



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2207775 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.

C07D 401/12 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2012.07.09
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2012.03.21
(86)	Europeisk søknadsnr	08848438.1
(86)	Europeisk innleveringsdag	2008.11.03
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2010.07.21
(30)	Prioritet	2007.11.05 US 985456 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
(60)	Utskilt fra	11188373.2
(73)	Innehaver	Novartis AG, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Sveits
(72)	Oppfinner	MOGI, Muneto, 70 Hope Avenue, 603, Waltham MA 02453, USA YAMADA, Ken, 4 Emerson Place, 711, Boston MA 02114, USA YASOSHIMA, Kayo, 285 Third street, 415, Cambridge MA 02142, USA KAWANAMI, Toshio, One Emerson Place 16L, Boston MA 02114, USA UMEMURA, Ichiro, Park Hill Azuma 1-401 3-19-1 Azuma Tsukuba-shi, Ibaraki 305-0031, Japan IWAKI, Yuki, 1691 Cambridge Street, 24, Cambridge MA 02138, USA QIN, Hongbo, 1049-7 Nakanojo Sakakimachi, Hanishinagun Nagano 389-0602, Japan IMASE, Hidetomo, 30 Cambridge Park Dr. 4137, Cambridge MA 02140, USA
(74)	Fullmektig	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

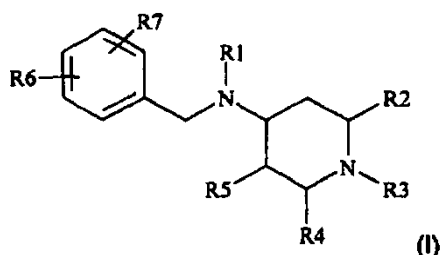
(54)	Benevnelse	4-benzylsmino-1-karboksyacyl-piperidinderivater som cetp-hemmer for behandling av sykdommer slik som hyperlipidemi eller arteriosklerose
(56)	Anførte publikasjoner	WO-A-2005/033082 B1, WO-A-2005/095409 B1, WO-A-2006/033002 B1, WO-A-2008/009435 B1

Tittel: 4-BENZYLAMINO-1-KARBOKSYACYL-PIPERIDINDERIVATER SOM CETP-HEMMERE FOR BEHANDLING AV SYKDOMMER SLIK SOM HYPERLIPIDEMI ELLER ARTERIOSKLEROSE

Beskrivelse

Forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelse har verdifulle farmakologiske egenskaper og er nyttige som inhibitorer for kolesterylesteroverføringsprotein (CETP). Bakgrunnsteknikk som er nyttig for å forstå den foreliggende oppfinnelse, omfatter WO 2005/095409 som beskriver tetrahydrokinolinderivater med inhibitorisk aktivitet overfor kolesterylesteroverføringsprotein, WO 2006/033002 som beskriver 4-amino-substituert-2-substituert-1,2,3,4-tetrahydrokinolinforbindelser, WO 2005/033082 som beskriver forbindelser som skyldes tilførsel av torcetrapib til et pattedyr, og WO 2008/009435 som beskriver amino-piperidinderivater som inhibitorer for kolesterylesteroverføringsprotein.

Den foreliggende oppfinnelse angår hittil ukjente forbindelser med formel (I):



hvor

R1 er (C1-C7)alkyl-O-C(O)-, eller 5- eller 6-leddet heteroaryl med 1, 2 eller 3 heteroatomer valgt fra N, O eller S, hvor nevnte heteroaryl eventuelt er substituert med én til tre substituenten valgt fra halogen, di(C1-C4)alkylamino, (C1-C7)alkoksy, eller 5- eller 6-leddet heterosyklyl med 1, 2 eller 3 heteroatomer valgt fra N, O eller S, hvor nevnte heterosyklyl videre eventuelt er substituert med én til tre substituenten valgt fra (C1-C4)alkyl, (C1-C7)alkanoyl eller hydrok-

sy,

R2 er (C1-C7)alkyl,

R3 er HO(O)C-R9-O-C(O)-,

R4 er (C1-C7)alkyl eller fenyl(C1-C4)alkyl, hvor nevnte fenyl eventuelt er substituert med én til tre substituenten valgt fra (C1-C4)alkyl eller halogen,

R5 er hydrogen,

R6 og R7 uavhengig er halogen, (C1-C7)alkyl eller (C1-C7)alkoksy, hvor nevnte alkyl er substituert med én til tre halogener, og

R9 er (C1-C4)alkyl, (C3-C6)sykloalkyl, (C1-C4)alkyl-(C3-C6)sykloalkyl eller (C3-C6)sykloalkyl-(C1-C4)alkyl, eller

5 et farmasøytisk akseptabelt salt derav, eller en optisk isomer derav, eller en blanding av optiske isomerer.

Omfattende farmakologiske undersøkelser har vist at forbindelsene I og deres farmasøytisk akseptable salter for eksempel har nevneverdig selektivitet ved

10 inhibisjon av CETP (kolesterylesteroverføringsprotein). CETP er involvert i metabolismen til ethvert lipoprotein hos levende organismer og spiller en stor rolle i det omvendte kolesterolooverføringssystemet. CETP har nemlig tiltrukket seg oppmerksomhet som en mekanisme for forebygging av akkumulering av kolesterol i perifere celler og forebygging av arteriosklerose. Med hensyn til HDL, som

15 spiller en viktig rolle i dette omvendte kolesterolooverføringssystemet, har en rekke epidemiologiske undersøkelser faktisk vist at en reduksjon i CE (kolesterylester) i HDL i blod er én av risikofaktorene for koronararteriesykdommer. Det er også brakt på det rene at CETP-aktiviteten varierer avhengig av dyreartene, hvor arteriosklerose på grunn av kolesterolmengde knapt induseres hos dyr med lave-

20 re aktivitet, og induseres omvendt enkelt hos dyr med høyere aktivitet, og at hyper-HDL-emi og hypo-LDL-emi (LDL, low density lipoprotein) induseres i tilfelle av CETP-mangel, hvilket således gjorde utvikling av arteriosklerose vanskelig, hvilket i sin tur førte til prekognisjon av betydningen av HDL i blod samt betydningen av CETP som medierer overføring av CE i HDL til LDL i blod. Mens det er

25 gjort mange forsøk de senere årene på å utvikle et legemiddel som inhiberer slik CEPT-aktivitet, er det ennå ikke utviklet en forbindelse med en tilfredsstillende aktivitet.

For å tolke denne patentteksten vil følgende definisjoner gjelde, og hvis det er

30 relevant, vil betegnelser som anvendes i entall, også omfatte flertall og omvendt.

Med "alkyl" menes som anvendt heri en fullt mettet forgrenet eller uforgrenet hydrokarbonenhet. Alkylet omfatter 1 til 7 karbonatomer eller 1 til 4 karbonato-

35 mer. Representative eksempler på alkyl omfatter blant annet metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, sek-butyl, iso-butyl, tert-butyl, n-pentyl, isopentyl,

neopentyl, n-heksyl, 3-metylheksyl, 2,2-dimetylpentyl, 2,3-dimetylpentyl og n-heptyl.

5 Med "alkoksy" menes som anvendt heri alkyl-O-, hvor alkyl er definert heri ovenfor. Representative eksempler på alkoksy omfatter blant annet metoksy, etoksy, propoksy, 2-propoksy, butoksy, tert-butoksy, pentyloksy, heksyloksy, syklopropyloksy-, sykloheksyloksy- og lignende. Alkoksygrupper har fortrinnsvis cirka 1–7, mer foretrukket cirka 1–4 karboner.

10 Med "alkanoyl" menes som anvendt heri alkyl-C(O)--, hvor alkyl er definert heri.

15 Med "heterosyklyl" eller "heterosyklo" menes som anvendt heri en eventuelt substituert, fullt mettet eller umettet, aromatisk eller ikke-aromatisk syklisk gruppe, som har minst ett heteroatom i minst én karbonatomholdig ring. Hver ring i den heterosykliske gruppen inneholdende et heteroatom kan ha 1, 2 eller 3 heteroatomer valgt fra nitrogenatomer, oksygenatomer og svovelatomer, hvor nitrogen-og svovelheteroatomene også eventuelt kan oksideres. Den heterosykliske gruppen kan bindes ved et heteroatom eller et karbonatom.

20 Eksempler på monosykliske heterosykliske grupper omfatter pyrrolidinyl, pyrrolyl, pyrazolyl, oksetanyl, pyrazolinyl, imidazolyl, imidazolinyl, imidazolidinyl, triazolyl, oksazolyl, oksazolidinyl, isoksazolinyl, isoksazolyl, tiazolyl, tiadiazolyl, tiazolidinyl, isotiazolyl, isotiazolidinyl, furyl, tetrahydrofuryl, tienyl, oksadiazolyl, piperidinyl, piperazinyl, 2-oksopiperazinyl, 2-oksopiperidinyl, 2-oksopyrrotodinyl, 25 2-oksoazepinyl, azepinyl, piperazinyl, piperidinyl, 4-piperidonyl, pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, tetrahydropyranyl, morfotinyl, tiamorfolinyl, tiamorfolinylsulfoksid, tiamorfolinylsulfon, 1,3-dioksolan og tetrahydro-1,1-dioksotienyl, 1,1,4-triokso-1,2,5-tiadiazolidin-2-yl og lignende.

30 Når heterosyklyl er aromatisk, betegnes denne enheten "heteroaryl".

Typiske heteroarylgrupper omfatter 2- eller 3-tienyl, 2- eller 3-furyl, 2- eller 3-pyrrolyl, 2-, 4- eller 5-imidazolyl, 3-, 4- eller 5-pyrazolyl, 2-, 4- eller 5-tiazolyl, 3-, 4- eller 5-isotiazolyl, 2-, 4- eller 5-oksazolyl, 3-, 4- eller 5-isoksazolyl, 3- eller 5-1,2,4-triazolyl, 4- eller 5-1,2, 3-triazolyl, tetrazolyl, 2-, 3- eller 4-pyridyl, 35

3- eller 4-pyridazinyll, 3-, 4- eller 5-pyrazinyll, 2-pyrazinyll, 2-, 4- eller 5-pyrimidinyl.

Med "halogen" eller "halo" menes som anvendt heri fluor, klor, brom og jod.

5

Med "dialkylamino" menes som anvendt heri en aminogruppe som er disubstituert med alkyl, hvorved alkylet kan være likt eller forskjellig, som definert heri. Dialkylaminoet kan fortrinnsvis ha samme alkylsubstituent. Ikkebegrensede eksempler på dialkylamino omfatter dimetylamino, dietylamino og diisopropylamino.

10

Med "isomerer" menes som anvendt heri forskjellige forbindelser som har samme molekylformel. Med "en optisk isomer" menes også som anvendt heri hvilke som helst av de forskjellige stereoisomeriske konfigurasjonene som kan eksistere for en bestemt forbindelse ifølge den foreliggende oppfinnelse og omfatte geometriske isomerer. Det er underforstått at en substituent kan bindes ved et kiralt senter i et karbonatom. Oppfinnelsen omfatter derfor enantiomerer, diastereomerer eller racemater av forbindelsen. "Enantiomerer" er et par stereoisomerer som er ulike speilbilder av hverandre. En 1 : 1-blanding av et par enantiomerer er en "racemisk" blanding. Betegnelsen anvendes eventuelt om en racemisk blanding. "Diastereoisomerer" er stereoisomerer som har minst to asymmetriske atomer, men som ikke er speilbilder av hverandre. Den absolutte stereokjemien er spesifisert ifølge Cahn-Ingold-Prelog R-S-systemet. Når en forbindelse er en ren enantiomer, kan stereokjemien ved hvert kiralt karbon spesifiseres ved enten R eller S. Oppløste forbindelser hvis absolutte konfigurasjon er ukjent, kan angis med (+) eller (-) avhengig av den retning (dekstro- eller levorotatorisk) som de roterer planpolarisert lys i ved natrium D-linjens bølgelengde. Visse av de heri beskrevne forbindelsene inneholder ett eller flere asymmetriske sentre og kan således gi opphav til enantiomerer, diastereomerer og andre stereoisomeriske former som i sammenheng med absolutt stereokjemi kan defineres som (R)- eller (S)-. Den foreliggende oppfinnelse skal omfatte alle slike mulige isomerer, herunder racemiske blandinger, eventuelt rene former og mellomblandinger. Optisk aktive (R)- og (S)-isomerer kan fremstilles ved hjelp av kirale syntoner eller kirale reagenser, eller oppløses ved hjelp av klassiske teknikker. Hvis forbindelsen inneholder en dobbeltbinding, kan substituenten være E- eller Z-konfigurasjon. Hvis forbindelsen inneholder et disubstituert sykloalkyl, kan

15

20

25

30

35

sykloalkylsubstituenten ha en cis- eller trans-konfigurasjon. Alle tautomere former anses også som omfattet.

5 Med "farmasøytisk akseptable salter" menes som anvendt heri salter som beholder den biologiske effekten og de biologiske egenskapene til forbindelsene ifølge denne oppfinnelse, og som ikke er biologisk eller på annen måte uønsket. Ikke-begrensende eksempler på saltene omfatter ikke-toksiske, uorganiske og organiske base- eller syreaddisjonssalter av forbindelser ifølge den foreliggende oppfinnelse. I mange tilfeller er forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelse i stand til å danne syre- og/eller basesalter under nærvær av amino- og/eller karboksylgrupper eller lignende grupper. Farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter kan dannes med uorganiske syrer og organiske syrer. Uorganiske syrer hvorav salter kan avledes, omfatter for eksempel hydrokloridsyre, hydrobromsyre, svovelsyre, salpetersyre, fosforsyre og lignende. Organiske syrer hvorav salter 15 kan avledes, omfatter for eksempel eddiksyre, propionsyre, glykolsyre, pyrodruesyre, oksalsyre, maleinsyre, malonsyre, ravsyre, fumarsyre, vinsyre, sitronsyre, benzoinisyre, kanelsyre, mandelsyre, metansvovelsyre, etansvovelsyre, p-toluensvovelsyre, salisylsyre og lignende. Farmasøytisk akseptable baseaddisjonssalter kan dannes med uorganiske og organiske baser. Uorganiske baser hvorav salter kan avledes, omfatter for eksempel natrium, kalium, litium, ammonium, kalsium, magnesium, jern, sink, kobber, mangan, aluminium og lignende; særlig foretrukne er ammonium-, kalium-, natrium-, kalsium- og magnesiumsalter. Organiske baser hvorav salter kan avledes, omfatter for eksempel primær-, sekundær- og tertiæraminer, substituerte aminer omfattende naturlig 25 forekommende substituerte aminer, sykliske aminer, basiske ionebytteharpikser og lignende, spesifikt slik som isopropylamin, trimetylamin, dietylamin, trietylamin, tripropylamin og etanolamin. De farmasøytisk akseptable saltene ifølge den foreliggende oppfinnelse kan syntetiseres fra en morforbindelse, en basisk eller sur enhet, ved klassiske kjemiske fremgangsmåter. Slike salter kan alminneligvis fremstilles ved omsetning av frie syreformer av disse forbindelsene med en støkiometrisk mengde av den egnede basen (slik som Na-, Ca-, Mg- eller K-hydroksid, karbonat, bikarbonat eller lignende), eller ved omsetning av frie baseformer av disse forbindelsene med en støkiometrisk mengde av det egnede ari- 30 det. Slike reaksjoner gjennomføres typisk i vann eller i et organisk løsemiddel, eller i en blanding av de to. Ikke-vandige medier slik som eter, etylacetat, etanol, isopropanol eller acetonitril er alminneligvis foretrukket om mulig. Forteg-

nelser over ytterligere egnede salter kan finnes, f.eks. i Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985), hvortil det henvises, og som opptas heri.

5 Med "farmasøytisk akseptabelt bærestoff" menes som anvendt heri alle løsemid-
ler, dispergeringsmidler, overtrekk, surfaktanter, antioksidanter, konserverings-
midler (f.eks. antibakterielle stoffer, antifungale stoffer), isotoniske stoffer, ab-
sorpsjonsforsinkelsesstoffer, salter, konserveringsmidler, legemidler, legemiddel-
stabilisatorer, bindestoffer, hjelpestoffer, sprengmidler, smøremidler, søt-
10 ningsmidler, smakstilsetningsstoffer, fargestoffer, slik som materialer og kombi-
nasjoner derav, som ville være kjent for en alminnelig fagperson (se for eksem-
pel Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company,
1990. s. 1289–1329, hvortil det henvises, og som opptas heri). Unntatt så lenge
ethvert klassisk bærestoff er uforenlig med virkestoffet, er dets anvendelse i de
15 terapeutiske eller farmasøytiske sammensetningene tiltenkt.

Med "terapeutisk virkningsfull mengde" av en forbindelse ifølge den foreliggende
oppfinnelse menes en mengde av forbindelsen ifølge den foreliggende oppfinnel-
se som vil fremkalle den biologiske eller medisinske respons hos en pasient, eller
20 forbedre symptomer, bremse eller forsinke sykdomsprogresjonen, eller forebyg-
ge en sykdom osv. I en foretrukket utførelsesform menes med "virkningsfull
mengde" den mengde som inhiberer eller reduserer CETP-ekspresjon eller -
aktivitet.

25 Med "pasient" menes som anvendt heri et dyr. Dyret er fortrinnsvis et pattedyr.
Med pasient menes også for eksempel primater (f.eks. mennesker), kyr, sauer,
geiter, hester, hunder, katter, kaniner, rotter, mus, fisk, fugler og lignende. I en
foretrukket utførelsesform er pasienten et menneske.

30 Med "en forstyrrelse" eller "en sykdom" menes som anvendt heri enhver
funksjonell forstyrrelse eller abnormalitet, en morbid fysisk eller psykisk tilstand.
Se Dorland's Illustrated Medical Dictionary, (W.B. Saunders Co. 27th ed. 1988).

