3H), 4,30–4,32 (1H), 4,63–4,65 (1H), 7,00–7,02 (1H), 7,11–7,13 (1H), 7,55–7,58 (1H), 7,60–7,62 (1H), 7,81–7,83 (4H)

Eksempel 22

5

***N*-[1-cyano-2-(4-cyanofenoksy)-1-metyletyl]-4-(pentafluortio)benzamid**

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -aceton): 1,97–2,00 (3H), 4,56–4,60 (1 H), 4,68–4,72 (1 H), 7,20–7,24 (2H), 7,75–7,79 (2H), 8,00–8,04 (2H), 8,07–8,11 (2H)

10

Eksempel 23

***N*-[2-(3-klor-5-fluorfenoksy)-1-cyano-1-metyletyl]-4-(pentafluortio)benzamid**

15

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -aceton): 1,97–1,99 (3H), 4,50–4,52 (1 H), 4,62–4,64 (1H), 6,82–6,85 (2H), 6,98–6,99 (1H), 8,00–8,02 (2H), 8,08–8,10 (2H)

Eksempel 24

20

***N*-[2-(5-klor-2-cyanofenoksy)-1-cyano-1-metyletyl]-4-(pentafluortio)benzamid**

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -aceton): 1,45–1,49 (3H), 4,79–4,82 (2H), 7,20–7,23 (1 H), 7,45–7,47 (1 H), 7,70–7,73 (1H), 8,00–8,03 (2H), 8,10–8,13 (2H)

25

Eksempel 25

***N*-[2-(2-klorfenoksy)-1-cyano-1-metyletyl]-4-(pentafluortio)benzamid**

30

^1H -NMR (d_6 -aceton): 2,00–2,02 (3H), 4,59–4,61 (1H), 4,63–4,65 (1H), 7,00–7,02 (1H), 7,20–7,22 (1H), 7,30–7,32 (1 H), 7,41–7,43 (1 H), 8,00–8,02 (2H), 8,10–8,13 (2H)

5 **Eksempel 26**

***N*-[2-(3-klor-2-cyanofenoksy)-1-cyano-1-metyletyl]-4-(pentafluortio)benzamid**

10 ^1H -NMR (d_6 -aceton): 2,00–2,02 (3H), 4,79–4,82 (2H), 7,24–7,29 (2H), 7,65–7,68 (1H), 8,00–8,03 (2H), 8,08–8,10 (2H)

Eksempel 27

15 **Eksempel 27a**

***N*-[1-cyano-2-(2-cyano-4-fluorfenoksy)-1-metyletyl]-4-(pentafluortio)benzamid**

20 **og eksempel 27b**

***N*-[1-cyano-2-(3-cyano-4-fluorfenoksy)-1-metyletyl]-4-(pentafluortio)benzamid**

25 ^1H -NMR (d_6 -aceton): 2,00–2,02 (3H), 4,70–4,74 (2H), 7,39–7,42 (1 H), 7,49–7,55 (1H), 7,57–7,60 (1H), 7,99–8,03 (2H), 8,10–8,14 (2H) (for hovedkomponent)
4:1 blanding av regioisomerer

30 **Eksempel 28**

N-[2-(4-klor-2-fluorfenoksy)-1-cyano-1-metyletyl]-4-(pentafluortio)benzamid

5 $^1\text{H-NMR}$ (d_6 -aceton): 1,97–1,99 (3H), 4,60–4,62 (1H), 4,69–4,71 (1H), 7,01–7,03 (1H), 7,19–7,22 (1 H), 7,35–7,37 (1 H), 7,99–8,01 (2H), 8,08–8,11 (2H)

Eksempel 29

Eksempel 29a

10

N-[1-cyano-2-(4-cyano-2-fluorfenoksy)-1-metyletyl]-4-(pentafluortio)benzamid

og eksempel 29b

15

N-[1-cyano-2-(5-cyano-2-fluorfenoksy)-1-metyletyl]-4-(pentafluortio)benzamid

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2,00–2,03 (3H), 4,45–4,48 (1H), 4,51–4,53 (1H), 7,07–7,11 (1H), 7,39–7,45 (2H), 7,80–7,84 (2H), 8,02–8,06 (2H)
1:1 blanding av regioisomerer

Eksempel 30

25

N-{1-cyano-2-[2-fluor-4-(trifluormetyl)fenoksy]-1-metyletyl}-4-(pentafluortio)benzamid

30 $^1\text{H-NMR}$ (d_6 -aceton): 1,99–2,02 (3H), 4,70–4,73 (1 H), 4,77–4,80 (1H), 7,45–7,49 (1 H), 7,52–7,57 (2H), 7,99–8,03 (2H), 8,03–8,06 (2H)

Eksempel 31

N-[2-(3-klorfenoksy)-1-cyano-1-metyletyl]-4-(pentafluortio)benzamid

¹H-NMR (*d*₆-acetone): 1,96–1,99 (3H), 4,45–4,48 (1 H), 4,60–4,63 (1H), 7,00–7,03 (2H), 7,09–7,11 (1H), 7,30–7,33 (1 H), 8,00–8,03 (2H), 8,05–8,08 (2H)

5

Eksempel 32**N-[2-(2-brom-5-cyanofenoksy)-1-cyano-1-metyletyl]-4-(pentafluortio)benzamid**

10

¹H-NMR (CD₃OD): 1,96–2,00 (3H), 4,54–4,57 (1H), 4,60–4,63 (1H), 7,25–7,28 (1H), 7,44–7,46 (1 H), 7,77–7,80 (1 H), 7,95–8,05 (4H)

Eksempel 33

15

Eksempel 33a**N-[2-(2-brom-4-fluorfenoksy)-1-cyano-1-metyletyl]-4-(pentafluortio)benzamid og eksempel 33b**

20

N-[2-(3-brom-4-fluorfenoksy)-1-cyano-1-metyletyl]-4-(pentafluortio)benzamid

¹H-NMR (CD₃OD): 1,96–1,98 (3H), 4,46–4,48 (1H), 4,53–4,55 (1H), 7,09–7,13 (2H), 7,38–7,40 (1 H), 7,92–8,00 (4H) (for hovedkomponent)
3:1 blanding av regioisomerer

25

Eksempel 34**N-[2-(4-brom-2-fluorfenoksy)-1-cyano-1-metyletyl]-4-(pentafluortio)benzamid**

30

^1H -NMR (CD_3OD): 1,90–1,92 (3H), 4,50–4,52 (1H), 4,52–4,54 (1H), 7,07–7,10 (1H), 7,11–7,13 (1 H), 7,36–7,38 (1 H), 7,95–7,98 (4H)

Eksempel 35

5

***N*-[2-(3-brom-5-cyanofenoksy)-1-cyano-1-metyletyl]-4-(pentafluortio)benzamid**

10

^1H -NMR (CD_3OD): 1,95–1,97 (3H), 4,40–4,42 (1H), 4,58–4,60 (1H), 7,40–7,41 (1H), 7,56–7,58 (2H), 7,95–8,00 (4H)

Eksempel 36

15

***N*-{1-cyano-2-[3-cyano-2-(trifluormetyl)fenoksy]-1-metyletyl}-4-(pentafluortio)benzamid**

^1H -NMR (CD_3OD): 1,90–1,95 (3H), 4,57–4,61 (1H), 4,67–4,71 (1H), 7,55–7,58 (1H), 7,58–7,61 (1 H), 7,72–7,76 (1 H), 7,92–8,00 (4H)

20

Eksempel 37

***N*-[2-(2-brom-3-cyanofenoksy)-1-cyano-1-metyletyl]-4-(pentafluortio)benzamid**

25

^1H -NMR (d_6 -aceton): 2,01–2,03 (3H), 4,73–4,75 (1 H), 4,77–4,79 (1 H), 7,45–7,47 (1 H), 7,53–7,60 (2H), 8,00–8,02 (2H), 8,09–8,11 (2H)

Eksempel 38

30

***N*-[1-cyano-2-(2,5-diklorfenoksy)-1-metyletyl]-4-(pentafluortio)benzamid**

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): 1,96–1,97 (3H), 4,50–4,52 (1H), 4,57–4,59 (1H), 6,99–7,01 (1H), 7,19–7,20 (1 H), 7,37–7,39 (1 H), 7,92–8,00 (4H)

Eksempel 39

5

***N*-[2-(2-klor-3-fluorfenoksy)-1-cyano-1-metyletyl]-4-(pentafluortio)benzamid**

10

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): 1,95–1,99 (3H), 4,50–4,54 (1 H), 4,59–4,63 (1 H), 6,85–6,89 (1H), 6,95–6,98 (1H), 7,22–7,27 (1H), 7,92–8,00 (4H)

Eksempel 40

15

***N*-[2-(3-brom-2-cyanofenoksy)-1-cyano-1-metyletyl]-4-(pentafluortio)benzamid**

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -aceton): 2,00–2,02 (3H), 4,78–4,80 (2H), 7,38–7,41 (1 H), 7,41–7,43 (1H), 7,60–7,63 (1 H), 8,00–8,02 (2H), 8,10–8,12 (2H)

20

Eksempel 41

***N*-[2-(4-brom-2-cyanofenoksy)-1-cyano-1-metyletyl]-4-(pentafluortio)benzamid**

25

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): 1,96–1,98 (3H), 4,61–4,63 (2H), 7,20–7,22 (1H), 7,75–7,78 (1H), 7,81–7,82 (1 H), 7,90–7,93 (2H), 7,98–8,00 (2H)

Eksempel 42

30

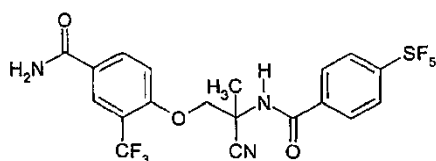
***N*-[1-cyano-2-(2,3-diklorfenoksy)-1-metyletyl]-4-(pentafluortio)benzamid**

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): 1,96–1,99 (3H), 4,50–4,53 (1H), 4,56–4,59 (1H), 7,08–7,10 (1H), 7,15–7,17 (1 H), 7,20–7,23 (1 H), 7,90–8,00 (4H)

Eksempel 43

5

4-(2-cyano-2-{[4-(pentafluortio)benzoyl]amino}propoksy)-3-(trifluormetyl)benzamid



10

Til en løsning av forbindelsen ifølge fremstilling 9 (200 mg, 0,6 mmol) i vannfritt dimetylsulfoksid (3 ml) ble det dråpevis satt til kalium *tert*-butoksid (1M i tetrahydrofuran, 1,2 ml, 1,2 mmol). Etter omrøring i 15 min ble 4-fluor-3-(trifluormetyl)benzamid (251 mg, 1,2 mmol) ble satt til og reaksjonsblandingen omrørt ved romtemperatur i 4 h. Ytterligere kalium *tert*-butoksid (1M i tetrahydrofuran, 1,2 ml, 1,2 mmol) ble satt til og reaksjonsblandingen ble omrørt i ytterligere 18 h. Blandingen ble stanset ved å sette til vandig ammoniumkloridløsning og ekstrahert med etylacetat. De kombinerte ekstraktene ble vasket med vann og saltløsning, tørket (MgSO_4) og konsentrert *in vacuo*. Resten ble renset ved automatisert flashkromatografi (Biotage™, 25+S silikakassett) med gradienteluering, etylacetat : cykloheksan [12:88 til 100:0]. De passende fraksjonene ble kombinert og konsentrert for å gi tittelforbindelsen (290 mg) som en racemisk blanding.

25 Eksperimentelt MH^+ 518,0; forventet 518,1

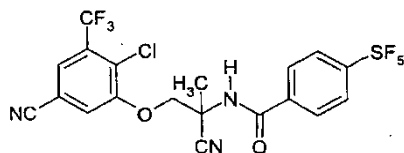
$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): 1,95–1,98 (3H), 4,59–4,62 (1H), 4,69–4,72 (1H), 7,30–7,32 (1H), 7,92–8,00 (4H), 8,10–8,12(1H), 8,12–8,13(1H)

in vitro H.c. (L3) MED = 1

30

Eksempel 44

N-{2-[2-klor-5-cyano-3-(trifluormetyl)fenoksy]-1-cyano-1-metyletyl}-4-(pentafluortio)-benzamid



5

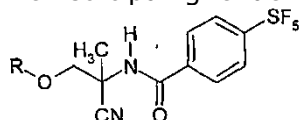
Til en løsning av forbindelsen ifølge fremstilling 9 (110 mg, 0,3 mmol) og forbindelsen ifølge fremstilling 14 (112 mg, 0,5 mmol) i vannfritt dimetylsulfoksid (4 ml) ble det dråpevis satt til kalium *tert*-butoksid (1 M i tetrahydrofuran, 0,7 ml, 0,7 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 3 h og deretter stanset ved å sette til mettet vandig ammoniumkloridløsning (15 ml). Blandingen ble ekstrahert med etylacetat (2 x 5 ml) og de kombinerte ekstraktene ble vasket med vann (5 ml) og saltløsning (5 ml), tørket (MgSO₄) og konsentrert *in vacuo*. Resten ble løst i acetonitril : vann (9:1, 2 ml) og renset ved automatisert preparativ væsekromatografi (Gilson-system, 250 mm x 50 mm LUNA C18(2) 10 µm kolonne, 120 ml/min) ved anvendelse av et acetonitril : vanngradient [65:35 (i 12 min) til 95:5 (i 3 min) til 65:35 (i 1 min)]. De passende fraksjonene ble kombinert og konsentrert for å gi tittelforbindelsen (28 mg) som en racemisk blanding.