Med "inhibering" eller "inhibere" menes som anvendt heri reduksjon eller sup-
35 presjon av en bestemt tilstand, et bestemt symptom eller en bestemt forstyr-
relse eller en bestemt sykdom, eller en vesentlig reduksjon i utgangsaktiviteten

av en biologisk aktivitet eller prosess. Tilstanden eller symptomet eller forstyrrelsen eller sykdommen medieres fortrinnsvis av CETP-aktivitet eller er responsiv overfor CETP-inhibering.

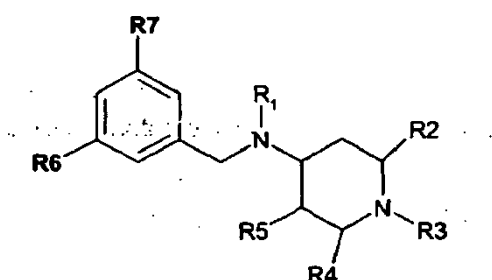
- 5 Med "behandle" eller "behandling" av en sykdom eller forstyrrelse menes som anvendt heri i en utførelsesform forbedring av sykdommen eller forstyrrelsen (dvs. stopp eller reduksjon av utviklingen av sykdommen eller minst ett av de kliniske symptomene derav). I en annen utførelsesform menes med "behandle" eller "behandling" forbedring av minst én fysisk parameter, hvilken pasienten 10 kanskje ikke merker. I enda en annen utførelsesform menes med "behandle" eller "behandling" modulering av sykdommen eller forstyrrelsen, enten fysisk (f.eks. stabilisering av et merkbart symptom), fysiologisk (f.eks. stabilisering av en fysisk parameter) eller begge. I enda en annen utførelsesform menes med "behandle" eller "behandling" forebygging eller forsinkelse av forekomst eller 15 utvikling eller progresjon av sykdommen eller forstyrrelsen.

- Følgende foretrukne utførelsesformer for enhetene og symbolene i formel I kan benyttes uavhengig av hverandre for å erstatte mer generelle definisjoner og således spesielt definere foretrukne utførelsesformer for oppfinnelsen, hvor de 20 øvrige definisjonene kan holdes brede som definert i utførelsesformer for oppfinnelsene definert ovenfor.

Foretrukne definisjoner for R6 og R7

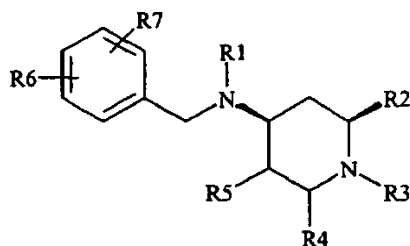
- 25 I en foretrukket utførelsesform er både R6 og R7 det samme og er som definert heri, mest foretrukket trifluormetyl.

Posisjonene til R6 og R7 på fenylingen er fortrinnsvis som følger:

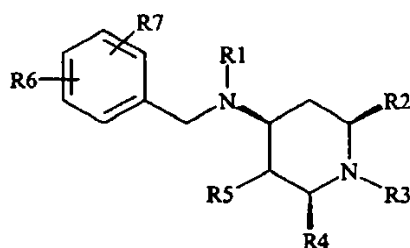


Et hvilket som helst asymmetrisk karbonatom på forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelse kan være til stede i (R)-, (S)- eller (R,S)-konfigurasjonen, fortrinnsvis i (R)- eller (S)-konfigurasjonen. Substituenten ved atomer med umettede bindinger kan om mulig være til stede i cis- (Z)- eller trans- (E)-form. Forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelse kan derfor være i form av én av de mulige isomerene eller blandingene derav, f.eks. som i det vesentlige rene geometriske (cis eller trans) isomerer, diastereomerer, optiske isomerer (antipoder), racemater eller blandinger derav.

Foretrukne isomerer av forbindelsen ifølge den foreliggende oppfinnelse kan være representert ved følgende formel:



særlig



Hvilke som helst resulterende blandinger av isomerer kan separeres på grunnlag av de fysikokjemiske forskjellene mellom konstituentene til de rene geometriske eller optiske isomerene, diastereomerene eller racematene, f.eks. ved kromatografi og/eller fraksjonell krystallisering.

Hvilke som helst resulterende racemater av sluttprodukter eller mellomprodukter kan oppløses til de optiske antipodene ved kjente fremgangsmåter, f.eks. ved separasjon av de diastereomeriske saltene derav, oppnådd med en optisk aktiv

syre eller base, og frigjøring av den optisk aktive sure eller basiske forbindelsen. Imidazolylenheten kan således særlig benyttes til å oppløse forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelse til deres optiske antipoder, f.eks. ved fraksjonell krystallisering av et salt dannet med en optisk aktiv syre, f.eks. vinsyre, dibenzoylvinsyre, diacetylvinsyre, di-O,O'-p-toluoylvinsyre, mandelsyre, eplesyre eller kamfer-10-svovelsyre. Racemiske produkter kan også oppløses ved kiral kromatografi, f.eks. høytrykksvæskeskromatografi (HPLC) ved hjelp av et kiralt absorpsjonsstoff.

5

10 Forbindelser ifølge den foreliggende oppfinnelse oppnås til slutt enten i fri form, som et salt derav eller som prolegemiddelderivater derav.

15

Når en basisk gruppe er til stede i forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelse, kan forbindelsene omdannes til syreaddisjonssalter derav, særlig syreaddisjonssalter med strukturens imidazolylenhet, fortrinnsvis farmasøytisk akseptable salter derav. Disse dannes med uorganiske syrer eller organiske syrer. Egnede uorganiske syrer omfatter blant annet hydrokloridsyre, svovelsyre, en fosfor- eller hydrohalsyre. Egnede organiske syrer omfatter blant annet karboksylsyrer, slik som (C1-C4)alkankarboksylsyrer som for eksempel er usubstituert eller substituert med halogen, f.eks. eddiksyre, slik som mettede eller umettede dikarboksylsyrer, f.eks. oksal-, rav-, malein- eller fumarsyre, slik som hydroksykarboksylsyrer, f.eks. glykol-, melke-, eple-, vin- eller sitronsyre, slik som aminosyrer, f.eks. asparagin- eller glutaminsyre, organiske svovelsyrer, slik som (C1-C4)alkylsvovelsyrer, f.eks. metansvovelsyre, eller arylsvovelsyrer som er usubstituert eller substituert, f.eks. med halogen. Foretrukne er salter dannet med saltsyre, metansvovelsyre og maleinsyre.

20

25

30

Når en sur gruppe er til stede i forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelse, kan forbindelsene omdannes til salter med farmasøytisk akseptable baser. Slike salter omfatter alkalimetallsalter, slik som natrium-, litium- og kaliumsalter, alkalijordmetallsalter, slik som kalsium- og magnesiumsalter, ammoniumsalter med organiske baser, f.eks. trimetylaminsalter, dietylaminsalter, tris(hydroksymetyl)metylaminsalter, disykloheksylaminsalter og N-metyl-D-glukaminsalter, salter med aminosyrer slik som arginin, lysin og lignende. Salter kan dannes ved hjelp av klassiske fremgangsmåter, med fordel under nærvær av et eterealt eller alkoholisk løsemiddel, slik som et lavere alkanol. Fra løsnings-

35

ne av sistnevnte kan saltene utfelles med etere, f.eks. dietyleter. Disse saltene kan omdannes til de frie forbindelsene ved behandling med syrer. Disse eller andre salter kan også anvendes til rensing av de oppnådde forbindelsene.

- 5 Når både en basisk gruppe og en sur gruppe er til stede i samme molekyl, kan forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelse også danne interne salter.

Forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelse, herunder deres salter, kan videre også oppnås i form av deres hydrater, eller omfatter andre løsemidler
10 anvendt for deres krystallisering.

Forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelse har verdifulle farmakologiske egenskaper. Forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelse er nyttige som
15 inhibitorer for kolesterylesteroverføringsprotein (CETP). CETP er et 74KD-glykopeptid, det utskilles av leveren og spiller en viktig rolle i tilretteleggingen av overføring av lipider mellom de forskjellige lipoproteinene i plasma. Den primære funksjonen til CETP er å redistribuere kolesterylestere (CE) og triglycerider mellom lipoproteiner. Se Assmann, G et al., "HDL cholesterol and protective factors in atherosclerosis," Circulation, 109: 1118-1114 (2004). Fordi de fleste triglyse-
20 rider i plasma har sitt opphav i VLDL og de fleste CE dannes i HDL-partikler i reaksjonen katalysert av lecitin:kolesterolacyltransferase, resulterer CETP-aktivitet i en nettomasseoverføring av triglyserider fra VLDL til LDL og HDL og en nettomasseoverføring av CE fra HDL til VLDL og LDL. CETP reduserer således potensielt HDL-C-nivåene, øker nivåene av LDL-kolesteryl (LDL-C) og reduserer
25 HDL- og LDL-partikkelstørrelsen, og inhibering av CETP kan være en terapeutisk strategi for å øke HDL-kolesteryl (HDL-C), ha en gunstig virkning på lipoproteinprofilen og redusere risikoen for kardiovaskulære sykdommer. Forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelse som CETP-inhibitorer er følgelig nyttige for forsinkelse av progresjon og/eller behandling av en forstyrrelse eller sykdom
30 som er mediert av CETP eller responsiv overfor inhibering av CETP. Forstyrrelser, tilstander og sykdommer som kan behandles med forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelse, omfatter blant annet hyperlipidemi, arteriosklerose, aterosklerose, perifer karsykdom, dyslipidemi, hyperbetalipoproteinemi, hypoalfalipoproteinemi, hyperkolesterolemi, hypertriglyceridemi, familiær hyperkolesterolemi, kardiovaskulær forstyrrelse, koronarhjertesykdom, koronararteriesykdom, koronarkarsykdom, angina, iskemi, hjerteiskemi, trombose, hjerteinfarkt slik
35

som myokardinfarkt, slag, perifer karsykdom, reperfusjonsskade, restenose etter angioplastikk, hypertensjon, kongestiv hjertesvikt, diabetes slik som type II-diabetes mellitus, diabetiske karkomplikasjoner, fedme, infeksjon eller eg-gembryonering av skistosom, eller endotoksemi osv.

5

Den foreliggende oppfinnelse stiller i tillegg til rådighet:

- en forbindelse ifølge den foreliggende oppfinnelse som beskrevet ovenfor heri for anvendelse som legemiddel,
 - anvendelse av en forbindelse ifølge den foreliggende oppfinnelse som be-
- skrevet heri ovenfor for fremstilling av en farmasøytisk sammensetning for behandling av en forstyrrelse eller sykdom valgt fra hyperlipidemi, arteriosklerose, aterosklerose, perifer karsykdom, dyslipidemi, hyperbetalipoproteinemi, hypoalfalipoproteinemi, hyperkolesterolemi, hypertriglyceridemi, familiær hyperkolesterolemi, kardiovaskulær forstyrrelse, koronarhjertesykdom, koronararteriesykdom, koronarkarsykdom, angina, iskemi, hjerteiskemi, trombose, hjerteinfarkt slik som myokardinfarkt, slag, perifer karsykdom, reperfusjonsskade, restenose etter angioplastikk, hypertensjon, kongestiv hjertesvikt, diabetes slik som type II-diabetes mellitus, diabetiske karkomplikasjoner, fedme eller endotoksemi osv.

10

15

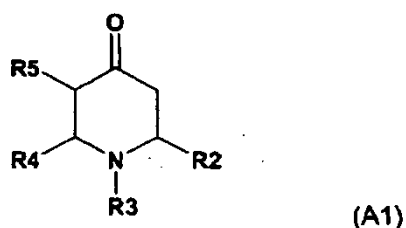
20

Forbindelsene med formel (I) kan fremstilles ved prosedyrene beskrevet i de neste avsnittene.

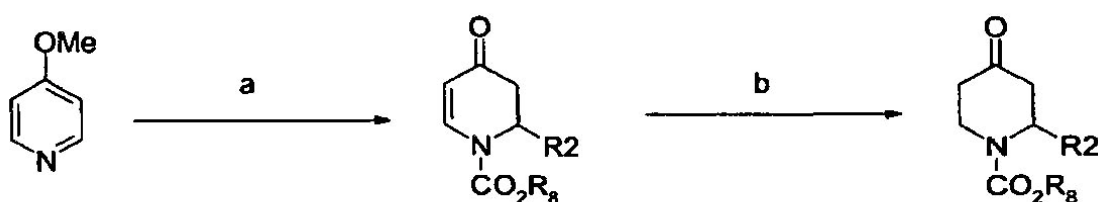
25

Forbindelsene med formel (I) kan alminneligvis fremstilles ifølge følgende generelle prosedyrer og skjemaer. I alle disse skjemaene har variantene R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7 og R8 den betydning som er angitt heri, med mindre de er definert på annen måte.

1. Generell prosedyre A: anvendelse av piperidinon A1



5 Rute A1 når R4 og R5 er hydrogen:

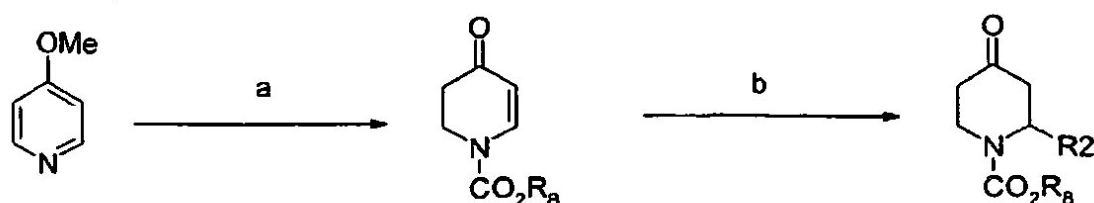


a-1: ClCO_2R_8 ; da R_2Mx , eller
a-2: ClCO_2Ph ; da R_2Mx ; da KOR_8 , eller
a-3: For $\text{R}_8 = \text{t-Bu}$, a-2 eller Boc_2O ; da R_2Mx

hvor R_8 er som definert heri for eksempel t-Bu, Bn, 2,2,2-trikloretyl, allyl, Mx er for eksempel MgBr, MgI, MgCl, Li, også kombinasjon med ZnCl_2 .

10 I trinn b) kan det benyttes standardbetingelser for 1,4-reduksjoner, slik som Mg, alkohol, CeCl_3 , NaBH_4 eller katalytisk hydrogenering.

Rute A11 når R4 og R5 er hydrogen:



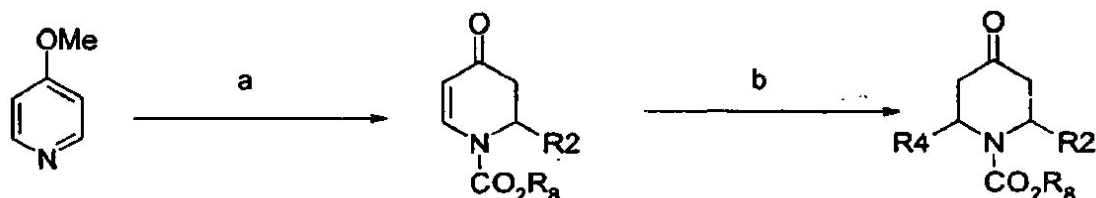
a-1: ClCO_2R_8 ; da hydridstoff, eller
a-2: ClCO_2Ph ; da hydridstoff; da KOR_8 , eller
a-3: For $\text{R}_8 = \text{t-Bu}$, a-2 eller Boc_2O ; da hydridstoff

15 hvor R_8 er som definert heri for eksempel t-Bu, Bn, 2,2,2-trikloretyl, allyl. Egne- de hydridstoffer som kan anvendes, er slik som $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, $\text{NaBH}(\text{CN})_3$, NaBH_4 eller LiBH_4 , $\text{K}(\text{O}i\text{Pr})\text{BH}$ $\text{NaB}[\text{CH}(\text{CH})\text{CH}]_3\text{H}$ eller $\text{NaAlH}(\text{OCHCHOCH})$.

13

I trinn b) benyttes standardbetingelser for 1,4-tilsetninger, slik som R_2MgX ($X =$ halo), CuI eller R_2Zn , kat. Cu -arter.

Rute AIII når R_5 er hydrogen:



a-1: $ClCO_2R_8$; da R_2Mx , eller
a-2: $ClCO_2Ph$; da R_2Mx ; da KOR_8 , eller
a-3: For $R_8 = t-Bu$, a-2 eller Boc_2O ; da R_2Mx

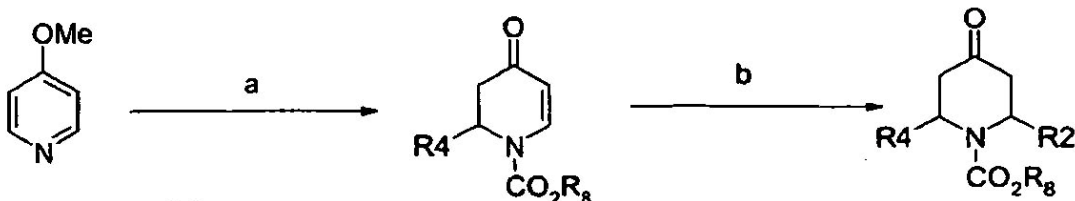
5

hvor R_8 er som definert heri for eksempel $t-Bu$, Bn , 2,2,2-trikloretyl, allyl, Mx er for eksempel $MgBr$, MgI , $MgCl$, Li , også kombinasjon med $ZnCl_2$.

I trinn b) benyttes standardbetingelser for 1,4-tilsetninger, slik som R_4MgX ($X =$ halo), CuI eller R_4Zn , kat. Cu -arter.

10

Rute AIV når R_5 er hydrogen:



a-1: $ClCO_2R_8$; da R_4Mx , eller
a-2: $ClCO_2Ph$; da R_4Mx ; da KOR_8 , eller
a-3: For $R_8 = t-Bu$, a-2 eller Boc_2O ; da R_4Mx

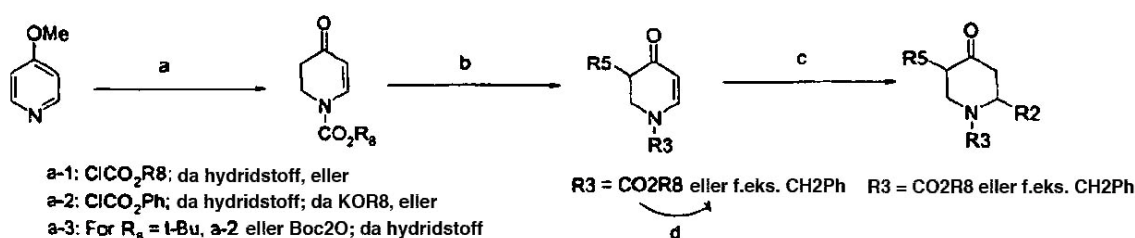
15

hvor R_8 er som definert heri for eksempel $t-Bu$, Bn , 2,2,2-trikloretyl, allyl, Mx er for eksempel $MgBr$, MgI , $MgCl$, Li , også kombinasjon med $ZnCl_2$.

I trinn b) benyttes standardbetingelser for 1,4-tilsetninger, slik som R_2MgX ($X =$ halo), CuI eller R_2Zn , kat. Cu -arter.

20

Rute AV når R_4 er hydrogen:



hvor R8 er som definert heri. Egnede hydridstoffer som kan anvendes, er slik som $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, $\text{NaBH}(\text{CN})_3$, NaBH_4 eller LiBH_4 , $\text{K}(\text{O}i\text{Pr})\text{BH}$ $\text{NaB}[\text{CH}(\text{CH})\text{CH}]_2\text{H}$ eller $\text{NaAlH}(\text{OCHCHOCH})$.

5

I trinn b) benyttes standardbetingelser for alkyleringer, slik som sterk base og et halid LDA, R_5X eller LHMDS eller KHMDS, R_5X (X = halogen eller OMs, OTs, OTf).

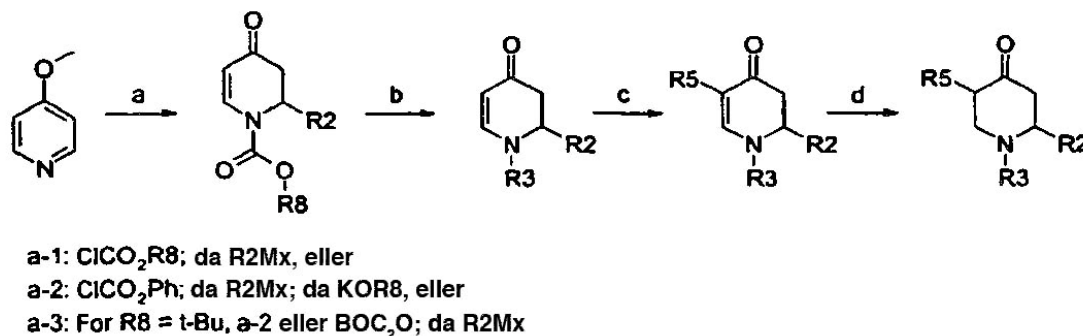
10

I trinn c) benyttes standardbetingelser for 1,4-tilsetninger, slik som R_2MgX (X = halo), Cul. eller R_2Zn , kat. Cu-arter.

Omdannelse av R3 kan foretas ved alminnelig manipulering av funksjonelle grupper som er velkjent i teknikken, eller som er spesifikt beskrevet heri.

15

Rute AVI når R4 er hydrogen:



hvor R8 og R3 er som definert heri; Mx er for eksempel MgBr , MgI , MgCl , Li, og så kombinasjon med ZnCl_2 .

20

I trinn b) kan omdannelsen av R3 foretas ved alminnelig manipulering av funksjonelle grupper som er velkjent i teknikken, eller som er spesifikt beskrevet heri:

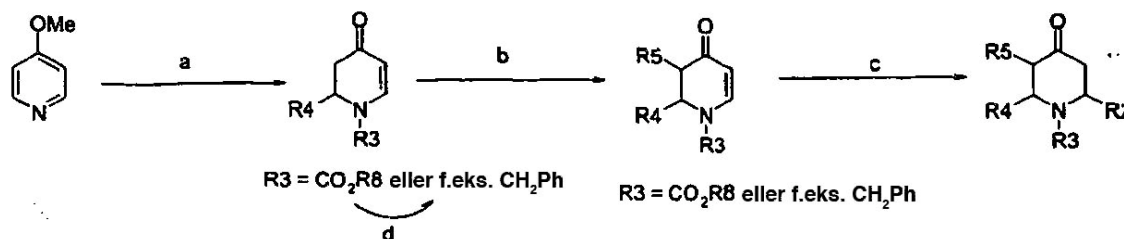
25

I trinn c) benyttes standardbetingelser for enaminalkyleringer, slik som R_5X (X = halogen eller OMs, OTs, OTf), varme eller 12 og anvendelsen av en base for å

danne et vinyljodid etterfulgt av krysskoblingsbetingelser slik som Suzuki, Stille, Negishi eller Kumada som beskrevet for eksempel i alminnelige tekstbøker.

I trinn d) kan det benyttes standardbetingelser for 1,4-reduksjoner, slik som Mg, alkohol, CeCl_3 , NaBH_4 , eller katalytisk hydrogenering.

Rute AVII:



hvor R_8 og R_3 er som definert heri; Mx er for eksempel MgBr , MgI , MgCl , Li , og så kombinasjon med ZnCl_2 .

I trinn b) benyttes standardbetingelser for alkyleringer, slik som sterk base og et halid, f.eks. LDA , R_4X eller LHMDS eller KHMDS , R_4X (X = halogen eller OMs , OTs , Of).

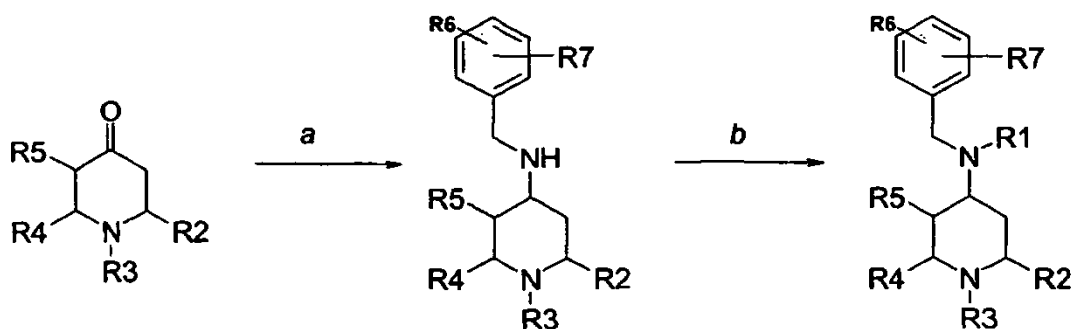
I trinn c) benyttes standardbetingelser for 1,4-tilsetninger, slik som R_5MgX (X = halo), CuI eller R_5Zn , kat. Cu -arter.

I trinn d) kan omdannelsen av R_3 foretas ved alminnelig manipulering av funksjonelle grupper som er velkjent i teknikken, eller som er spesifikt beskrevet heri.

Ved hjelp av en hvilken som helst av rute AI til AVII ovenfor kan piperidonet A1 omdannes til forbindelsen med formel (I) ved hjelp av rutene AVIII, AIX eller AX angitt nedenfor.

Rute AVIII:

16

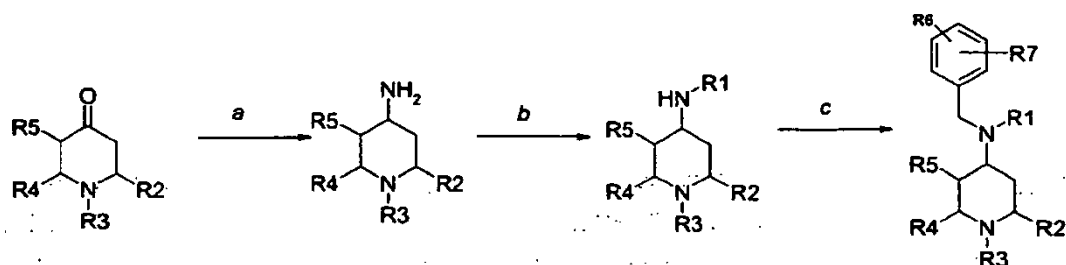


I trinn a) benyttes alminnelige fremgangsmåter for reduktiv aminering, slik som ArCH_2NH_2 , hydridreagens [f.eks. $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, $\text{NaBH}(\text{CN})_3$, NaBH_4 , LiBH_4 , BH_3 , pikolinboran, boran-pyridinkompleks] eller $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$, deretter hydridreagens slik som $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, $\text{NaBH}(\text{CN})_3$, NaBH_4 , LiBH_4 , boran, pikolinboran, boran-pyridinkompleks, LiAlH_4 , 9-BBN. Alpine borane®, $\text{LiB}(\text{s-Bu})_3\text{H}$, $\text{LiB}(\text{Sia})_3\text{H}$ eller imindannelse katalysert eller ukatalysert ved syre etterfulgt av reduksjon ved hydridstoffer (se ovenfor).

I trinn b) tilføres gruppe R1 ved alminnelig manipulering av funksjonelle grupper i aminet, slik som alkylering, karbamatdannelse, ureadannelse, $\text{S}_{\text{RN}}1$ -substitusjon, arylaminering og reduktiv aminering.

Gruppen R3 kan modifiseres i en egnet fase for at den ønskede definisjon som angitt i patentkravene er alminnelig nitrogenbeskyttelsesgruppekjemi som er velkjent i teknikken, eller som er beskrevet heri.

Rute AIX:



I trinn a) benyttes alminnelige fremgangsmåter for tilførsel av primæraminet, slik som anvendelse av:

5 en NH_3 -ekvivalent [f.eks. NH_3/EtOH , NH_4Cl , NH_4OH], et hydridreagens [f.eks. $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, $\text{NaBH}(\text{CN})_3$ eller en kombinasjon av $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ med hydridstoffer slik som NaBH_4]

i) enten samtidig behandling med eller trinnvis behandling via imindannelse med BnNH_2 , et hydridreagens (se ovenfor) eller ii) kat. hydrogenering

10 i) enten samtidig behandling med eller trinnvis behandling via imindannelse med PMBNH_2 , hydridreagens (se ovenfor), eller ii) CAN eller DDQ (oksidativ debenzylering) eller TFA

i) RONH_2 [oksimdannelse] ii) Na eller BH_3 eller kat. hydrogenering (f.eks. Ra-Ni, Pd-C, Pt-C) [reduksjon av oksim], hvorved R for eksempel er benzyl, p-metoksybenzyl eller allyl.

15 i) et hydridreagens [reduksjon til alkohol], ii) Mitsunobu-betingelse ved hjelp av PPh_3 , DEAD, N_3 -anion eller mesylering med MsCl og base, deretter N_3 -anion eller brominering med betingelser slik som NBS/PPh_3 , $\text{PBr}_3/\text{PPh}_3$, $\text{CBr}_4/\text{PPh}_3$, deretter N_3 -anion eller $\text{PBr}_3/\text{PPh}_3$, deretter N_3 -anion, iii) PR_3 eller kat. hydrogenering [reduksjon av azid], hvorved R for eksempel er etyl eller fenyl. I trinn b) og c) tilføres henholdsvis gruppe R1 eller benzyllringen ved alminnelig manipulering av funksjonelle grupper i aminet, slik som alkylering, karbamatdannelse, ureadannelse, SRN1 -substitusjon, arylaminering og reduktiv aminering for trinn b) og for-

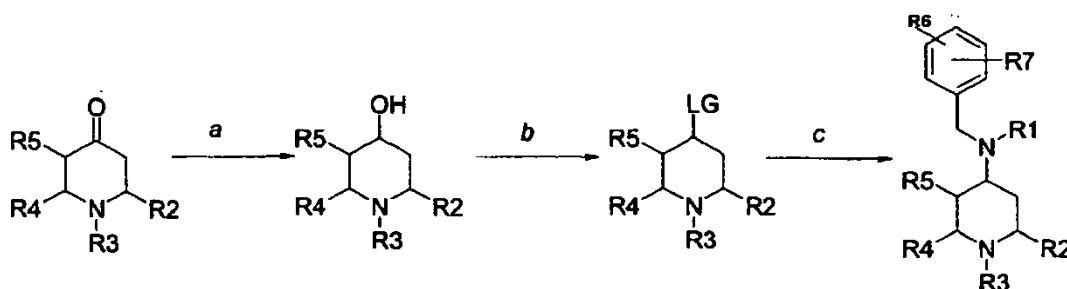
20 trinnvis alkylering og reduktiv aminering for trinn c).

25

Gruppen R3 kan modifiseres i en egnet fase for at den ønskede definisjon som angitt i patentkravene er alminnelig nitrogenbeskyttelsesgruppekjemi som er velkjent i teknikken, eller som er beskrevet heri.

30

Rute AX:



hvor LG er en fraspaltelig gruppe slik som et mesylat, tosylat, trifiat eller bromid.

I trinn a) benyttes alminnelige fremgangsmåter for å redusere karbonylgruppen, slik som anvendelse av et hydridstoff, f.eks. NaBH₄ eller K-selektrid.

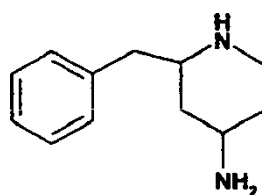
I trinn b) benyttes alminnelige fremgangsmåter for omdannelse av alkoholet til en fraspaltelig gruppe (LG, f.eks. et mesylat, tosylat eller bromid). Fremgangsmåtene omfatter anvendelse av MsCl/base eller TsCl/base eller SOCl₂ eller NBS/PPh₃ eller CBr₄/PPh₃ eller Tf₂O ved hjelp av betingelser som er velkjent i teknikken.

I trinn c) tilføres aminenhetene ved hjelp av alminnelig substitusjonskjemi, f.eks. ved benyttelse av sekundæraminet og en sterk base slik som NaH, KOt-Bu, LHMDs.

Gruppen R₃ kan modifiseres i en egnet fase for at den ønskede definisjon som angitt i patentkravene er alminnelig nitrogenbeskyttelsesgruppekjemi som er velkjent i teknikken, eller som er beskrevet heri.

2. Generell prosedyre B: anvendelse av Ritter-kjemi

Detaljer for fremstilling av benzyldsubstituert piperidin B1 kan finnes i Bioorganic & Medical Chemistry Letters, Vol. 6, No. 24, s. 3029–3034, 1996. Fremgangsmåtene beskrevet deri kan anvendes analogt og oppnå substituerte piperidiner.



B1

Dette piperidinet kan også omsettes ytterligere for å danne en forbindelse med formel (I) ved alkyleringsmetoder og manipulering av nitrogenbeskyttelsesgrupper som beskrevet ovenfor i prosedyre A.

5 **2. Generell prosedyre C: anvendelse av Dieckmann-kjemi**

Forbindelser med formel (I) kan fremstilles ved å følge den syntetiske ruten angitt i Journal of Medicinal Chemistry, 2001, Vol. 44, No. 6, s. 972–987 enten direkte eller analogt.

10 **2. Generell prosedyre D: anvendelse av Diels-Alder-kjemi**

Forbindelser med formel (I) kan fremstilles ved å følge de syntetiske rutene angitt i Tetrahedron Letters, 1999, Vol. 55, No. 6, s. 7601–7612 eller Org. Lett., Vol. 9, No.21, 2002 s. 3667–3670 enten direkte eller analogt og ved å omdanne det oppnådde piperidinonet ved fremgangsmåter angitt i for eksempel rute AVIII, AIX eller AX ovenfor.

Oppnådde blandinger av racemater og diastereomerer kan separeres til rene isomerer eller racemater på en kjent måte på grunnlag av de fysikokjemiske forskjellene i komponentene, f.eks. ved fraksjonell krystallisering eller ved kiral kromatografi eller HPLC-separasjon ved hjelp av kirale stasjonære faser. Oppnådde racemater kan videre oppløses til de optiske antipodene ved kjente fremgangsmåter, f.eks. ved rekrySTALLISERING fra et optisk aktivt løsemiddel, kromatografi på kirale absorpsjonsstoffer, ved hjelp av egnede mikroorganismer, ved spalting med spesifikke immobiliserte enzymer, via dannelse av inklusjonsforbindelser, f.eks. ved hjelp av kirale kroneeter, idet bare én enantiomer er kompleksert, eller ved omdannelse til diastereomere salter, f.eks. ved omsetning av et basisk sluttstoffracemat med en optisk aktiv syre, slik som en karboksylsyre, f.eks. vin- eller epleysyre, eller sulfonsyre, f.eks. kamfersvovelsyre, og separasjon av den således oppnådde diastereomerblandingen, f.eks. på grunnlag av dens varierende løselighet, til diastereomerer fra hvilke den ønskede enantiomeren kan frigjøres under virkning av egnede stoffer. Den mer aktive enantiomeren er med fordel isolert.

I utgangsforbindelser og mellomprodukter som er omdannet til forbindelsene ifølge oppfinnelsen på en måte beskrevet heri, er foreliggende funksjonelle grupper, slik som amino-, tiol-, karboksyl- og hydroksygrupper, eventuelt beskyttet med klassiske beskyttelsesgrupper som er vanlige i preparativ organisk kjemi. Beskyttede amino-, tiol-, karboksyl- og hydroksygrupper er slike som kan dannes under milde betingelser til frie amino-, tiol-, karboksyl- og hydroksygrupper uten at molekyllammeverket blir ødelagt eller andre uønskede bi-reaksjoner finner sted.