Eksperimentelt (M-H⁺)⁻ 532,0; forventet 532,0

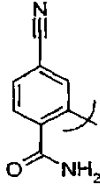
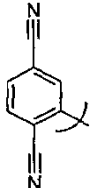
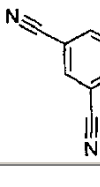
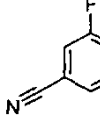
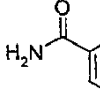
¹H-NMR (CD₃OD): 1,96–1,98 (3H), 4,60–4,62 (1H), 4,72–4,74 (1H), 7,80–7,81 (1H), 7,87–7,88 (1 H), 7,92–8,00 (4H)

in vitro H.c. (L3) MED = 10

Fremstilt på lignende måte ble:



25

Eksempel nr.	R	Forløper (kommersielt tilgjengelig med mindre noe annet er oppgitt)	MH ⁺ funnet / forventet	H.c. (L3) MED µg/ml
45		Fremstilling 11	475,0 / 475,1	30
46		Fremstilling 12	456,9 / 457,1	10
47		Fremstilling 13	(M-H ⁺) ⁻ 455,0 / 455,1	10
48		3,5-difluorbenzonitril	450,2 / 450,1	3
49		3-klor-4-fluorbenzamid	483,9 / 484,1	10

Eksempel 45**4-cyano-2-(2-cyano-2-{[4-(pentafluortio)benzoyl]amino}propoksy)benzamid**

5

¹H-NMR (*d*₆-aceton): 1,99–2,01 (3H), 4,78–4,81 (2H), 7,54–7,55 (1H), 7,69–7,70 (1 H), 7,98–8,01 (3H), 8,12–8,14 (2H)

10

Eksempel 46

N-[1-cyano-2-(2,5-dicyanofenoksy)-1-metyletyl]-4-(pentafluortio)benzamid

5 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): 1,96–1,98 (3H), 4,65–4,67 (1 H), 4,70–4,72 (1H), 7,48–7,50 (1 H), 7,69–7,70 (1H), 7,82–7,84 (1 H), 7,95–7,97 (2H), 8,00–8,02 (2H)

Eksempel 47

10 **N-[1-cyano-2-(2,4-dicyanofenoksy)-1-metyletyl]-4-(pentafluortio)benzamid**

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,60–1,61 (3H), 4,50–4,52 (1H), 4,86–4,88 (1 H), 7,15–7,17 (1 H), 7,82–7,91 (6H)

15 **Eksempel 48**

N-[1-cyano-2-(3-cyano-5-fluorfenoksy)-1-metyletyl]-4-(pentafluortio)benzamid

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,97–1,99 (3H), 4,40–4,42 (1H), 4,44–4,46 (1H), 6,92–6,94 (1H), 7,00–7,02 (2H), 7,92–7,94 (4H)

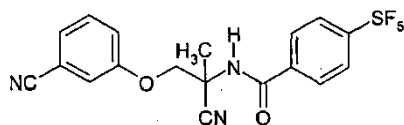
Eksempel 49

25 **3-klor-4-(2-cyano-2-{[4-(pentafluortio)benzoyl]amino}propoksy)benzamid**

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2,00–2,02 (3H), 4,39–4,41 (1H), 4,62–4,64 (1H), 7,00–7,02 (1H), 7,66–7,68 (1 H), 7,83–7,88 (5H)

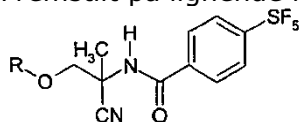
30

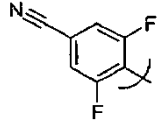
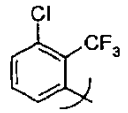
Eksempel 50

N-[1-cyano-2-(3-cyanofenoksy)-1-metyletyl]-4-(pentafluortio)benzamid

- 5 Til en løsning av forbindelsen ifølge fremstilling 9 (200 mg, 0,6 mmol) i *N,N*-dimetylformamid (2 ml) ble det satt til natriumhydrid (60 % i olje, 32 mg, 1,3 mmol), og blandingen ble omrørt i 15 min. Til blandingen ble det satt til 3-fluorbenzonitril (81 mg, 0,7 mmol) i *N,N*-dimetylformamid (1 ml) og reaksjonsblanding ble omrørt ved romtemperatur i 24 h. Ytterligere
- 10 natriumhydrid (60 % i olje, 64 mg, 2,7 mmol) ble satt til og blandingen ble omrørt i ytterligere 4 dager. Blanding ble stanset ved å sette til vann og ekstrahert med etylacetat. De kombinerte ekstraktene ble vasket med vann og saltløsning, tørket (MgSO₄) og konsentrert *in vacuo*. Resten ble løst i dimetylsulfoksid (2,8 ml) og renses ved automatisert preparativ
- 15 væskechromatografi (Gilson-system, 150 mm x 50 mm LUNA C18(2) 10µm kolonne, 120 ml/min) ved anvendelse av en acetonitril : vanngradient [55:45 (i 15 min) til 98:2 (i 3 min) til 55:45 (i 1 min)]. De passende fraksjonene ble kombinert og konsentrert for å gi tittelforbindelsen (46 mg) som en racemisk blanding.
- 20 Eksperimentelt MH⁺ 431,9; forventet 432,1
¹H-NMR (*d*₆-aceton): 1,98–2,00 (3H), 4,56–4,58 (1H), 4,67–4,69 (1H), 7,39–7,41 (2H), 7,43–7,44 (1 H), 7,54–7,56 (1H), 8,00–8,02 (2H), 8,09–8,11 (2H)
in vitro H.c. (L3) MED = 3

- 25 Fremstilt på lignende måte ble:



Eksempel nr.	R	Forløper (kommersielt tilgjengelig med mindre noe annet er oppgitt)	MH ⁺ funnet / forventet	H.c. (L3) MED µg/ml
51		3,4,5-trifluorbenzonitril	(M-H ⁺) ⁻ 465,6 / 3 466,0	
52		1-klor-3-fluor-2-(trifluormetyl)benzen	508,7 / 10 509,0	

Eksempel 51**N-[1-cyano-2-(4-cyano-2,6-difluorfenoksy)-1-metyletyl]-4-(pentafluortio)benzamid**

5

¹H-NMR (*d*₆-aceton): 1,98–2,00 (3H), 4,81–4,83 (1 H), 4,85–4,87 (1H), 7,61–7,63 (2H), 8,00–8,03 (2H), 8,06–8,09 (2H)

10

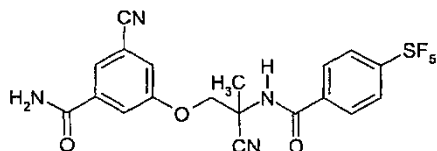
Eksempel 52**N-{2-[3-klor-2-(trifluormetyl)fenoksy]-1-cyano-1-metyletyl}-4-(pentafluortio)benzamid**

15

¹H-NMR (CD₃OD): 1,90–1,92 (3H), 4,50–4,52 (1 H), 4,61–4,63 (1H), 7,18–7,20 (2H), 7,49–7,52 (1H), 7,95–8,00 (4H)

Eksempel 53**3-cyano-5-(2-cyano-2-{[4-(pentafluortio)benzoyl]amino}propoksy)benzamid**

20



Til en løsning av forbindelsen ifølge fremstilling 17 (194 mg, 0,4 mmol) i acetonitril (4 ml) ble det satt til 1,1'-karbonyldiimidazol (99 mg, 0,6 mmol), og reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur, under nitrogen, i 1,5 h. Ytterligere 1,1'-karbonyldiimidazol (99 mg, 0,6 mmol) ble satt til og reaksjonsblandingen ble omrørt i ytterligere 1 h. Til blandingen ble det satt til vandig ammoniumhydroksidløsning (35 %, 5 ml), og reaksjonsblandingen ble omrørt i 1 h. Blandingen ble stanset med vann og fortynnet med etylacetat. De to sjiktene ble separert og den vandige fasen ble ekstrahert med etylacetat. De kombinerte organiske fasene ble vasket med vann og saltløsning, tørket (MgSO₄) og konsentrert *in vacuo*. Resten ble løst i metanol (1,5 ml), inneholdende noen få dråper dimetylsulfoksid og renses ved automatisert preparativ væskechromatografi (Gilson-system, 150 mm x 30 mm LUNA C18(2) 10 µm kolonne, 40 ml/min) ved anvendelse av en acetonitril : vanngradient [45:55 (i 14 min) til 98:2 (i 3 min) til 45:55 (i 1 min)]. De passende fraksjonene ble kombinert og konsentrert for å gi tittelforbindelsen (71 mg) som en racemisk blanding.

Eksperimentelt (M-H⁺)⁻ 473,0; forventet 473,1

¹H-NMR (CD₃OD): 1,89–1,93 (3H), 4,45–4,48 (1H), 4,60–4,63 (1 H), 7,56–7,58 (1 H), 7,79–7,84 (2H), 7,90–8,00 (4H)

in vitro H.c. (L3) MED = 30

FREMSTILLINGER

De følgende fremstillingene illustrerer syntesen av visse mellomprodukter anvendt i fremstillingen av de foregående eksemplene.

Fremstilling 1

3-(2-amino-2-cyanopropoxy)-4-(trifluormetyl)benzonitril

En blanding av forbindelsen ifølge fremstilling 6 (3,5 g, 14,4 mmol), ammoniumklorid (1,2 g, 22,3 mmol) og ammoniakk (7N i metanol, 41,1 ml, 288,0 mmol) ble omrørt ved romtemperatur i 20 min, før tilsetning av natriumcyanid (921 mg, 18,4 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 65 h og deretter stanset ved å sette til vandig natriumhydroksidløsning (2M, 100 ml). Blandingen ble ekstrahert med toluen (3 x 75 ml) og de kombinerte ekstraktene ble vasket med saltløsning (100 ml), tørket (MgSO₄) og konsentrert *in vacuo*. Til resten ble satt til diklormetan (380 ml) og Amberlyst® 15 ionebytteharpiks (fremstilt ifølge J. Org. Chem., 1998, 63, 3471). Løsningen ble forsiktig ristet for 17 h og harpiksen ble fjernet og vasket med cykloheksan, etterfulgt av tetrahydrofuran og metanol. Til harpiksen ble satt til ammoniakk (2M i metanol, 380 ml) og løsningen ble ristet i 1 h. Til løsningen ble satt til tetrahydrofuran (380 ml) og harpiksen ble fjernet. Løsningen ble deretter konsentrert *in vacuo* for å gi tittelforbindelsen (3,2 g).

¹H-NMR (CDCl₃): 1,61–1,62 (3H), 3,97–4,00 (1 H), 4,18–4,20 (1 H), 7,20–7,22 (1H), 7,40–7,42 (1H), 7,73–7,75 (1H)

Fremstilling 2

4-(pentafluortio)benzoylchlorid

En løsning av forbindelsen ifølge fremstilling 3 (8,5 g, 34,3 mmol) i tionylklorid (50 ml) ble oppvarmet ved 65 °C i 4 h. Blandingen ble konsentrert *in vacuo* og resten ble triturerert med toluen for å gi tittelforbindelsen (7,6 g).

¹H-NMR (CDCl₃): 7,95–8,00 (2H), 8,21–8,26 (2H)

Fremstilling 3

4-(pentafluortio)benzosyre

En blanding av forbindelsen ifølge fremstilling 4 (8,0 g, 34,8 mmol) og natriumeriodat (30,5 g, 142,0 mmol) i acetonitril (60 ml), karbontetraklorid (60 ml) og vann (60 ml) ble avgasset og behandlet med ruthenium(III)kloridhydrat (157 mg, 0,7 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 h og deretter fordelt mellom dietyleter og vann. De to sjiktene ble separert og den

organiske fasen ble vasket med vandig natriumhydroksidløsning (1N). Den vandige fasen ble justert til pH 1 ved å sette til saltsyre og deretter ekstrahere med dietyleter. De kombinerte ekstraktene ble vasket med saltløsning, tørket (MgSO_4) og konsentrert i *vacuo* for å gi tittelforbindelsen (2,8 g).