Formålet med å introdusere beskyttelsesgrupper er å beskytte de funksjonelle gruppene mot uønskede reaksjoner med reaksjonskomponenter under betingelsene som anvendes til å gjennomføre en ønsket kjemisk omdannelse. Behovet for og valget av beskyttelsesgrupper for en bestemt reaksjon er kjent for fagpersoner og avhenger av arten av den funksjonelle gruppen som skal beskyttes (hydroksygruppe, aminogruppe osv.), strukturen og stabiliteten til molekylet hvorav substituenten er en del, og reaksjonsbetingelsene.

Velkjente beskyttelsesgrupper som oppfyller disse betingelsene og deres introduksjon og fjerning, er beskrevet for eksempel i McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London, NY (1973); og Greene and Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, Inc., NY (1999).

Ovennevnte reaksjoner gjennomføres ifølge alminnelige fremgangsmåter under nærvær eller fravær av fortynningsmiddel, fortrinnsvis slikt som er inert overfor reagensene og er løsemidler derav, av katalysatorer, kondenseringsmidler eller nevnte andre stoffer, i hvert tilfelle og/eller inerte atmosfærer, ved lave temperaturer, romtemperatur eller forhøyede temperaturer, fortrinnsvis ved eller i nærheten av kokepunktet for de anvendte løsemidlene, og ved atmosfærisk eller super-atmosfærisk trykk. De foretrukne løsemidlene, katalysatorene og reaksjonsbetingelsene er angitt i de vedlagte illustrative eksemplene.

Oppfinnelsen omfatter videre en hvilken som helst variant av de foreliggende fremgangsmåtene, hvor et mellomprodukt som kan oppnås i en hvilken som helst fase derav, anvendes som utgangsmateriale, og de øvrige trinnene gjennomføres, eller hvor utgangsmaterialene dannes in situ under reaksjonsbetingel-

ser, eller hvor reaksjonskomponentene anvendes i form av deres salter eller optisk rene antipoder.

5 Forbindelser ifølge oppfinnelsen og mellomprodukter kan også omdannes til hverandre ifølge fremgangsmåter som er generelt kjent per se.

10 I et annet aspekt stiller den foreliggende oppfinnelse til rådighet en farmasøytisk sammensetning omfattende en forbindelse ifølge den foreliggende oppfinnelse og et farmasøytisk akseptabelt bærestoff. Den farmasøytiske sammensetningen kan formuleres for bestemte tilførselsveier slik som oral tilførsel, parenteral tilførsel og rektal tilførsel osv. De farmasøytiske sammensetningene ifølge den foreliggende oppfinnelse kan i tillegg fremstilles i en fast form, herunder kapsler, tabletter, piller, granulater, pulvere eller stikkpiller, eller i en væskeform, herunder løsninger, suspensjoner eller emulsjoner. De farmasøytiske sammensetningene 15 kan underkastes klassiske farmasøytiske operasjoner slik som sterilisering og/eller kan inneholde klassiske inerte fortynningsmidler, smøremidler, eller bufferstoffer samt hjelpestoffer, slik som konserveringsmidler, stabiliseringsmidler, fuktemidler, emulgatorer og buffere osv.

20 De farmasøytiske sammensetningene er fortrinnsvis tabletter og gelatinkapsler omfattende virkestoffet sammen med

a) fortynningsmidler, f.eks. laktose, dekstrose, sukrose, mannitol, sorbitol, cellulose og/eller glycin,

25 b) smøremidler, f.eks. silika, talk, stearinsyre, dets magnesium- eller kalsiums salt og/eller polyetylglykol, også for tabletter

c) bindestoffer, f.eks. magnesiumaluminiumsilikat, stivningspasta, gelatin, tragakant, metylcellulose, natriumkarboksymetylcellulose og/eller polyvinylpyrrolidon, om ønskelig

30 d) sprengmidler, f.eks. stivelser, agar, alginsyre eller dets natriumsalt, eller karbondioksidholdige blandinger, og/eller

e) absorpsjonsstoffer, fargestoffer, smakstilsetningsstoffer og søtningsmidler.

Tabletter kan enten overtrekkes med film eller enterisk ifølge fremgangsmåter som er kjent i teknikken. Egnede sammensetninger for oral tilførsel omfatter en virkningsfull mengde av en forbindelse ifølge oppfinnelsen i form av tabletter, sugetabletter, vandige eller oljeholdige suspensjoner, dispergerbare pulvere eller granulater, emulsjoner, harde eller myke kapsler, eller siruper eller eliksirer. Sammensetninger for oral anvendelse fremstilles ifølge en hvilken som helst fremgangsmåte som er kjent i teknikken for produksjon av farmasøytiske sammensetninger, og slike sammensetninger kan inneholde ett eller flere stoffer valgt fra gruppen bestående av søtningsstoffer, smakstilsetningsstoffer, fargestoffer og konserveringsstoffer for å stille til rådighet farmasøytisk elegante og velsmakende fremstillinger. Tabletter inneholder virkestoffet i blanding med ikke-toksiske farmasøytisk akseptable hjelpestoffer som er egnet til produksjon av tabletter. Disse hjelpestoffene er for eksempel inerte fortynningsmidler, slik som kalsiumkarbonat, natriumkarbonat, laktose, kalsiumfosfat eller natriumfosfat, granulerings- og sprengmidler, f.eks. maisstivelse, eller alginsyre, bindemidler, f.eks. stivelse, gelatin eller akasie, og smøremidler, f.eks. magnesiumstearat, stearinsyre eller talk. Tablettene er ikke overtrukket eller overtrukket ved kjente teknikker for å forsinke desintegrasjon og absorpsjon i mage-tarm-kanalen og derved sikre en varig virkning over lengre tid. Et tidsforsinkelsesmateriale slik som glycerylmonostearat eller glyceryldistearat kan for eksempel benyttes. Formuleringer for oral anvendelse kan presenteres som harde gelatinkapsler hvor virkestoffet er blandet med et inert fast fortynningsmiddel, f.eks. kalsiumkarbonat, kalsiumfosfat eller kaolin, eller som myke gelatinkapsler hvor virkestoffet er blandet med vann eller et oljemedium, f.eks. peanøttolje, flytende parafin eller olivenolje.

Injiserbare sammensetninger er fortrinnsvis vandige isotoniske løsninger eller suspensjoner, og stikkpiller fremstilles med fordel av fettholdige emulsjoner eller suspensjoner. Nevnte sammensetninger kan steriliseres og/eller inneholde hjelpestoffer, slik som konserveringsmidler, stabiliseringsmidler, fuktemidler eller emulgatorer, løsningspromotere, salter for regulering av det osmotiske trykket og/eller buffere. De kan i tillegg også inneholde andre terapeutisk verdifulle stoffer. Nevnte sammensetninger fremstilles i hvert tilfelle ifølge klassiske blandings-, granulerings- eller overtrekksmetoder og inneholder cirka 0,1–75 %, fortrinnsvis cirka 1–50 %, av virkestoffene.

Egnede sammensetninger for transdermal tilførsel omfatter en virkningsfull mengde av en forbindelse ifølge oppfinnelsen med bærestoff. Fordelaktige bærestoffer omfatter absorberbare farmakologisk akseptable løsemidler for å bistå i passering gjennom vertens hud. Transdermale anordninger er for eksempel i form av en bandasje omfattende en støttekomponent, et reservoar inneholdende forbindelsen eventuelt med bærestoffer, eventuelt en hastighetskontrollerende barriere for å tilføre forbindelsen til vertens hud ved en kontrollert og forhåndsbestemt hastighet over en lengre periode, og midler til å feste anordningen til huden.

Egnede sammensetninger for topisk tilførsel, f.eks. til huden eller øynene, omfatter vandige løsninger, suspensjoner, salver, kremer, geler eller spraybare formuleringer, f.eks. for tilførsel ved aerosol eller lignende. Slike topiske tilførselsystemer vil særlig være egnet til dermal tilførsel, f.eks. for behandling av hudkreft, f.eks. for forebyggende anvendelse i solkremer, -lotioner, -sprayer og lignende. De er således særlig egnet til anvendelse i topiske, herunder kosmetiske, formuleringer som er velkjent i teknikken. Slike kan inneholde løsemidler, stabiliseringsmidler, tonisitetsforsterkningsmidler, buffere og konserveringsmidler.

Den foreliggende oppfinnelse stiller videre til rådighet vannfrie farmasøytiske sammensetninger og doseformer omfattende forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelse som virkestoffer, siden vann kan lette nedbrytingen av noen forbindelser. Tilsetningen av vann (f.eks. 5 %) er for eksempel bredt akseptert i den farmasøytiske teknikken som et middel til å stimulere langtidslagring og bestemme karakteristikk slik som holdbarhetstid eller stabiliteten til formuleringer over tid. Se for eksempel Jens T. Carstensen, Drug Stability: Principles & Practice, 2d. Ed., Marcel Dekker, NY, N.Y., 1995, s. 379-80. Vann og varme fremskynder faktisk nedbrytingen av noen forbindelser. Effekten av vann på en formulering kan således ha stor betydning siden fuktighet ofte påtreffes under produksjon, håndtering, emballering, lagring, transport og anvendelse av formuleringer.

Vannfrie farmasøytiske sammensetninger og doseformer ifølge oppfinnelsen kan fremstilles ved hjelp av vannfrie ingredienser eller ingredienser med lav fuktighet og forhold med lav fuktighet. Farmasøytiske sammensetninger og doseformer som omfatter laktose, og minst ett virkestoff som omfatter et primær- eller se-

kundæramin, er fortrinnsvis vannfritt hvis det forventes vesentlig kontakt med fuktighet under produksjon, emballering og/eller lagring.

5 En vannfri farmasøytisk sammensetning bør fremstilles og lagres slik at dens vannfrie karakter opprettholdes. Vannfrie sammensetninger emballes følgende fortrinnsvis ved hjelp av materialer som er kjent for å forebygge eksponering for vann slik at de kan inkluderes i egnede formuleringsanalysesett. Eksempler på egnet emballering omfatter blant annet hermetisk forseglede folier, plasttyper, enhetsdosebeholdere (f.eks. glass), gjennomtrykkspakninger og boblepakninger.

10

Oppfinnelsen stiller videre til rådighet farmasøytiske sammensetninger og doseformer som omfatter ett eller flere stoffer som reduserer hastigheten hvorved forbindelsen ifølge den foreliggende oppfinnelse som et virkestoff vil nedbrytes. Slike stoffer, som er betegnet "stabilisatorer" heri, omfatter blant annet antioksidanter slik som askorbinsyre, pH-buffere eller saltbuffere osv.

15

Oppfinnelsen angår likeledes henholdsvis en kombinasjon av en forbindelse med formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav med et ytterligere virkestoff.

20

Kombinasjonen kan fremstilles for eksempel med følgende virkestoffer valgt fra gruppen bestående av:

i) en HMG-Co-A-reduktaseinhibitor eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav,

25

ii) en angiotensin II-reseptorantagonist eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav,

iii) en inhibitor for angiotensinomdannende enzym (ACE) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav,

iv) en kalsiumkanalblokker eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav,

30

v) en aldosteronsyntaseinhibitor eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav,

vi) en aldosteronantagonist eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav,

vii) en dobbelt inhibitor for angiotensinomdannende enzym / nøytral endopeptidase (ACE/NEP) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav,

viii) en endotelinantagonist eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav,

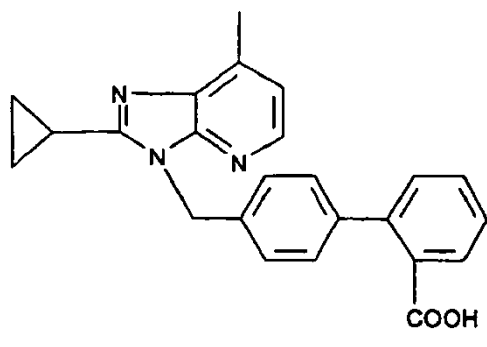
ix) en renininhibitor eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav,

5 x) et diuretikum eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, og

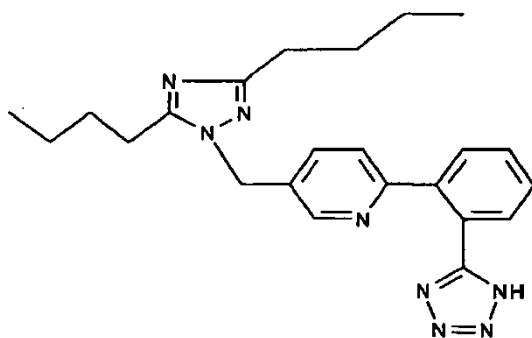
xi) et ApoA-I-mimetikum.

10 En angiotensin II-reseptorantagonist eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav er underforstått å være et virkestoff som binder til AT1-reseptorundertypen av angiotensin II-reseptor, men resulterer ikke i aktivering av reseptoren. Som følge av inhiberingen av AT1-reseptoren kan disse antagonistene for eksempel benyttes som antihypertensiver eller til behandling av kongestiv hjertesvikt.

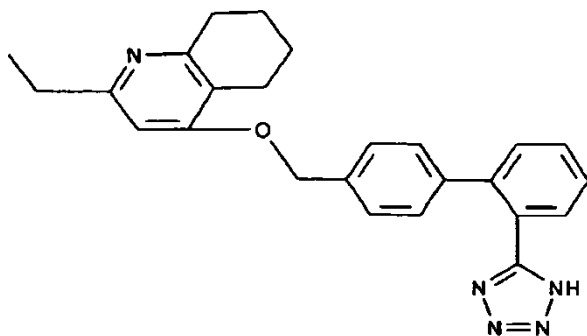
15 Klassen av AT1-reseptorantagonister omfatter forbindelser med forskjellige strukturelle trekk, i det vesentlige foretrukket er de ikke-peptidiske typene. Nevnes kan for eksempel forbindelsene som er valgt fra gruppen bestående av valsartan, losartan, kandesartan, eprosartan, irbesartan, saprisartan, tasosartan, telmisartan, forbindelsen med betegnelsen E-1477 med følgende formel



20 forbindelsen med betegnelsen SC-52458 med følgende formel



og forbindelsen med betegnelsen ZD-8731 med følgende formel



eller i hvert tilfelle et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

5

Foretrukne AT1-reseptorantagonister er slike stoffer som er markedsført, mest foretrukket valsartan eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

10

HMG-Co-A-reduktaseinhibitorer (også kalt δ -hydroksey- δ -metylglutaryl-ko-enzym-A-reduktaseinhibitorer) er underforstått å være de virkestoffene som kan anvendes til å redusere lipidnivåene, herunder kolesterol i blodet.

15

Klassen av HMG-Co-A-reduktaseinhibitorer omfatter forbindelser med forskjellige strukturelle trekk. Nevnes kan for eksempel forbindelsene som er valgt fra gruppen bestående av atorvastatin, cerivastatin, kompaktin, dalvastatin, dihydrokompaktin, fluindostatin, fluvastatin, lovastatin, pitavastatin, mevastatin, pravastatin, rivastatin, simvastatin og velostatin, eller i hvert tilfelle et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

20

Foretrukne HMG-Co-A-reduktaseinhibitorer er slike stoffer som er markedsført, mest foretrukket fluvastatin og pitavastatin eller i hvert tilfelle et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

Avbruddet av den enzymatiske nedbrytingen av angiotensin I til angiotensin II med såkalte ACE-inhibitorer (også kalt inhibitorer for angiotensinomdannende enzym) er en vellykket variant for regulering av blodtrykk og stiller således også til rådighet en terapeutisk fremgangsmåte for behandling av kongestiv hjer-
tesvikt.

5

Klassen av ACE-inhibitorer omfatter forbindelser med forskjellige strukturelle trekk. Nevnes kan for eksempel forbindelsene som er valgt fra gruppen bestående av alacepril, benazepril, benazeprilat, kaptopril, ceronapril, cilazapril, delapril, enalapril, enaprilat, fosinopril, imidapril, lisinopril, moveltopril, perindopril, kinapril, ramipril, spirapril, temokapril og trandolapril, eller i hvert tilfelle et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

10

Foretrukne ACE-inhibitorer er slike stoffer som er markedsført, mest foretrukket benazepril og enalapril.

15

Klassen av CCB-er omfatter i det vesentlige dihydropyridiner (DHP-er) og ikke-DHP-er slik som diltiazem- og verapamil-CCB-er.

20

Et CCB som er nyttig i nevnte kombinasjon, er fortrinnsvis en DHP-representant valgt fra gruppen bestående av amlodipin, felodipin, ryosidin, isradipin, lacidipin, nikardipin, nifedipin, niguldipin, niludipin, nimodipin, nisoldipin, nitrendipin og nivaldipin og er fortrinnsvis en ikke-DHP-representant valgt fra gruppen bestående av flunarizin, prenylamin, diltiazem, fendilin, gallopamil, mibefradil, anipamil, tiapamil og verapamil, og i hvert tilfelle et farmasøytisk akseptabelt salt derav. Alle disse CCB-ene anvendes terapeutisk, f.eks. som anti-hypertensive, angina pectoris-hemmende eller anti-arytmiske legemidler. Foretrukne CCB-er omfatter amlodipin, diltiazem, isradipin, nikardipin, nifedipin, nimodipin, nisoldipin, nitrendipin og verapamil, eller for eksempel, avhengig av det spesifikke CCB-et, et farmasøytisk akseptabelt salt derav. Spesielt foretrukket som DHP er amlodipin eller et farmasøytisk akseptabelt salt, spesielt besylatet, derav. En spesielt foretrukket representant for ikke-DHP-er er verapamil eller et farmasøytisk akseptabelt salt, spesielt hydrokloridet, derav.

25

30

35

Aldosteronsyntaseinhibitor er et enzym som omdanner kortikosteron til aldosteron ved hydroksylering av kortokosteron for å danne 18-OH-kortikosteron og 18-

OH-kortikosteron til aldosteron. Klassen av aldosteronsyntaseinhibitorer er kjent for å anvendes til behandling av hypertensjon, og primær aldosteronisme omfatter både steroidale og ikke-steroidale aldosteronsyntaseinhibitorer, idet sistnevnte er mest foretrukket.

5

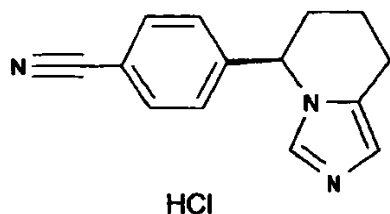
Foretrukket er kommersielt tilgjengelige aldosteronsyntaseinhibitorer eller de aldosteronsyntaseinhibitorene som er godkjent av helsemyndighetene.

10

Klassen av aldosteronsyntaseinhibitorer omfatter forbindelser med forskjellige strukturelle trekk. Nevnes kan for eksempel forbindelsene som er valgt fra gruppen bestående av de ikke-steroidale aromataseinhibitorene anastrozol, fadrozol (herunder (+)-enantiomeren derav) samt den steroidale aromataseinhibitoren eksemestan, eller i hvert tilfelle eventuelt et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

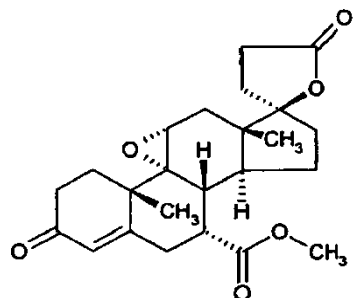
15

Den mest foretrukne ikke-steroidale aldosteronsyntaseinhibitoren er (+)-enantiomeren av hydrokloridet av fadrozol (US-patent 4617307 og 4889861) med formel



20

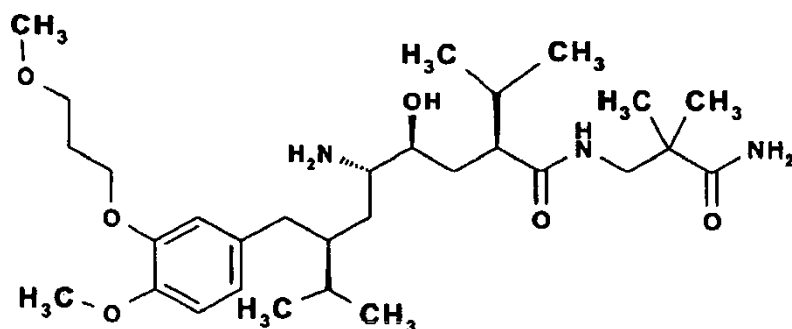
En foretrukket steroidaldosteronantagonist er eplerenon med formelen



eller
spironolakton.

En foretrukket dobbelt inhibitor for angiotensinomdannende enzym / nøytral endopetidase (ACE/NEP) er for eksempel omapatrilat (jf. EP 629627), fasidotril eller fasidotrilat eller eventuelt et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

- 5 En foretrukket endotelinantagonist er videre for eksempel bosentan (jf. EP 526708 A), tezosentan (jf. WO 96/19459) eller i hvert tilfelle et farmasøytisk akseptabelt salt derav. En renininhitor er for eksempel en ikke-peptidisk harpiksinhibitor slik som forbindelsen med formel



- 10 kjemisk definert som 2(S),4(S),5(S),7(S)-N-(3-amino-2,2-dimetyl-3-oksopropyl)-2,7-di(1-metyletyl)-4-hydroksy-5-amino-8-[4-metoksy-3-(3-metoksy-propoksy)fenyl]-oktanamid.

- 15 Denne representative forbindelsen er spesifikt beskrevet i EP 678503 A. Spesielt foretrukket er hemi-fumaratsaltet derav.

- Et diuretikum er for eksempel et tiazidderivat valgt fra gruppen bestående av klortiazid, hydroklortiazid, metylkotiazid og klortalidon. Mest foretrukket er hydroklortiazid.

- 20 Et ApoA-1-mimetikum er for eksempel D4F-peptid, spesielt med formel D-W-F-K-A-F-Y-D-K-V-A-E-K-F-K-E-A-F.

- 25 De i fellesskap terapeutisk virkningsfulle mengdene av virkestoffene ifølge kombinasjonen ifølge den foreliggende oppfinnelse kan fortrinnsvis tilføres samtidig eller sekvensielt i en hvilken som helst rekkefølge, separat eller i en fast kombinasjon.

- 30 Strukturen til virkestoffene identifisert av generiske navn eller varemerker kan hentes fra den faktiske utgaven av standardkompendiet "The Merck index" eller

fra databaser, f.eks. IMS LifeCycle (f.eks. IMS World Publications). Det henvises til det derav tilsvarende innholdet, som opptas heri. En hvilken som helst fagperson er fullt i stand til å identifisere virkestoffene og, basert på disse henvisningene, likeledes i stand til å produsere og teste de farmasøytiske indikasjonene og egenskapene i standardtestmodellene, både in vitro og in vivo. Kombinasjonene som beskrevet ovenfor kan videre tilføres til en pasient via samtidig, separat eller sekvensiell tilførsel (anvendelse). Samtidig tilførsel (anvendelse) kan finne sted i form av én fast kombinasjon med to eller flere virkestoffer, eller ved samtidig tilførsel av to eller flere forbindelser som formuleres uavhengig. Sekvensiell tilførsel (anvendelse) vil fortrinnsvis si tilførsel av én (eller flere) forbindelser eller virkestoffer av en kombinasjon ved et tidspunkt, andre forbindelser eller virkestoffer ved et annet tidspunkt, dvs. på en kronisk forskjøvet måte, fortrinnsvis slik at kombinasjonen viser mer effekt enn de enkle forbindelsene tilført uavhengig (spesielt som viser synergisme). Separat tilførsel (anvendelse) vil fortrinnsvis si tilførsel av forbindelsene eller virkestoffene av kombinasjonen uavhengig av hverandre ved forskjellige tidspunkter, hvilket fortrinnsvis vil si at to forbindelser tilføres slik at ingen overlapping av målbare blodnivåer av begge forbindelser er til stede på en overlappende måte (samtidig).

Kombinasjoner av to eller flere sekvensielle, separate og samtidige tilførsler er også mulige, fortrinnsvis slik at kombinasjonsforbindelseslegemidlene i fellesskap viser en terapeutisk effekt som overstiger effekten funnet når kombinasjonsforbindelseslegemidlene anvendes uavhengig ved så store tidsintervaller at ingen gjensidig effekt på deres terapeutiske effekt kan påvises, idet en synergistisk effekt spesielt er foretrukket.

Den farmasøytiske sammensetningen eller kombinasjonen ifølge den foreliggende oppfinnelse kan være i en enhetsdose på cirka 1–1000 mg virkestoffer for en pasient på cirka 50–70 kg, fortrinnsvis cirka 5–500 mg virkestoffer. Den terapeutisk virkningsfulle dosen av en forbindelse, den farmasøytiske sammensetningen, eller kombinasjonene derav, er avhengig av pasientens art, kroppsvekt, alder og individuelle tilstand, forstyrrelsen eller sykdommen som skal behandles, eller alvorlighetsgraden derav. En alminnelig lege, kliniker eller veterinær kan enkelt bestemme den virkningsfulle mengden av hvert av virkestoffene som er nødvendig for å forebygge, behandle eller inhibere progresjonen av forstyrrelsen eller sykdommen.

De ovennevnte doseegenskapene er demonstrerbare i tester in vitro og in vivo med fordel ved hjelp av pattedyr, f.eks. mus, rotter, hunder, aper eller isolerte organer, vev og fremstillinger derav. Forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelse kan anvendes in vitro i form av løsninger, f.eks. fortrinnsvis vandige løsninger, og in vivo enten enteralt, parenteralt, med fordel intravenøst, f.eks. som en suspensjon eller i vandig løsning. Dosen in vitro kan være mellom konsentrasjoner på cirka 10^{-3} mol og 10^{-9} mol. En terapeutisk virkningsfull mengde in vivo kan være, avhengig av tilførselsvei, cirka 0,1–500 mg/kg, fortrinnsvis cirka 1–100 mg/kg.

Den CETP-inhibitoriske effekten av forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelse kan bestemmes ved hjelp av testmodellene eller assayene som er kjent i teknikken. EP1115695B1 beskriver for eksempel CETP-aktivitetsassayer både in vitro og in vivo, hvis innhold det henvises til, og som opptas heri. Særlig anvendes følgende assayer.

1) In vitro-assay for CETP:

Analysesett for CETP-aktivitet (#RB-RPAK) ble kjøpt av Roar Biochemical, Inc. (New York, NY, USA). Til hver brønn i en 96-brønners NBS-plate med halvt areal (costar #3686) ble det tilsatt 1,2 ng/brønn av donorløsningen, 1 µl av akseptorløsningen og 5 µl forbindelsesløsning fortynnet i 100 % DMSO i en 38 µl buffer inneholdende 10 mM Tris, 150 mM NaCl og 2 mM EDTA, pH 7,4. Platen ble deretter forseglet med ThemowellTM-forseglinger (costar #6524) og etterfulgt av blanding på en platerister av MICROPLATE MIXER MPX-96 (IWAKI) ved effekt 3 i 10 s ved romtemperatur. Etter 10 min inkubering ved 37 °C ble reaksjonen startet ved tilsetning av 5 µl rhCETP-løsning (Cardiovascular Target, New York, NY, USA) og blandet på plateristeren i 10 s, deretter ble fluorescensstyrken ved 0 min målt med en ARVO SX (Perkin Elmer, USA) ved eksitasjonsbølgelengde på 465 nm og emisjonsbølgelengde på 535 nm. Etter 120 min inkubering ved 37 °C ble fluorescensstyrken målt igjen. Inhiberingen av rhCETP-aktivitet av en forbindelse ble beregnet ved følgende utregning. Inhiberings-% = $\{1 - (F_{120} - F_0) / (f_{120} - f_0)\} \times 100$ F: målt fluorescensstyrke med forbindelse ved 0 eller 120 min. f: målt fluorescensstyrke uten forbindelse ved 0 eller 120 min.

IC50-verdiene bestemmes på grunnlag av dose-effekt-kurven med Origin-programvaren. IC50-verdier, spesielt fra cirka 0,1 nM til cirka 50 µM, bestemmes for forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelse eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

5 **2) Virkninger på HDL-nivåer i plasma hos hamster:**

Effekter av forbindelser på HDL-kolesterolnivå hos hamstere undersøkes ved fremgangsmåten rapportert tidligere med noen modifikasjoner (Eur, J. Pharmacol, 466 (2003) 147–154). Syriske hannhamstere (10–11 uker gamle, SLC, Shizuoka, Japan) får kort fortalt et kosthold med høyt kolesterol i to uker. Dyrene doseres deretter enkeltvis med forbindelsen suspendert med karboksylmetylcelluloseløsning. HDL-kolesterolnivåer måles ved hjelp av et kommersielt tilgjengelig analysesett (Wako Pure Chemical, Japan) etter utfelling av apolipoprotein B (apoB)-holdige lipoproteiner med 13 % polyetylen glykol 6000.

15 **3) Fremstilling av humant pro-apolipoprotein AI (pro-apoAI)**

cDNA-et av humant pro-apoAI (NCBI-aksesjonsnummer: NM_000039) kloner fra human lever Quick-Clone™ cDNA (Clontech, CA) og innsettes i en pET28a-vektor (Novagen, Tyskland) for bakteriell ekspresjon. Uttrykt protein som et fusjonsprotein med 6xHis-merke ved N-terminalen i BL-21 Gold (DE3) (Stratagene, CA) renses ved hjelp av HiTrap Chelating (GE Healthcare, CT).

4) Fremstilling av donormikroemulsjon

Pro-apoAI-holdig mikroemulsjon som en donorpartikkel fremstilles ifølge tidligere rapporter (J. Biol. Chem., 280:14918–22). Glyceryltrioléat (62:5 ng, Sigma, MO), 3-sn-fosfatidylkolin (583 ng, Wako Pure Chemical Industries, Japan) og kolesteryl BODIPY® FL C12 (250 ng, Invitrogen, CA) oppløses i 1 ml kloroform. Løsningen fordampes, deretter fjernes restløsemiddelet i vakuum i mer enn 1 h. Den tørkede lipidblandingen oppløses i 500 µl assaybuffer (50 mM Tris-HCl (pH 7,4) inneholdende 150 mM NaCl og 2 mM EDTA) og behandles med ultralyd ved 50 °C med en mikrospross (MICROSON™ ULTRASONIC CELL DISRUPTOR, Misonix, Farmingdale, NY) ved utgangseffekt 006 i 2 min. Etter sonikering kjøles løs-

ningen til 40 °C, settes til 100 µg humant pro-apoAI og behandles med ultralyd ved utgangseffekt 004 i 5 min ved 40 °C. Løsningen, BODIPY-CE-mikroemulsjon som et donormolekyl, lagres ved 4 °C etter filtrering gjennom et 0,45 µm PVDF-filter.

5) In vitro-assay for CETP-aktivitet i humant plasma

Humane EDTA-plasmaprøver fra friske menn kjøpes av New Drug Development Research Center, Inc. Donorløsning fremstilles ved en fortykning av donormikroemulsjon med assaybuffer. Humant plasma (50 µl), assaybuffer (35 µl) og testforbindelse oppløst i dimetylsulfoksid (1 µl) settes til hver brønn på en 96-brønners svart, flat bunnplate med halvt areal. Reaksjonen startes ved tilsetning av donorløsning (14 µl) til hver brønn. Fluorescensstyrker måles hvert 30. min ved 37 °C med en eksitasjonsbølgelengde på 485 nm og en emisjonsbølgelengde på 535 nm. CETP-aktiviteten (FI/min) er definert som endringene i fluorescensstyrke fra 30 til 90 min. IC50-verdien oppnås ved den logistiske ligningen ($Y = \text{Bunn} + (\text{Topp} - \text{Bunn}) / (1 + (x/\text{IC50})^{\text{Bakkehelling}})$) ved hjelp av Origin-programvare, versjon 7.5 SR3. Forbindelsene med formel I viser inhibitorisk aktivitet med en IC50-verdi i området fra cirka 0,001 til 100 µM, spesielt fra 0,01 til 10 µM.

Forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelse eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav har bedre CETP-inhibitorisk aktivitet hos pattedyr (f.eks. menneske, ape, storfe, hest, hund, katt, kanin, rotte, mus og lignende) og kan anvendes som CETP-aktivitetsinhibitorer. Ved anvendelse av den bedre CETP-inhibitoriske aktiviteten på en forbindelse ifølge den foreliggende oppfinnelse eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav er forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelse i tillegg nyttige som farmasøytiske stoffer som er virkningsfulle for forebygging eller behandling av eller forsinkelse av progresjonen av sykdommer hvor CETP er involvert (f.eks. hyperlipidemi, arteriosklerose, aterosklerose, perifer karsykdom, dyslipidemi, hyperbetalipoproteinemi, hypoalfalipoproteinemi, hyperkolesterolemi, hypertriglyceridemi, familiær hyperkolesterolemi, kardiovaskulær forstyrrelse, koronarhjertesykdom, koronararteriesykdom, koronarkarsykdom, angina, iskemi, hjerteiskemi, trombose, hjerteinfarkt slik som myokardinfarkt, slag, perifer karsykdom, reperfusjonsskade, restenose etter angioplastikk, hypertensjon, kongestiv hjertesvikt, diabetes slik som type II-

diabetes mellitus, diabetiske karkomplikasjoner, fedme eller endotoksemi osv.), særlig som forebyggende eller terapeutiske stoffer for hyperlipidemi eller arteriosklerotiske sykdommer.

Tabell 1 Forbindelsenes inhibitoriske aktivitet

Forbindelse	IC50 (nM)
Referanseeksempel 1-2	142
Eksempel 1-5	135
Eksempel 1-8	69
Referanseeksempel 1-11	63
Eksempel 1-17	86
Eksempel 1-19	98
Eksempel 1-20	91
Eksempel 122	99
Eksempel 1-27	152
Referanseeksempel 4	68

5

Forkortelser

Ac: Acetyl

aq:vandig

10

Ar: aromatisk

BBN: borabisyklo[3.3.1]nonan

dba:dibenzylidenaceton

Bn: benzyl

Boc: tert-butoksykarbonyl

	CAN: cerinammoniumnitrat
	DDQ: 2,3-diklor-5,6-dicyano-p-benzokinon
	DEAD: dietylazodikarboksylat
	DIPEA: N,N-diisopropyletylamin
5	DMAP: N,N-dimetylaminopyridin
	DME: dimetoksyetan
	DMME: dimetoksymetan
	DMMIM: 1-butyl-3-metylimidazolium
	DMF: N,N-dimetylformamid
10	DMSO: dimetylsulfoksid
	dppf: 1,1-bis(difenylfosfino)ferrocen
	EDTA: etylendiamintetraeddiksyre
	ESI: elektroprayionisering
	Et: etyl
15	EtOAc: etylacetat
	h: timer
	HCl: hydrogenklorid
	HPLC: høytrykksvæskeskromatografi
	IPA: 2-propanol
20	iPr: isopropyl
	IR: infrarød

KHMDS: kaliumheksametyldisilamid

LC: væskekromatografi

LDA: litiumdiisopropylamid

LHMDS: litiumheksametyldisilamid

5 Me: metyl

min: minutter

MS: massespektrometri

Ms: mesyl

NBS: N-bromsukkinimid

10 NMR: kjernemagnetisk resonans

Ph: fenyl

PMB: p-metoksybenzyl

RP: omvendt fase

RT: romtemperatur

15 s-Bu: sek-butyl

Sia: siamyl

SFC: superkritisk væskekromatografi

TBAI: tetrabutylammoniumjodid

Tf: triflat

20 TEA: trifluoreddiksyre

THF: tetrahydrofuran

TLC: tynnsjiktskromatografi

Ts: tosyl

tBu: tert-butyl

tol: tolyl

5

EKSEMPLER

10 Følgende eksempler er ment å illustrere oppfinnelsen og skal ikke tolkes dithen at de utgjør begrensninger med hensyn til denne. Temperaturer er oppgitt i grader celsius. Hvis det ikke fremgår noe annet, utføres all inndampning under redusert trykk, fortrinnsvis mellom ca. 15 mm Hg og 100 mm Hg (= 20-133 mbar). Strukturen til sluttprodukter, mellomprodukter og utgangsmaterialer bekreftes ved standardanalysemetoder, f.eks. mikroanalyse og spektroskopiske egenskaper, for eksempel MS, IR, NMR. Forkortelser som anvendes, er konvensjonelle for faget. Forbindelsene i de følgende eksemplene er blitt funnet å ha

15 IC50-verdier i størrelsesorden ca. 0,1 nM til ca. 10 000 nM for CETP.

Betingelsene for måling av retensjonstider er som følger:

Betingelse A (HPLC)

20

Kolonne: ACQUITY UPLCTM BEH C18 1,7 µm, 50 x 2.1 mm.