5 Eksperimentelt (M-H^+)⁻ 247,1; forventet 247,0

Fremstilling 4

1-(pentafluortio)-4-vinylbenzen

10

En blanding av forbindelsen ifølge fremstilling 5 (16,6 g, 50,4 mmol), tributyl(vinyl)tin (22,1 ml, 24,0 g, 75,6 mmol) og tetrakis(trifenylfosfin)palladium(0) (2,1 g, 1,8 mmol) i *N,N*-dimetylformamid (170 ml) ble rensset med nitrogen og oppvarmet ved 100 °C i 1,5 h. Blandingen

15 ble fordelt mellom dietyleter og vann og den organiske fasen ble separert, vasket med vandig kalium fluoridløsning (2 x 50 ml) og saltløsning, tørket (MgSO_4) og konsentrert *in vacuo*. Resten ble rensset ved kolonnekromatografi (silika, 800 g), eluerende med pentan. Resten ble ytterligere rensset ved destillering for å gi tittelforbindelsen (18,0 g).

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 5,39–5,43 (1 H), 5,80–5,84 (1H), 6,65–6,70 (1 H), 7,41–7,44 (2H), 7,68–7,72 (2H)

Fremstilling 5

1-jod-4-(pentafluortio)benzen

25

Til en løsning av 4-(pentafluortio)anilin (15,0 g, 68,4 mmol) og er (40,0 g) i saltsyre (12M, 30 ml) ble det satt til en løsning av natriumnitritt (5,0 g, 72,5 mmol) i vann (120 ml) ved 0 °C. Etter omrøring i 2 min ble blandingen satt til

30 kaliumjodid (13,0 g, 78,3 mmol) i vann (120 ml), mens det ble sikret at temperaturen ikke steg over 10 °C. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 0 °C i 10 min og deretter ved romtemperatur i 60 h. Blandingen ble ekstrahert med dietyleter (2 x 100 ml) og de kombinerte ekstraktene ble vasket med saltløsning, tørket (MgSO_4) og konsentrert *in vacuo*. Resten ble rensset ved

35 kolonnekromatografi (silika, 300 g), eluerende med dietyleter: cykloheksan

[1:10]. De passende fraksjonene ble kombinert og konsentrert for å gi tittelforbindelsen (16,6 g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7,90–7,95 (2H), 8,20–8,25 (2H)

5 **Fremstilling 6**

3-(2-oksopropoksy)-4-(trifluormetyl)benzonitril

En løsning av forbindelsen ifølge fremstilling 7 (7,0 g, 24,5 mmol) i aceton (122 ml) og saltsyre (2M, 61,1 ml) ble oppvarmet ved reflux i 19 h. Etter avkjøling til romtemperatur ble blandingen konsentrert *in vacuo* og til resten ble det satt til etylacetat (150 ml). Løsningen ble vasket med mettet vandig natriumkarbonatløsning og vann, tørket (MgSO_4) og konsentrert *in vacuo*. Resten ble rekrystallisert fra cykloheksan : *tert*-butyleter [95:5] for å gi tittelforbindelsen (3,5 g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2,37–2,39 (3H), 4,60–4,62 (2H), 7,07–7,09 (1H), 7,39–7,41 (1 H), 7,75–7,78 (1 H)

Fremstilling 7

20

3-[(2-metyl-1,3-dioksolan-2-yl)metoksy]-4-(trifluormetyl)benzonitril

Til en blanding av 3-fluor-4-(trifluormetyl)benzonitril (12,1 g, 63,9 mmol) og forbindelsen ifølge fremstilling 8 (21,0 g, 160,0 mmol) i tetrahydrofuran (345 ml), ved 0 °C og under nitrogen, ble det dråpevis satt til kalium *tert*-butoksid (1M i tetrahydrofuran, 70,3 ml, 70,3 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 0 °C i 1 h og deretter tillatt å varmes til romtemperatur. Til blandingen ble satt til etylacetat (200 ml) og mettet vandig ammoniumkloridløsning (250 ml) og de to sjiktene ble separert. Den organiske fasen ble vasket med mettet vandig ammoniumkloridløsning, vann og saltløsning, tørket (MgSO_4) og konsentrert *in vacuo*. Til resten ble satt til cykloheksan (100 ml) og blandingen ble tillatt å stå i 1 h. Det faste stoffet rest ble samlet ved filtrering og tørket for å gi tittelforbindelsen (16,3 g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,45–1,47 (3H), 4,00–4,06 (6H), 7,20–7,21 (1 H), 7,32–7,34 (1 H), 7,63–7,65 (1 H)

35

Fremstilling 8**(2-metyl-1,3-dioksolan-2-yl)metanol**

5

Til en løsning av 1,2-bis(trimetylsilyloksy)etan (41,2 g, 200,0 mmol) og 1-hydroksyaceton (15,2 ml, 200,0 mmol) i vannfritt tetrahydrofuran (35 ml) ble det dråpevis satt til trimetylsilyltrifluormetansulfonat (2,0 ml, 11,1 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 18 h, før tilsetning av pyridin (32,3 ml). Blandingen ble helt i vandig natriumhydrogenkarbonatløsning (100 ml) og ekstrahert med etylacetat (3 x 150 ml). De kombinerte ekstraktene ble vasket med saltløsning, tørket (MgSO₄) og konsentrert *in vacuo*. Resten ble gjort azeotropisk med toluen (x 2) for å gi tittelforbindelsen (16,6 g).