Gjennomstrømningsmengde: 0,5 ml / min

Mobil fase: A) TFA / vann (0,1 / 100, v / v), B) TFA / acetonitril (0,1 / 100, v / v) gradient: 5 % B i 0,5 min, deretter lineær gradient fra 5 % B til 100 % B i 1,5 min deretter 100 % 100 % B i 1 min

25

Påvisning: UV ved 215 nm

Betingelse B (HPLC)

Kolonne: ACQUITY UPLCTM BEH C181,7 μ m, 50 x 2,1 mm.

Gjennomstrømningsmengde: 0,5 ml / min

5 Mobil fase: A) TFA / vann (0,1 / 100, v / v), B) TFA / acetonitril (0,1 / 100, v / v) gradient: 5 % B i 0,5 min, deretter lineær gradient fra 5 % B til 100 % B i 5,0 min, deretter 100 % B i 1,5 min

Påvisning: UV ved 215 nm

Betingelse C (HPLC)

Kolonne: CombiScreen ODS-AM, 50 x 4,6 mm.

Gjennomstrømningsmengde: 2,0 ml / min

10 Mobil fase: A) TFA / vann (0,1 / 100, v / v), B) TFA / acetonitril (0,1 / 100, v / v) gradient: lineær gradient fra 5 % B til 100 % B i 5 min deretter 100 % B i 2 min

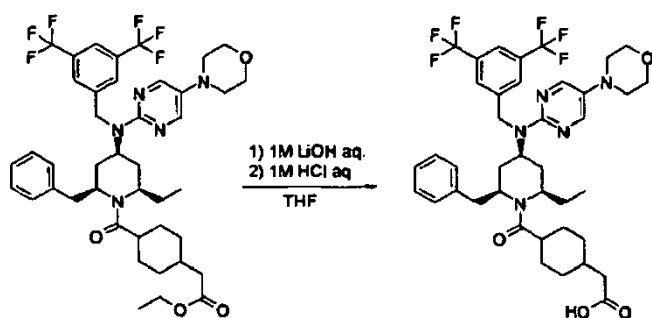
Påvisning: UV ved 215 nm

EKSEMPLER

15

Referanseeksempel 1: Syntese av (4-{cis-2-benzyl-4-1(3,5-bis(trifluormetyl)benzyl)-(5-morfolin-4-yl-pyrimidin-2-yl)-amino]-6-etyl}piperidin-1-karbonyl}sykloheksyl)-eddiksyre

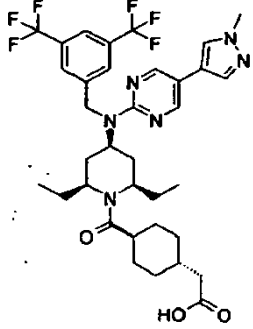
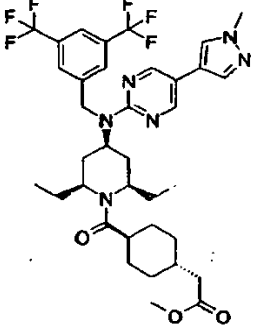
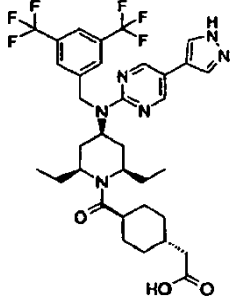
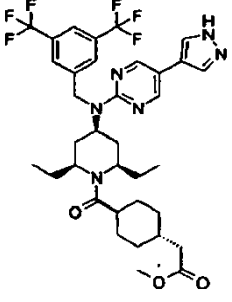
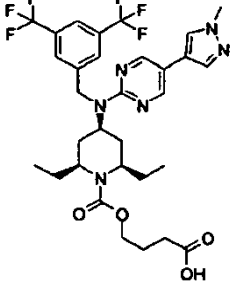
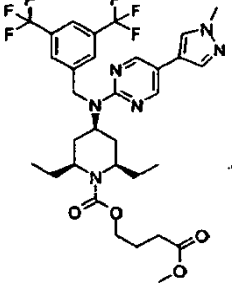
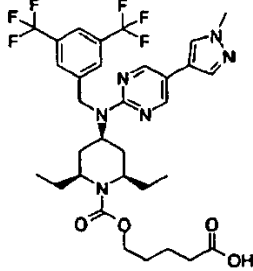
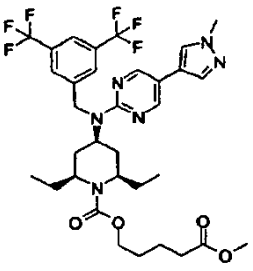
20

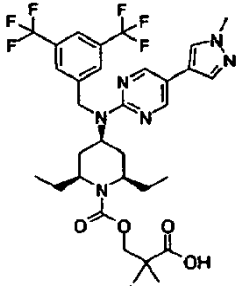
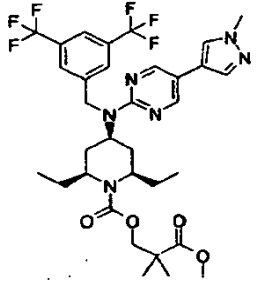
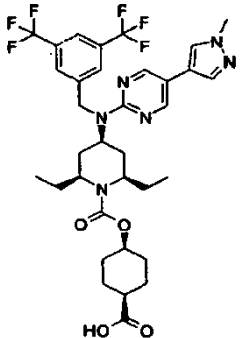
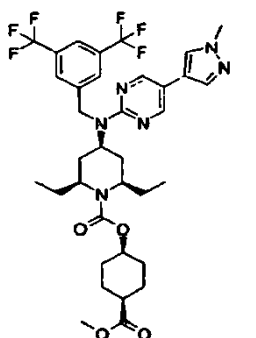
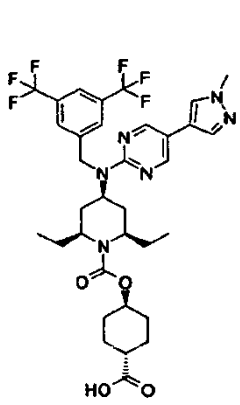
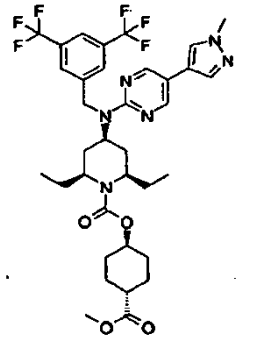


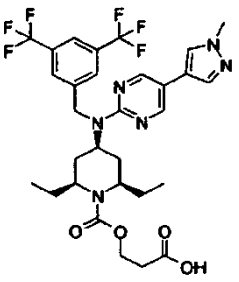
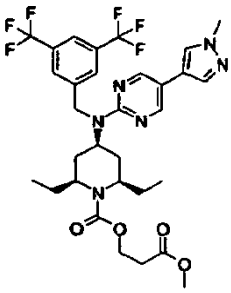
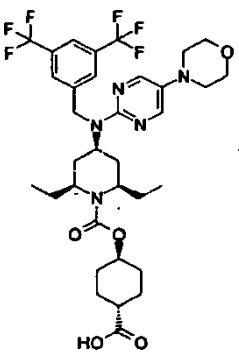
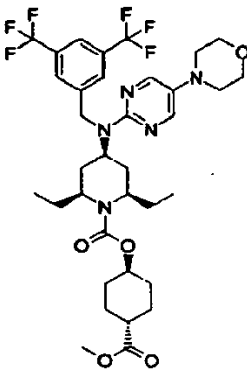
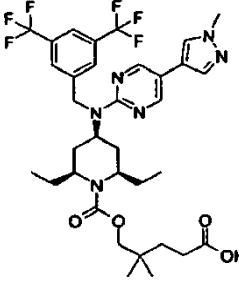
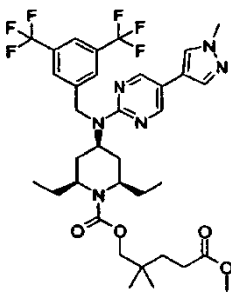
Til en løsning av (4-{cis-2-benzyl-4-[(3,5-bis(trifluormetyl)benzyl)-(5-morfolin-4-yl-pyrimidin-2-yl)-amino]-6-etyl-piperidin-1-karbonyl}-sykloheksyl)-
 eddiksyreetyler (41 mg, 0,0511 mmol) i THF (1,79 ml) og H₂O (0,51 ml) til-
 settes vandig 1 M LiOH (255 μ L) ved romtemperatur. Blandingen omrøres ved
 romtemperatur i 18 timer. Til blandingen tilsettes vandig 1 M HCl (255 μ L) og
 H₂O. Løsningen ekstraheres med diklormetan, og det organiske sjiktet kon-
 sentreres under redusert trykk. Den oppnådde resten renses ved reversfase-
 HPLC for å gi (4-{cis-2-benzyl-4-[(3,5-bis(trifluormetyl)benzyl)-(5-morfolin-4-yl-
 pyrimidin-2-yl)-amino]-6-etyl-piperidin-1-karbonyl}-sykloheksyl)-eddiksyre
 (24,1 mg, 60,8 %); ESI-MS m/z: 776 [M+1]⁺, retensjonstid 4,56 min (betingel-
 se B).

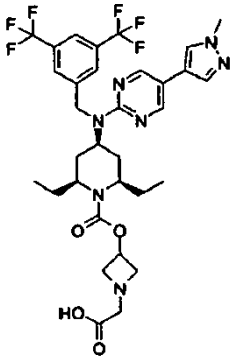
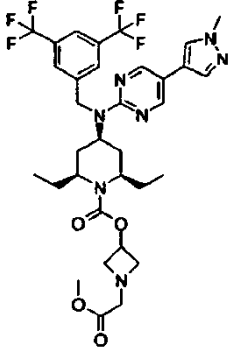
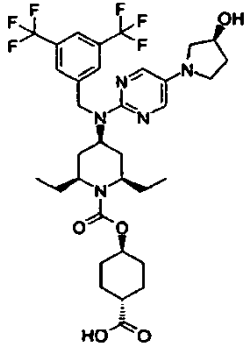
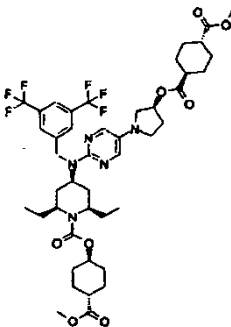
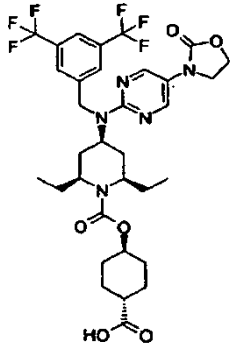
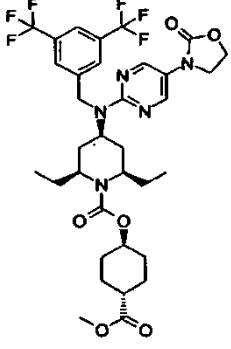
De følgende forbindelser fremstilles ifølge fremgangsmåten i referanseeksempel
 1

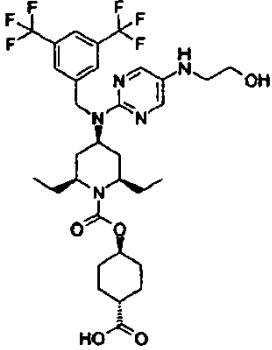
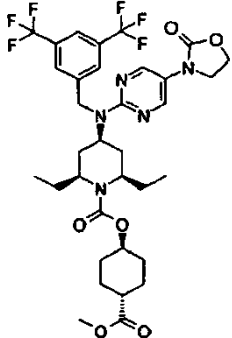
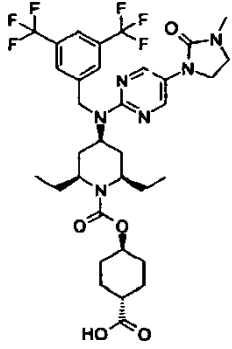
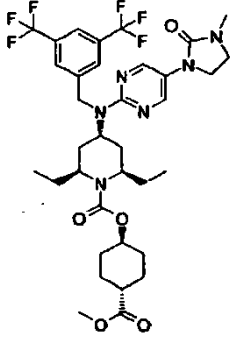
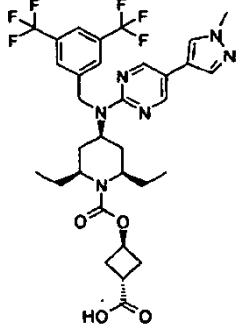
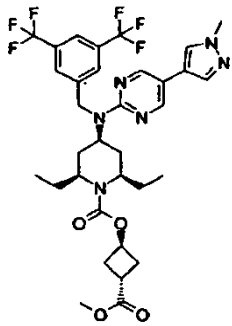
Nr.	Produkt	ESI-MS m/z [M+1] ⁺	Retensjonstid (min)	Utgangsmateriale
1		714	2.17 (betingelse A)	
2		709	2.16 (betingelse A)	

Nr.	Produkt	ESI-MS m/z [M+1] ⁺	Retensjonstid (min)	Utgangsmateriale
				
3		695	2.10 (betingelse A)	
4		671	2.15 (betingelse A)	
5		685	2.17 (betingelse A)	
6		685	2.19 (betingelse A)	

Nr.	Produkt	ESI-MS m/z [M+1] ⁺	Retensjonstid (min)	Utgangsmateriale
				
7		711	4.38 (betingelse B)	
8		711	4.56 (betingelse B)	 Bruk 1M NaOH i stedet for 1M LiOH

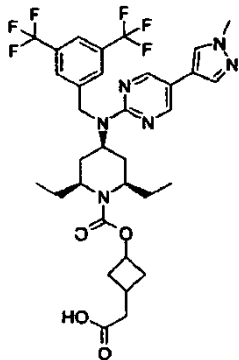
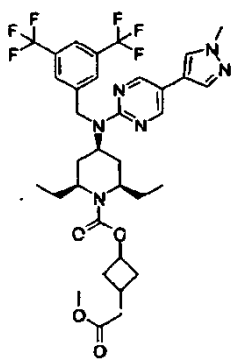
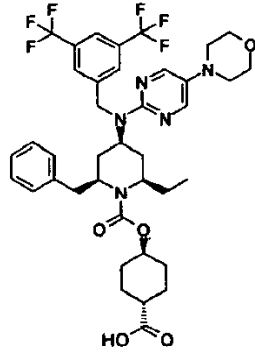
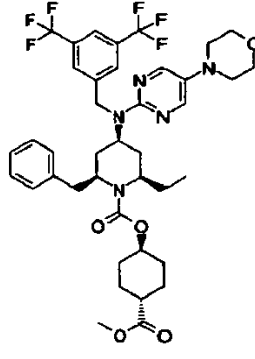
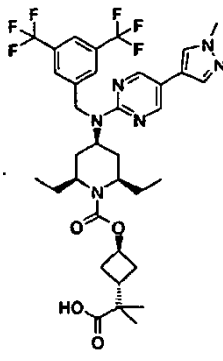
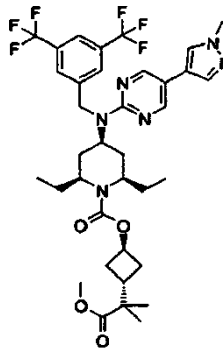
9		657	2.11 (betingelse A)	
10		716	2.23 (betingelse A)	
11		713	2.23 (betingelse A)	

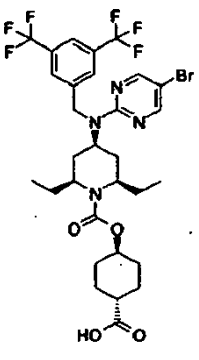
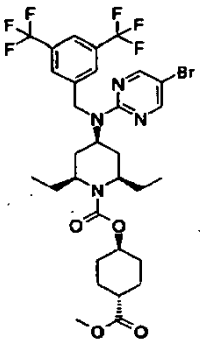
12		698	1.90 (betingelse A)	 Bruk 1M NaOH i stedet for 1M LiOH
13		716	4.14 (betingelse B)	
14		716	2.19 (betingelse A)	 Bruk 1M NaOH i stedet for 1M LiOH

15		690	1.94 (betingelse A)	 Bruk 1M NaOH i stedet for 1M LiOH
16		729	2.21 (betingelse A)	 Bruk 1M NaOH i stedet for 1M LiOH
17		683	2.18 (betingelse A)	

18		699	2.18 (betingelse A)	
19		683	2.17 (betingelse A)	
				Bruk 1M NaOH i stedet for 1M LiOH
20		643	4.72 (betingelse B)	

21		725	2.37 (betingelse A)	
22		661	4.42 (betingelse B)	
23		711	2.30 (betingelse A)	
24		691	2.34 (betingelse A)	

25		697	2.23 (betingelse A)	
26		778	2.33 (betingelse A)	
27		725	2.35 (betingelse A)	

28		709	2.54 (betingelse A)	
No.	1H NMR			
2	1H NMR (400 MHz, Kloroform-d) δ ppm 0,79 - 0,95 (m, 6 H) 0,99 - 1,17 (m, 2 H) 1,36 - 1,49 (m, 1 H) 1,64 - 1,98 (m, 12 H) 2,08 - 2,31 (m, 4H) 2,41 - 2,52 (m, 1 H) 3,89 - 3,96 (m, 1 H) 4,01 (s, 3 H) 4,50 - 4,62 (m, 1 H) 4,64 - 4,76 (m, 1 H) 4,89 (d, J=3,28 Hz, 2 H) 7,60 (s, 1 H) 7,70 (s, 2 H) 7,77 (s, 2 H) 8,47 (s, 2H)			
3	1 H NMR (400 MHz, Kloroform-d) δ ppm 0,80 - 0,94 (m, 6 H) 1,00 - 1,15 (m, 2 H) 1,37 - 1,49 (m, 1 H) 1,57 - 2,00 (m, 13 H) 2,07 - 2,35 (m, 4 H) 2,41 - 2,53 (m, 1 H) 3,89 - 4,00 (m, 1 H) 4,52 - 4,63 (m, 1 H) 4,68 - 4,79 (m, 1 H) 4,90 (s,2H) 7,70 (s,2H) 7,77 (s, 1H) 7,96 (s,2H) 8,51 (s, 2 H)			
4	1H NMR (400 MHz, Kloroform-d) δ ppm 0,85 (t, J=7,33 Hz, 6 H) 1,30 - 1,51 (m, 6 H) 1,64 - 1,78 (m, 2 H) 2,03 - 2,18 (m, 2 H) 2,22 - 2,32 (m, 2 H) 2,47 - 2,54 (m, 2 H) 3,94 (s, 3 H) 4,25 - 4,35 (m, 2 H) 4,58 - 4,69 (m, 1 H) 4,88 (br. s., 2H) 7,55 (s, 1 H) 7,66 (s, 1 H) 7,70 (s, 2 H) 7,76 (s, 1H) 8,43 (s,,2 H)			
5	1 H NMR (400 MHz, Kloroform-d) δ ppm 0,86 (t, J=7,33 Hz, 6 H) 1,40 - 1,51 (m, 4 H) 1,68 - 1,90 (m, 6 H) 2,13 - 2,24 (m, 2 H) 2,42 - 2,48 (m, 2 H) 3,94 (s, 3 H) 4,13 - 4,23 (m, 2 H) 4,24 - 4,35 (m, 2 H) 4,63 - 4,75 (m, 1 H) 4,87 (s, 2 H) 7,56 (s, 1 H) 7,67 (s, 1 H) 7,69 (s, 2H) 7,75 (s, 1 H) 8,55 (s, 2 H)			

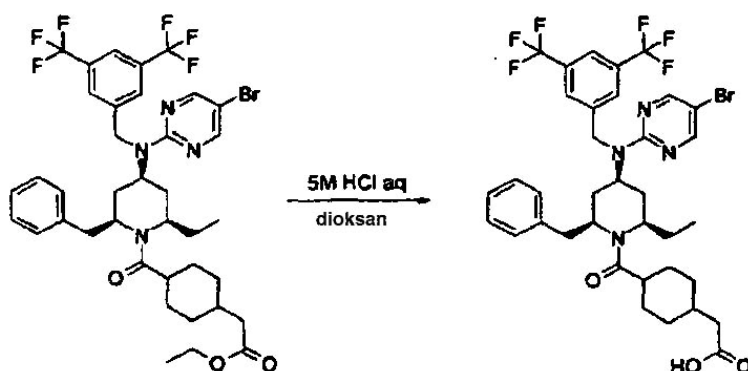
6	¹ H NMR (400 MHz, KLOOROFORM-d) δ ppm 0,86 (t, J=7,33 Hz, 6 H) 1,30 (s, 6H) 1,39 - 1,54 (m, 4H) 1,67 - 1,80 (m, 2 H) 2,12 - 2,21 (m, 2 H) 3,95 (s, 3 H) 4,17 - 4,36 (m, 4 H) 4,54 - 4,66 (m, 1 H) 4,86 (s, 2 H) 7,56 (s, 1 H) 7,67 (s, 1 H) 7,69 (s, 2 H) 7,75 (s, 1 H) 8,46 (s, 2 H)
7	¹ H NMR (400 MHz, KLOOROFORM-d) δ ppm 0,86 (t, J=7,45 Hz, 6 H) 1,41 - 1,58 (m, 4 H) 1,60 - 1,70 (m, 2 H) 1,78 - 1,88 (m, 6 H) 1,89 - 1,97 (m, 2 H) 2,11 - 2,21 (m, 2 H) 2,40 - 2,50 (m, 1 H) 3,95 (s, 3 H) 4,13 - 4,22 (m, 2 H) 4,76 - 4,84 (m, 1 H) 4,86 (s, 2 H) 4,94 (m, 1 H) 7,53 (s, 1 H) 7,67 (s, 1 H) 7,71 (s, 2 H) 7,75 (s, 1 H) 8,43 (s, 2 H)
8	¹ H NMR (400 MHz, KLOOROFORM-d) δ ppm 0,85 (t, J=7,30 Hz, 6 H) 1,36 - 1,70 (m, 7 H) 1,75 - 1,85 (m, 3H) 2,03 - 2,20 (m, 6 H) 2,31 - 2,41 (m, 1 H) 3,95 (s, 3 H) 4,11 - 4,22 (m, 2 H) 4,61 - 4,71 (m, 1 H) 4,76-4,88 (m, 1 H) 4,86 (s, 2 H) 7,53 (s, 1 H) 7,66 (s, 1 H) 7,70 (s, 2 H) 7,75 (s, 1 H) 8,43 (s, 2 H)
9	¹ H NMR (400 MHz, KLOOROFORM-d) δ ppm 0,86 (t, J=7,33 Hz, 6 H) 1,40 - 1,54 (m, 4 H) 1,68 - 1,81 (m, 2 H) 2,13 - 2,21 (m, 2 H) 2,75 (t, J=6,06 Hz, 2 H) 3,97 (s, 3 H) 4,21 - 4,31 (m, 2 H) 4,42 - 4,48 (m, 2 H) 4,59 - 4,69 (m, 1 H) 4,87 (s, 2 H) 7,57 (s, 1 H) 7,69 (s, 2 H) 7,70 (s, 1 H) 7,76 (s, 1 H) 8,47 (s, 2 H)
10	¹ H NMR (400 MHz, KLOOROFORM-d) δ ppm 0,84 (t, J=7,45 Hz, 6 H) 1,35 - 1,53 (m, 6 H) 1,55 - 1,67 (m, 2 H) 1,74 - 1,83 (m, 2 H) 2,03 - 2,18 (m, 6 H) 2,30 - 2,40 (m, 1 H) 2,99 - 3,05 (m, 4 H) 3,83 - 3,87 (m, 4 H) 4,10 - 4,19 (m, 2 H) 4,62 - 4,76 (m, 2 H) 4,79 (s, 2 H) 7,69 (s, 2 H) 7,73 (s, 1 H) 8,09 (s, 2 H)
12	¹ H NMR (400 MHz, KLOOROFORM-d) δ ppm 0,85 (t, J=7,33 Hz, 6 H) 1,41 - 1,61 (m,4H) 1,75-1,83 (m,2H) 2,12-2,21 (m, 2 H) 3,67 - 3,85 (m, 4 H) 3,94 (s, 3 H) 4,07 - 4,17 (m, 2 H) 4,52 - 4,65 (m, 2 H) 4,72 - 4,83 (m, 1 H) 4,86 (s, 2H) 5,17 - 5,27 (m, 1 H) 7,54 (s, 1 H) 7,66 (s, 1 H) 7,70 (s, 2 H) 7,75 (s, 1 H) 8,44 (s, 2 H)

13	1H NMR (400 MHz, KLOOROFORM-d) δ ppm 0,84 (t, J=7,30 Hz, 6 H) 1,38 - 1,48 (m, 6 H) 1,74 - 1,84 (m, 3 H) 2,05 - 2,24 (m, 6 H) 2,32 - 2,41 (m, 1 H) 3,19 - 3,29 (m, 2 H) 3,40 - 3,50 (m, 2 H) 4,10 - 4,18 (m, 2 H) 4,59 - 4,72 (m, 3 H) 4,76 (s, 2 H) 7,68 - 7,75 (m, 3 H) 7,86 (s, 2 H)
14	1H NMR (400 MHz, KLOOROFORM-d) δ ppm 0,85 (t, J=7,33 Hz, 6 H) 1,35 - 1,48 (m, 3 H) 1,49 - 1,68 (m, 5 H) 1,73 - 1,85 (m, 2 H) 2,03 - 2,18 (m, 6 H) 2,30 - 2,43 (m, 1 H) 4,00 dd, 2 H) 4,10 - 4,19 (m, 2 H) 4,53 (dd, 2 H) 4,62 - 4,78 (m, 2 H) 4,83 (s, 2 H) 7,68 (s, 2 H) 7,75 (s, 1 H) 8,51 (s, 2 H)
15	1H NMR (400 MHz, KLOOROFORM-d) δ ppm 0,84 (t, J=7,45 Hz, 6 H) 1,36 - 1,69 (m, 7H) 1,73-1,82 (m, 2H) 2,02-2,18 (m, 7H) 2,30-2,40 (m, 1 H) 3,23 (dd, 2 H) 3,84 (dd, 2 H) 4,10 - 4,20 (m, 2 H) 4,61 - 4,74 (m, 2 H) 4,76 (s, 2H) 7,69 (s, 2H) 7,72(s, 1 H) 7,94 (s, 2 H)
16	1H NMR (400 MHz, KLOOROFORM-d) δ ppm 0,84 (t, J=7,45 Hz, 6 H) 1,38 - 1,68 (m, 8 H) 1,72 - 1,87 (m, 2 H) 2,01 - 2,18 (m, 6 H) 2,28 - 2,41 (m, 1H) 2,89 (s, 3 H) 3,50 (dd, 2 H) 3,74 (dd, 2 H) 4,08 - 4,18 (m, 2 H) 4,62 - 4,78 (m, 2H) 4,82 (s, 2H) 7,69 (s, 2H) 7,73 (s, 1H) 8,52 (s, 2 H)
No.	1 H NMR
17	1H NMR (400 MHz, KLOOROFORM-d) δ ppm 0,86 (t, J=7,33 Hz, 6 H) 1,40 - 1,61 (m, 4 H) 1,74 - 1,84 (m, 2 H) 2,11 - 2,22 (m, 2 H) 2,33 - 2,46 (m, 2 H) 2,67 - 2,78 (m, 2 H) 3,09 - 3,19 (m, 1 H) 3,96 (s, 3 H) 4,09 - 4,23 (m, 2 H) 4,74 - 4,84 (m, 1 H) 4,87 (s, 2 H) 5,16 - 5,24 (m, 1 H) 7,54 (s, 1 H) 7,67 (s, 1 H) 7,71 (s, 2 H) 7,75 (s, 1 H) 8,44 (s, 2 H)
18	1H NMR (400 MHz, KLOOROFORM-d) δ ppm 0,74 (t, J=7,05 Hz, 3 H) 1,20 - 1,54 (m, 9 H) 1,62 - 1,76 (m, 2 H) 1,85 - 2,20 (m, 7 H) 4,04 - 4,17 (m, 2 H) 4,42 - 4,58 (m, 1 H) 4,73 - 4,86 (m, 1 H) 4,91 (br. s., 2 H) 7,67 (s, 2 H) 7,73 (s, 1 H) 8,63 (br. s., 2 H) 9,14 (s, 1 H)

19	¹ H NMR (400 MHz, Kloroform-d) δ ppm 1,28 (d, J=6,82 Hz, 6 H) 1,37 - 1,49 (m, 2 H) 1,55 - 1,70 (m, 4 H) 2,03 - 2,20 (m, 6 H) 2,28 - 2,40 (m, 1 H) 3,95 (s, 3 H) 4,31 - 4,44 (m, 2 H) 4,62 - 4,72 (m, 1 H) 4,76 - 4,84 (m, 1 H) 4,86 (s, 2 H) 7,53 (s, 1 H) 7,66 (s, 1 H) 7,69 (s, 2 H) 7,75 (s, 1 H) 8,43 (s, 2 H)
20	¹ H NMR (400 MHz, Kloroform-d) δ ppm 0,86 (t, J=7,33 Hz, 6 H) 1,34 - 1,69 (m, 6 H) 1,72 - 1,85 (m, 4 H) 2,02 - 2,23 (m, 6 H) 2,30 - 2,41 (m, 1 H) 3,95 (s, 3 H) 4,08 - 4,21 (m, 2 H) 4,62 - 4,70 (m, 1 H) 4,71 - 4,82 (m, 3 H) 7,12 (d, J=1,77 Hz, 2 H) 7,22 (t, J=1,89 Hz, 1 H) 7,53 (s, 1 H) 7,66 (s, 1 H) 8,43 (s, 2 H)
21	¹ H NMR (400 MHz, Kloroform-d) δ ppm 0,85 (t, J=7,30 Hz, 6 H) 1,04 - 1,15 (m, 2 H) 1,41 - 1,49 (m, 4 H) 1,75 - 1,94 (m, 6 H) 2,03 - 2,21 (m, 5 H) 2,25 - 2,35 (m, 1 H) 3,94 - 3,98 (m, 5 H) 4,12 - 4,24 (m, 2 H) 4,77 - 4,85 (m, 1 H) 4,88 (s, 2 H) 7,54 (s, 1 H) 7,67 (s, 1 H) 7,71 (s, 2 H) 7,75 (s, 1 H) 8,44 (s, 2 H)
22	¹ H NMR (400 MHz, Kloroform-d) δ ppm 0,85 (t, J=7,33 Hz, 6 H) 1,35 - 1,65 (m, 8 H) 1,73 - 1,85 (m, 2 H) 2,02 - 2,20 (m, 6 H) 2,31 - 2,40 (m, 1 H) 3,95 (s, 3 H) 4,09 - 4,20 (m, 2 H) 4,61 - 4,72 (m, 1 H) 4,73 - 4,85 (m, 3 H) 7,10 - 7,21 (m, 2 H) 7,32 (s, 1 H) 7,53 (s, 1 H) 7,66 (s, 1 H) 8,43 (s, 2 H)
23	¹ H NMR (400 MHz, Kloroform-d) δ ppm 0,86 (t, J=7,33 Hz, 6 H) 1,38 - 1,53 (m, 4 H) 1,64 - 1,80 (m, 9 H) 2,11 - 2,22 (m, 4 H) 3,95 (s, 3 H) 4,22 - 4,36 (m, 3 H) 4,54 - 4,65 (m, 1 H) 4,86 (s, 2 H) 7,56 (s, 1 H) 7,66 (s, 1 H) 7,68 (s, 2 H) 7,75 (s, 1 H) 8,47 (s, 2 H)
24	¹ H NMR (400 MHz, Kloroform-d) δ ppm 0,84 (t, J=7,33 Hz, 6 H) 1,35 - 1,53 (m, 6 H) 1,74 - 1,83 (m, 4 H) 2,03 - 2,18 (m, 6 H) 2,29 - 2,40 (m, 1 H) 3,93 - 3,97 (m, 2 H) 4,05 - 4,09 (m, 2 H) 4,10 - 4,20 (m, 2 H) 4,61 - 4,75 (m, 2 H) 4,79 (s, 2 H) 7,68 (s, 2 H) 7,73 (s, 1 H) 8,11 (s, 2 H)

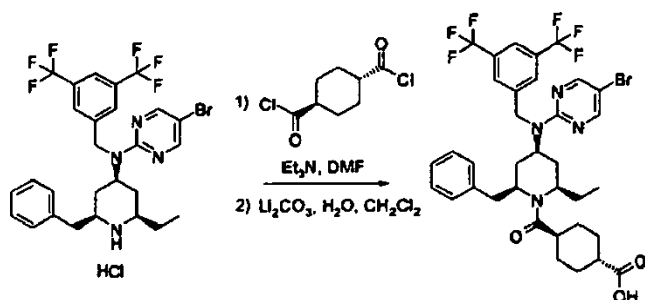
26	¹ H NMR (400 MHz, KLOOROFORM-d) δ ppm 0,92 (t, J=7,30 Hz, 3 H) 1,41 - 1,51 (m, 6 H) 1,52 - 1,68 (m, 4 H) 1,76 - 1,84 (m, 1 H) 2,05 - 2,21 (m, 4 H) 2,24 - 2,51 (m, 3 H) 2,97 - 3,02 (m, 3 H) 3,26 (dd, J=12,59, 3,53 Hz, 1 H) 3,80 - 3,85 (m, 3 H) 4,23 - 4,33 (m, 2 H) 4,62 - 4,74 (m, 3 H) 4,88 (d, J=16,62 Hz, 1 H) 7,05 - 7,21 (m, 5 H) 7,62 (s, 2H) 7,72 (s, 1 H) 8,05 (s, 2 H)
----	--

Referanseeksempel 2: Syntese av (4-{cis-2-benzyl-4-[(3,5-bis(trifluormetyl)benzyl)-(5-brompyrimidin-2-yl)-amino]-6-etyl
5 etylpiperidin-1-karbonyl}-sykloheksyl)-eddiksyre



Til en løsning av (4-{cis-2-benzyl-4-[(3,5-bis(trifluormetyl)benzyl)-(5-brompyrimidin-2-yl)-amino]-6-etyl
 10 piperidin-1-karbonyl}-sykloheksyl)-eddiksyreetyler (13 mg 0,0163 mmol) i dioksan (1 ml) tilsettes vandig 5 M HCl (1 ml). Blandingen omrøres ved 100 °C i 3 timer. Produktet renses ved reversfase-HPLC for å gi (4-{cis-2-benzyl-4-[(3,5-bis(trifluormetyl)benzyl)-(5-brompyrimidin-2-yl)-amino]-6-etyl
 15 piperidin-1-karbonyl}-sykloheksyl)-eddiksyre (2,3 mg, 18 %); ESI-MS m/z: 769 [M+1]⁺, retensjonstid 2,61 min (betingelse A).