10

¹H-NMR (CDCl₃): 1,35–1,37 (3H), 3,51–3,53 (2H), 3,98–4,00 (4H)

15

Fremstilling 9**N-(1-cyano-2-hydroksy-1-metyletyl)-4-(pentafluortio)benzamid**

20

Til en løsning av forbindelsen ifølge fremstilling 10 (563 mg, 5,6 mmol) og *N,N*-diisopropyletylamin (1,1 ml, 6,4 mmol) i tetrahydrofuran (9 ml), ved -10 °C, ble forbindelsen ifølge fremstilling 2 (1,5 g, 5,6 mmol) i tetrahydrofuran (10 ml) satt til dråpevis. Etter omrøring i 1 h ble reaksjonsblandingen konsentrert *in vacuo* og til resten ble satt til etylacetat (200 ml). Denne løsningen ble vasket med saltsyre (0,1 M, 80 ml), mettet vandig natriumhydrogenkarbonatløsning (100 ml) og saltløsning (50 ml), tørket (MgSO₄) og konsentrert *in vacuo* for å gi tittelforbindelsen (1,6 g) eksperimentelt (M-H⁺)⁻ 329,1; forventet 329,0

25

Fremstilling 10

30

2-amino-3-hydroksy-2-metylropanenitril

En blanding av natriumcyanid (13,0 g, 259,0 mmol), ammoniumklorid (16,8 g, 314,0 mmol) og ammoniakk (7M i metanol, 579 ml, 4,1 mol) ble omrørt ved romtemperatur i 10 min, før tilsetning av 1-hydroksyaceton (14 ml, 202,0 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur, under nitrogen, for 23 h og deretter konsentrert *in vacuo*. Til resten ble satt til etylacetat (200 ml) og blandingen ble filtrert. Filtratet ble konsentrert *in vacuo* og til resten ble satt til diklormetan. Løsningen ble avkjølt til -20 °C og tillatt å stå i 60 h. Det resulterende presipitatet ble samlet ved filtrering, vasket med kald diklormetan og tørket *in vacuo* for å gi tittelforbindelsen (8,3 g).

¹H-NMR (CD₃OD): 1,40–1,43 (3H), 3,45–3,55 (2H)

Fremstilling 11

4-cyano-2-fluorbenzamid

Til en løsning av 4-cyano-2-fluorbenzosyre (500 mg, 3,0 mmol) i acetonitril (20 ml) ble det satt til 1,1'-karbonyldiimidazol (736 mg, 4,5 mmol). Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 45 min, før tilsetning av vandig ammoniumhydroksidløsning (35 %, 10 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 45 min og er kaldt vann (15 ml) ble satt til. Presipitatet ble samlet ved filtrering og tørket i en vakuumovn ved 60 °C i 18 h for å gi tittelforbindelsen (292 mg).

¹H-NMR (*d*₆-aceton): 7,70–7,78 (2H), 7,98–8,02 (1 H)

Fremstilling 12

2-fluortereftalonitritt

Til en løsning av forbindelsen ifølge fremstilling 11 (138 mg, 0,8 mmol) i acetonitril (6 ml) og vann (2 ml) ble det satt til palladium(II)klorid (15 mg), og reaksjonsblandingen ble oppvarmet ved 50 °C i 24 h. Blandingen ble konsentrert *in vacuo* og resten ble ekstrahert med etylacetat (2 x 10 ml). De kombinerte ekstraktene ble tørket (MgSO₄) og konsentrert *in vacuo* for å gi tittelforbindelsen (113 mg).

¹H-NMR (CD₃OD): 7,80–7,84 (2H), 7,84–7,87 (1 H)

Fremstilling 13**4-fluorisoftalonitril**

5 Til en løsning av 2-fluor-5-formylbenzonitril (5,1 g, 33,9 mmol) i vann (75 ml) ble det satt til hydroksylamin-O-sulfonsyre (4,6 g, 40,7 mmol) og reaksjonsblandingen ble oppvarmet ved 50 °C i 5 h. Blandingen ble filtrert og det faste stoffet materiale ble vasket med vann og tørket *in vacuo* i 18 h for å gi tittelforbindelsen (4,3 g)

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7,38–7,41 (1H), 7,91–7,94 (1 H), 7,94–7,97 (1 H)

Fremstilling 1415 **4-klor-3-fluor-5-(trifluormetyl)benzonitril**

En blanding av forbindelsen ifølge fremstilling 15 (200 mg, 1,0 mmol), *tert*-butylnitritt (0,2 ml, 1,5 mmol) og kopper (II) klorid (209 mg, 1,2 mmol) i acetonitril (10 ml) ble oppvarmet ved 70 °C i 2 h. Blandingen ble avkjølt og satt
20 til saltsyre (20 %, 10 ml), før tilsetning av vann (10 ml). Blandingen ble ekstrahert med diklormetan (2 x 10 ml) og de kombinerte organiske fasene ble tørket (MgSO_4) og konsentrert *in vacuo* for å gi tittelforbindelsen (180 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7,63–7,67 (1H), 7,80–7,82 (1 H)

25 **Fremstilling 15****4-amino-3-fluor-5-(trifluormetyl)benzonitril**

En blanding av forbindelsen ifølge fremstilling 16 (1,1 g, 4,3 mmol), natriumcyanid (418 mg, 8,5 mmol) og nikkel(II)bromid (932 mg, 4,3 mmol) i 1-metyl-2-pyrrolidinon (12 ml) ble oppvarmet ved 160 °C i en mikrobølgeovn (CEM 300 W) i 6 h. Til blandingen ble det satt til vann (60 ml) og diklormetan (50 ml) og løsningen ble filtrert gjennom Arbocel® under gjennomvasking med
30

diklormetan (50 ml). De to sjiktene ble separert og den organiske fasen ble tørket (MgSO_4) og konsentrert *in vacuo*. Resten ble kombinert med annet ubearbeidede batcher (ca. 4 g i total) og renses ved automatisert flashkromatografi (Biotage™ 60si-kassett) med gradienteluering, etylacetat : cykloheksan [0:1 til 2:3]. De passende fraksjonene ble kombinert og konsentrert for å gi tittelforbindelsen (1,7 g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 4,75–4,90 (2H), 7,39–7,43 (1 H), 7,56–7,58 (1 H)

Fremstilling 16

4-brom-2-fluor-6-(trifluormetyl)anilin

Til en løsning av 2-amino-3-fluorbenzotrifluorid (0,7 ml, 5,6 mmol) i acetonitril (2 ml) ble det satt til N-bromsuksinimid (994 mg, 5,6 mmol), etterfulgt av jern(III)klorid (90,1 mg, 0,6 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 90 min, før tilsetning av vann (20 ml). Blandingen ble ekstrahert med *tert*-butylmetyleter (2 x 15 ml) og de kombinerte ekstraktene ble vasket med saltløsning (20 ml), tørket (MgSO_4) og konsentrert *in vacuo* for å gi tittelforbindelsen (1,4 g), som ble anvendt direkte.

Fremstilling 17

3-cyano-5-(2-cyano-2-{[4-(pentafluortio)benzoyl]amino}propoksy)benzosyre

Til en løsning av forbindelsen ifølge fremstilling 18 (257 mg, 0,5 mmol) i tetrahydrofuran og vann (1:1, 6 ml) ble det satt til litiumhydroksidmonohydrat (44 mg, 1,0 mmol) og reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2 h. Blandingen ble justert til pH 4 ved å sette til saltsyre (2M) og ekstrahert med etylacetat. De kombinerte organiske fasene ble vasket med saltløsning, tørket (MgSO_4) og konsentrert *in vacuo* for å gi tittelforbindelsen (202 mg).

Eksperimentelt MH^+ 475,8; forventet 476,1

Fremstilling 18

Metyl-3-cyano-5-(2-cyano-2-{[4-(pentafluortio)benzoyl]amino}propoksy)benzoat

- 5 Til en løsning av forbindelsen ifølge fremstilling 9 (200 mg, 0,6 mmol) i vannfritt N,N-dimetylformamid (3 ml), ved 0 °C og under nitrogen, ble det satt til natriumhydrid (60 % i olje, 48 mg, 1,2 mmol). Etter omrøring i 15 min ble en
- 10 løsning av forbindelsen ifølge fremstilling 19 (217 mg, 1,2 mmol) i vannfritt N,N-dimetylformamid (1 ml) satt til, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2,5 h. Blandingen ble stanset ved å sette til vann (10 ml) og ytterligere vann (10 ml) og etylacetat (20 ml) ble satt til. De to sjiktene ble separert og den vandige fasen ble ekstrahert med etylacetat (2 x 20 ml). De
- 15 kombinerte ekstraktene ble vasket med vann og saltløsning, tørket (MgSO₄) og konsentrert *in vacuo*. Resten ble løst i diklormetan og renset ved automatisert flashkromatografi (Biotage™ 25+M kassett) med gradienteluering, etylacetat : cykloheksan [6:94 til 50:50]. De passende fraksjonene ble kombinert og konsentrert for å gi tittelforbindelsen (61 mg).
- ¹H-NMR (CD₃OD): 1,96–1,98 (3H), 3,92–3,94 (3H), 4,50–4,52 (1H), 4,61–4,63 (1H), 7,63–7,64 (1H), 7,89–7,90 (1H), 7,94–7,97 (3H), 7,97–8,00 (2H)

20

Fremstilling 19

Metyl 3-cyano-5-fluorbenzoat

- 25 Til en løsning av 3-cyano-5-fluorbenzosyre (1,0 g, 6,1 mmol) i diklormetan (5 ml) og metanol (0,5 ml), ved 0 °C, ble det dråpevis satt til (trimetylsilyl)diazometan (2M i heksan, 3,6 ml, 7,3 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur, under nitrogen, i 18 h og deretter konsentrert *in vacuo* for å gi tittelforbindelsen (1,1 g).
- 30 ¹H-NMR (CDCl₃): 3,98–4,00 (3H), 7,56–7,58 (1 H), 7,97–7,99 (1 H), 8,15–8,17 (1H)

Fremstilling 20

N-(1-cyano-2-hydroksy-1-metyletyl)-4-(pentanuorotio)benzamid (først-eluerende enantiomer)

- 5 Forbindelsen ifølge fremstilling 9 (12,1 g, 36,8 mmol) ble løst i etanol (4,5 ml) i batcher på 605 mg, og enantiomerene ble separert ved automatisert preparativ væskekromatografi (Gilson-system, 500 x 50 mm ID Kiralcel AD-H, 5 µm-kolonne, 50 ml/min) ved anvendelse av metanol : etanol : heksan [10:10:80] som den mobile fasen. Fraksjonene inneholdende den første eluerende enantiomeren ble kombinert og konsentrert for å gi tittelforbindelsen (5,9 g).
- 10 Retensjonstid = 7,55 min 250 x 4,6 mm Kiralpak AD-H, 5 µm-kolonne, metanol : etanol : heksan [10:10:80], 1 ml/min
- Eksperimentelt MH^+ 331,0; forventet 331,1

Fremstilling 21

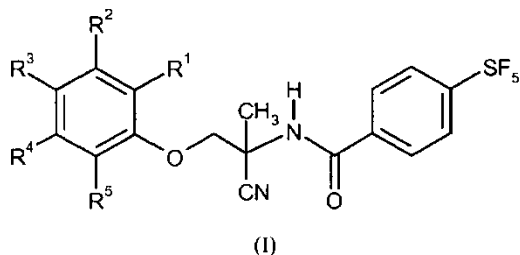
15

N-(1-cyano-2-hydroksy-1-metyletyl)-4-(pentafluortio)benzamid (andre eluerende enantiomer)

- 20 Forbindelsen ifølge fremstilling 9 (12,1 g, 36,8 mmol) ble løst i etanol (4,5 ml) i batcher på 605 mg, og enantiomerene ble separert ved automatisert preparativ væskekromatografi (Gilson-system, 500 x 50 mm ID Kiralcel AD-H, 5 µm-kolonne, 50 ml/min) ved anvendelse av metanol : etanol : heksan [10:10:80] som den mobile fasen. Fraksjonene inneholdende den andre eluerende enantiomeren ble kombinert og konsentrert for å gi tittelforbindelsen (5,7 g).
- 25 Retensjonstid = 10,40 min 250 x 4,6 mm Kiralpak AD-H, 5 µm-kolonne, metanol : etanol : heksan [10:10:80], 1 ml/min
- Eksperimentelt MH^+ 331,0; forventet 331,1

Patentkrav

1. Forbindelse med formelen



5 eller et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelsen, hvori:

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 og R^5 hver er uavhengig valgt fra H, halo, CN, CF_3 og $CONH_2$.

2. Forbindelse ifølge krav 1 hvori R^1 , R^2 , R^3 , R^4 og R^5 hver er uavhengig valgt fra H, F, Cl, Br, CN og CF_3 .

10

3. Forbindelse ifølge krav 1 eller krav 2 hvori minst en av R^1 , R^2 , R^3 , R^4 og R^5 er CN og minst to av R^1 , R^2 , R^3 , R^4 og R^5 er H.

4. Forbindelse ifølge et hvilket som helst foregående krav hvori R^1 og R^4 er H, en av R^2 og R^3 er H og den andre er CN, og R^5 er valgt fra F, Cl, Br og CF_3 .

15

5. Forbindelse ifølge krav 1 valgt fra:

N-{1-cyano-2-[4-cyano-2-fluor-6-(trifluormetyl)fenoksy]-1-metyletyl}-4-(pentafluortio)benzamid;

20

N-[2-(2-klor-4-cyanofenoksy)-1-cyano-1-metyletyl]-4-(pentafluortio)-benzamid;

N-[2-(3-klor-4-cyanofenoksy)-1-cyano-1-metyletyl]-4-(pentafluortio)-benzamid;

N-[1-cyano-2-(3,5-dicyanofenoksy)-1-metyletyl]-4-(pentafluortio)-benzamid;

N-[2-(2-brom-4-cyanofenoksy)-1-cyano-1-metyletyl]-4-(pentafluortio)-benzamid;

25

N-[2-(2-klor-4-fluorfenoksy)-1-cyano-1-metyletyl]-4-(pentafluortio)-benzamid;

N-[2-(3-klor-4-fluorfenoksy)-1-cyano-1-metyletyl]-4-(pentafluortio)-benzamid;

N-[2-(3-klor-5-cyanofenoksy)-1-cyano-1-metyletyl]-4-(pentafluortio)-benzamid;

N-[2-(4-klor-2-cyanofenoksy)-1-cyano-1-metyletyl]-4-(pentafluortio)-benzamid;

- N*-[1-cyano-2-(4-jodfenoksy)-1-metyletyl]-4-(pentafluortio)benzamid;
N-[2-(5-klor-2-cyanofenoksy)-1-cyano-1-metyletyl]-4-(pentafluortio)-benzamid;
N-[1-cyano-2-(2-cyano-4-fluorfenoksy)-1-metyletyl]-4-(pentafluortio)-benzamid;
5 *N*-[1-cyano-2-(3-cyano-4-fluorfenoksy)-1-metyletyl]-4-(pentafluortio)-benzamid;
N-[2-(4-klor-2-fluorfenoksy)-1-cyano-1-metyletyl]-4-(pentafluortio)-benzamid;
N-[2-(2-brom-5-cyanofenoksy)-1-cyano-1-metyletyl]-4-(pentafluortio)-benzamid;
10 *N*-[2-(3-brom-5-cyanofenoksy)-1-cyano-1-metyletyl]-4-(pentafluortio)-benzamid;
N-[2-(2-brom-3-cyanofenoksy)-1-cyano-1-metyletyl]-4-(pentafluortio)-benzamid;
15 4-(2-cyano-2-{[4-(pentafluortio)benzoyl]amino}propoksy)-3-(trifluormetyl)-benzamid;
N-[1-cyano-2-(3-cyano-5-fluorfenoksy)-1-metyletyl]-4-(pentafluortio)-benzamid;
N-[1-cyano-2-(3-cyanofenoksy)-1-metyletyl]-4-(pentafluortio)benzamid;
N-[1-cyano-2-(4-cyano-2,6-difluorfenoksy)-1-metyletyl]-4-(pentafluortio)-benzamid,
20 *N*-{1-cyano-2-[5-cyano-2-(trifluormetyl)fenoksy]-1-metyletyl}-4-(pentafluortio)benzamid;
N-[2-(2-klor-5-cyanofenoksy)-1-cyano-1-metyletyl]-4-(pentafluortio)-benzamid;
og
25 *N*-{1-cyano-2-[4-cyano-2-(trifluormetyl)fenoksy]-1-metyletyl}-4-(pentafluortio)benzamid eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

6. Forbindelse ifølge krav 1 valgt fra:

- 30 *N*-{1-cyano-2-[5-cyano-2-(trifluormetyl)fenoksy]-1-metyletyl}-4-pentafluortiobenzamid,
N-{(1*S*)-1-cyano-2-[5-cyano-2-(trifluormetyl)fenoksy]-1-metyletyl}-4-pentafluortiobenzamid,

N-[2-(2-klor-5-cyanofenoksy)-1-cyano-1-metyletyl]-4-pentafluortiobenzamid,

N-[2-(2-klor-5-cyanofenoksy)-(1*S*)-1-cyano-1-metyletyl]-4-pentafluortiobenzamid,

5 *N*-{1-cyano-2-[4-cyano-2-(trifluormetyl)fenoksy]-1-metyletyl}-4-pentafluortiobenzamid,

N-{(1*S*)1-cyano-2-[5-cyano-2-(trifluormetyl)fenoksy]-1-metyletyl}4-pentafluortiobenzamid,

N-{2-[2-klor-5-cyano-3-(trifluormetyl)fenoksy]-1-cyano-1-metyletyl}-4-pentafluortiobenzamid,

10 *N*-{2-[2-klor-5-cyano-3-(trifluormetyl)fenoksy]-(1*S*)-1-cyano-1-metyletyl}-4-pentafluortiobenzamid,

N-[2-(2-klor-4,5-dicyanofenoksy)-1-cyano-1-metyletyl]-4-pentafluortiobenzamid, og

15 *N*-[2-(2-klor-4,5-dicyanofenoksy)-(1*S*)1-cyano-1-metyletyl]-4-pentafluortiobenzamid,

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

20 **7.** Farmasøytisk sammensetning omfattende en forbindelse med formelen (I) ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, og en farmasøytisk akseptabel bærer.

8. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 7, hvilken videre inkluderer et andre terapeutisk middel.

25 **9.** Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 8, hvori det andre terapeutiske middelet er valgt fra ivermektin, avermektin, abamektin, emamektin, eprinomektin, doramektin, selamektin, moksidektin, nemadektin, milbemycinoksim, albendazol, kambendazol, fenbendazol, flubendazol, mebendazol, oksfendazol, oksibendazol, parbendazol, tetramisol, levamisol, 30 pyrantelpamoat, oksantel, morantel, klosantel, triklabendazol, klorsulon, rafoksanid, niklosamid, prazikvantel, epsiprantel, 2-desoksoparaherkvamid, fipronil, pyriprol, pyrafluprol, lufenuron, spiromesifen, tebufenozid, spinosad, spinetoram, imidakloprid, dinotefuran, metaflumizon, flubendiamid, 35 klorantraniliprol, indoksakarb, pyridalyl, pyrimidifen og pyrifluquinazon.

10. Forbindelse med formelen (I), eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, til anvendelse som legemiddel.

5 **11.** Forbindelse med formelen (I), eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6 eller en farmasøytisk sammensetning derav, ifølge et hvilket som helst av kravene 7 til 9, til anvendelse i behandlingen av en parasittisk infestasjon hos et vertsdyr.

10 **12.** Forbindelsen eller sammensetningen ifølge krav 11, hvori vertsdyret er et ikke-humant dyr.

15 **13.** Forbindelsen eller sammensetningen ifølge krav 11, hvori parasitten er en rundorm.