Referanseeksempel 3: Syntese av trans-4-{cis-2-benzyl-4-[(3,5-bis(trifluormetyl)benzyl)-(5-brompyrimidin-2-yl)-amino]-6-etyl
 20 piperidin-1-karbonyl}-sykloheksankarboksylsyre



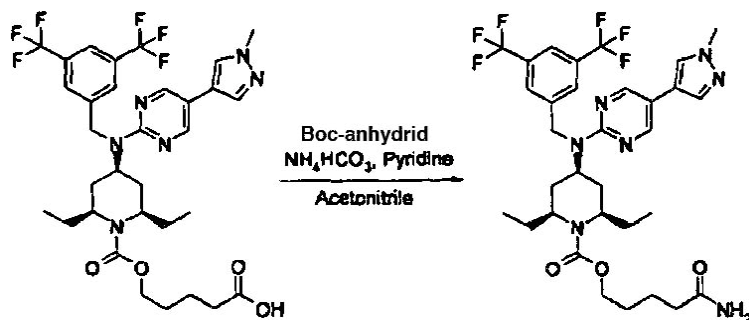
Til en løsning av trans-sykloheksan-1,4-dikarboksylsyre (135 mg, 0,784 mmol) i THF (2 ml) tilsettes tionylklorid (572 μ L, 7,84 mmol). Blandingen omrøres ved romtemperatur i 18 timer, deretter konsentreres blandingen under redusert trykk. Den oppnådde resten settes til en løsning av (cis-2-benzyl-6-etyl-piperidin-4-yl)-(3,5-bis(trifluormetyl)benzyl)-(5-brom-pyrimidin-2-yl)-aminhydroklorid (50 mg, 0,0784 mmol), trietylamin (329 μ L, 2,35 mmol) i DMF (2 ml). Blandingen omrøres ved 150 °C i 1 time under mikrobølgestråling. Til blandingen tilsettes diklormetan (5 ml), H₂O (5 ml) og Li₂CO₃ (173 mg, 2,35 mmol). Blandingen omrøres ved romtemperatur i 2 timer og ekstraheres med diklormetan. Det organiske sjiktet konsentreres under redusert trykk og den oppnådde resten renses ved reversfase-HPLC for å gi 4-{cis-2-benzyl-4-[(3,5-bis(trifluormetyl)benzyl)-(5-brompyrimidin-2-yl)-amino]-6-etyl-piperidin-1-karbonyl}-sykloheksankarboksylsyre (9,0 mg, 15 %); ESI-MS m/z 755 [M+1]⁺, retensjonstid 2,60 min (betingelse A).

Den følgende forbindelsen fremstilles ifølge fremgangsmåten i referanseeksempel 3

Nr.	Produkt	ESI-MS [M+1] ⁺	m/z	Retensjonstid (min)	Utgangsmateriale
1		755		2.65 (betingelse A)	

Referanseeksempel 4: Syntese av cis-4-[(3,5-bis(trifluormetyl)benzyl)-[5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-pyrimidin-2-yl]-amino]-2,6-dietyl-piperidin-1-karboksytsyre 4-karbamoyl-butylester

5

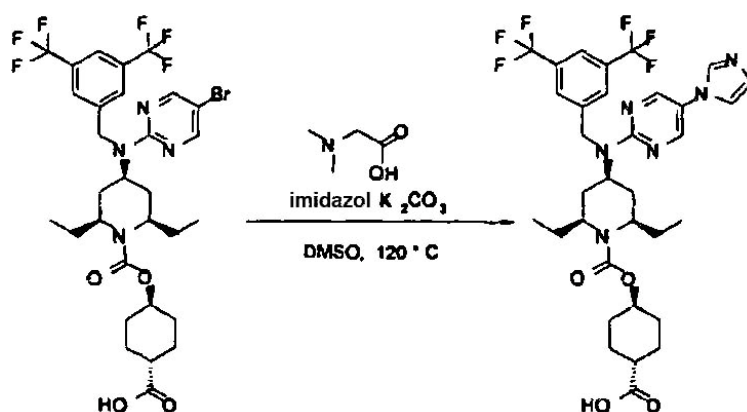


Til en løsning av cis-4-[(3,5-bis(trifluormetyl)benzyl)-[5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-pyrimidin-2-yl]-amino]-2,6-dietyl-piperidin-1-karboksytsyre 4-karboksy-butylester (50 mg, 0,0730 mmol), di-tert-butylidikarbonat (25,5 mg, 0,117 mmol) og pyridin (4,34 μ L, 0,0533 mmol) i acetonitril (1 ml) tilsettes ammoniumhydrogenkarbonat (8,65 mg, 0,110 mmol) ved romtemperatur. Blandingen omrøres i 15 timer ved romtemperatur. Til blandingen tilsettes vann, og løsningen ekstraheres med diklormetan. Løsemidlet fjernes under redusert trykk, og den oppnådde resten renses ved silikagelkolonnekromatografi for å gi cis-4-[(3,5-bis(trifluormetyl)benzyl)-[5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-pyrimidin-2-yl]-amino]-2,6-dietyl-piperidin-1-karboksytsyre 4-karbamoyl-butylester (37 mg, 74 %); ESI-MS m/z : 684 $[M+1]^+$, retensjonstid 2,30 min (betingelse A).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, KLOROFORM- d) δ ppm 0,85 (t, $J=7,33$ Hz, 6 H) 1,41 - 1,55 (m, 4 H) 1,69 - 1,85 (m, 6 H) 2,10 - 2,21 (m, 2 H) 2,29 (t, 2 H) 3,95 (s, 3H) 4,10 - 4,22 (m, 4H) 4,74 - 4,83 (m, 1 H) 4,86 (s, 2 H) 5,29 (br. s., 1 H) 5,49 (br. s., 1 H) 7,54 (s, 1 H) 7,66 (s, 1 H) 7,71 (s, 2 H) 7,75 (s, 1 H) 8,43 (s, 2 H)

Eksempel 5: Syntese av cis-4-[(3,5-bis(trifluormetyl)benzyl)-(5-imidazol-1-yl-pyrimidin-2-yl)-amino]-2,6-dietyl-piperidin-1-karboksytsyre-trans-4-karboksy-sykloheksylester

25

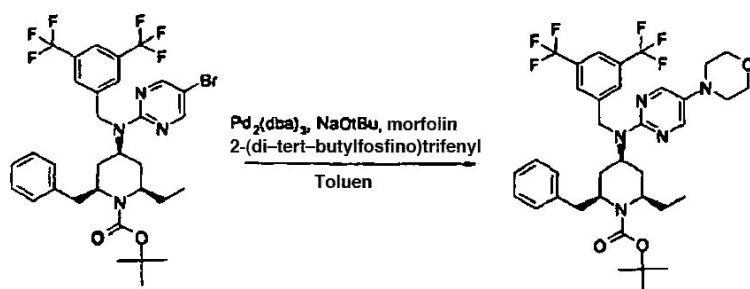


En blanding av cis-4-[(3,5-bis(trifluormetyl)benzyl)-(5-brom-pyrimidin-2-yl)-amino]-2,6-dietyl-piperidin-1-karboksylysyre trans-4-karboksy-sykloheksylester (0,56 mmol, 398 mg), imidazol (1,12 mmol, 77 mg), kobberjodid (0,56 mmol, 107 mg), dimetylamino-eddiksyre (0,56 mmol, 58 mg) og kaliumkarbonat (1,68 mmol, 232 mg) i dimetylsulfoksid (2 ml) tillates å oppvarmes til 120 °C og omrøres i 67 timer. Blandingen avkjøles til romtemperatur og deretter tilsettes vann. Blandingen filtreres og ekstraheres med CH₂Cl₂. Det kombinerte organiske sjiktet konsentreres under redusert trykk og oppnådd rest renses ved silikagelkolonnekromatografi (eluent: CH₂Cl₂/ EtOH) for å gi cis-4-[(3,5-bis(trifluormetyl)benzyl)-(5-imidazol-1-yl-pyrimidin-2-yl)-amino]-2,6-dietyl-piperidin-1-karboksylysyre trans-4-karboksy-sykloheksylester (100 mg, 26 %); ESI-MS m/z: 697 [M+1]⁺. Retensjonstid 2,00 min (betingelse A).

¹ H NMR (400 MHz, Kloroform-d) δ ppm 0,85 (t, J=7,33 Hz, 6 H) 1,36 1,51 (m, 2 H) 1,52 - 1,65 (m, 4 H) 1,72 - 1,85 (m, 4 H) 2,02 - 2,22 (m, 6 H) 2,28 - 2,39 (m, 1 H) 4,12 - 4,23 (m, 2 H) 4,62 - 4,69 (m, 1 H) 4,72 - 4,83 (m, 1 H) 4,89 (s, 2 H) 7,13 (s, 1 H) 7,24 (s, 1 H) 7,70 (s, 2 H) 7,72 (s, 1 H) 7,77 (s, 1 H) 8,39 (s, 2 H)

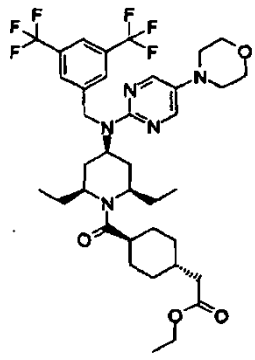
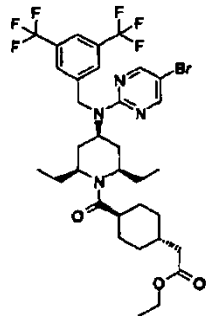
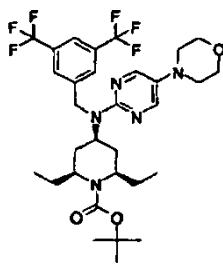
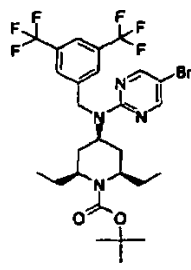
Fremstilling av utgangsmaterialene kan gjøres som følger.

Mellomprodukt - eksempel 6: Syntese av cis-2-benryl-4-[(3,5-bis(trifluormetyl)benzyl)-(5-morfolin-4-yl-pyrimidin-2-yl)-amino]-6-etyl-piperidin-1-karboksylysyre-tert-butylester



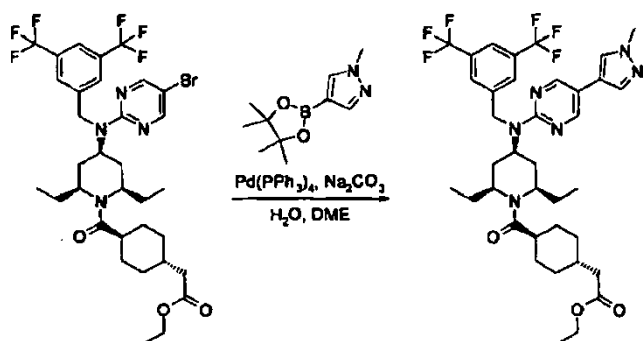
Til en blanding av cis-2-benzyl-4-1(3,5-bis(trifluormetyl)benzyl)-(5- brom-
 5 pyrimidin-2-yl)-amino]-6-etylpipeidin-1-karboksytsyre-tert-butylester (315 mg,
 0,449 mmol), tris(dibenzylidenacetone)dipalladium(0) (82,3 mg, 0,0900 mmol),
 2-(di-tert-butylfosfino)bifenyl (53,7 mg, 0,180 mmol) og natrium-tert-butoksid
 (173 mg, 180 mmol) i toluen tilsettes morfolin (78,5 uL, 0,898 mmol) ved rom-
 temperatur under nitrogen. Blandingen omrøres ved 100 °C i 3 timer. Etterpå
 10 avkjøles blandingen til romtemperatur, mettet vandig NH_4Cl tilsettes og blan-
 dingen ekstraheres med AcOEt. Det kombinerte organiske sjiktet vaskes med
 saltløsning, tørkes over Na_2SO_4 , filtreres, konsentreres under redusert trykk og
 renses ved silikagelkolonnekromatografi for å gi cis-2-benzyl-4-[(3,5-
 bis(trifluormetyl)benzyl)-(5-morfolin-4-yl-pyrimidin-2-yl)-amino]-6-
 etylpipeddine-1-karboksytsyre-tert-butylester (265 mg, 83,4 %); ESI-MS m/z
 15 708 $[\text{M}+1]^+$, retensjonstid 2,61 min (betingelse A).

De følgende forbindelser fremstilles ifølge fremgangsmåten for mellomproduk-
 teksempel 6

Nr.	Produkt	ESI-MS [M+1] ⁺	m/z	Retensjonstid (min)	Utgangsmateriale
1		742		2.30 (betingelse A)	
	racemat				racemat
2		646		2.43 (betingelse A)	

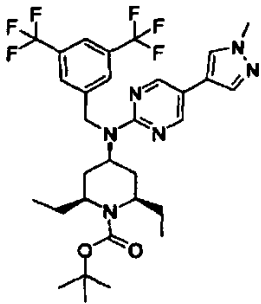
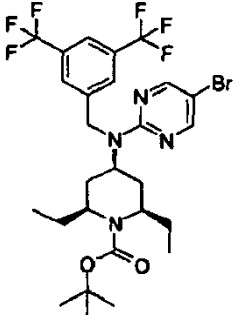
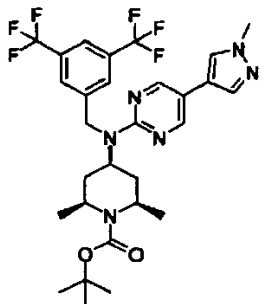
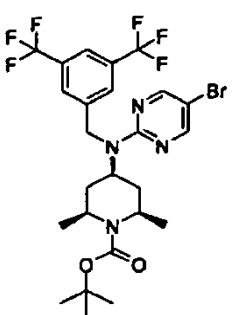
Mellomprodukt - eksempel 7: Syntese av [trans-4-(cis-4-((3,5-bis(trifluormetyl)benzyl)-{5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-pyrimidin-2-yl]-amino}-2,6-dietyl)piperidin-1-karbonyl)-sykloheksyl]-eddiksyreetyler

5

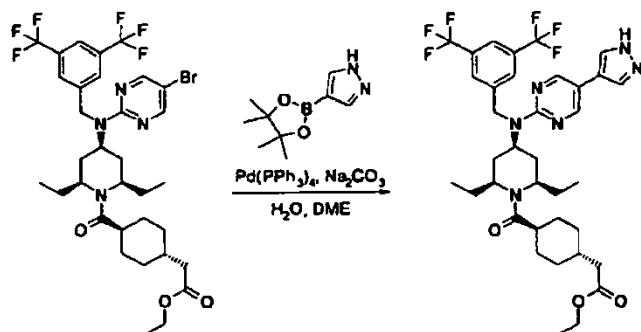


(trans-4-{cis-4-[(3,5-bis(trifluormetyl)benzyl)-(5-brom-pyrimidin-2-yl)-amino]-2,6-diethylpiperidin-1-karbonyl}-syklokseksyl)-eddiksyreetyler (205 mg, 0,419 mmol), 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioksaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (87,2 mg, 0,419 mmol), tetrakis(trifenylfosfin)palladium(0) (32,2 mg, 0,0279 mmol) og natriumkarbonat (59,1 mg, 0,558 mmol) løses i H₂O (0,54 ml) og DME (2,7 ml) ved romtemperatur. Blandingen omrøres ved 95 °C i 3 timer og avkjøles til romtemperatur. Til blandingen tilsettes vann, og løsningen ekstraheres med diklormetan. Løsemidlet fjernes under redusert trykk, og den oppnådde resten renses ved silikagelkolonnekromatografi for å gi [trans-4-(cis-4-{[3,5-bis(trifluormetyl)benzyl]-[5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-pyrimidin-2-yl]-amino}-2,6-diethylpiperidin-1-karbonyl)-sykloheksyl]-eddiksyreetyler, ESI-MS m/z 737 [M+1]⁺, retensjonstid 2,35 min (betingelse A).

De følgende forbindelser fremstilles ifølge fremgangsmåten for mellomproduktseksempel 7

Nr.	Produkt	ESI-MS [M+1] ⁺	m/z	Retensjonstid (min)	Utgangsmateriale
1		641		2.56 (betingelse A)	
2		613		4.90 (betingelse C)	

Mellomprodukt - eksempel 8: Syntese av [trans4-(cis-4-{[3,5-bis(trifluormetyl)benzyl]-[5-(1H-pyrazol-4-yl)-pyrimidin-2-yl]amino}-2,6-diethylpiperidin-1-karbonyl)-sykloheksyl]-eddiksyreetyler



5

(trans-4-{cis-4-[(3,5-bis(trifluormetyl)benzyl)-(5-brom-pyrimidin-2-yl)-amino]-2,6-diethylpiperidin-1-karbonyl}-cydoheksyl)-eddiksyreetyler (205 mg, 0,419 mmol), 1-(tetrahydro-pyran-2-yl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioksaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (116 mg, 0,419 mmol), tetrakis(trifenylfosfin)palladium(O) (32,2 mg, 0,0279 mmol) og natriumkarbonat (59,1 mg, 0,558 mmol) løses i H₂O (0,54 ml) og DME (2,7 ml). Blandingen omrøres ved 95 °C i 2 timer og avkjøles til romtemperatur. Til blandingen tilsettes 1 M HCl i EtOH (6 ml), og løsningen omrøres ved romtemperatur i 2 timer. Til blandingen tilsettes 4 M HCl i dioksan (6 ml), og løsningen omrøres ved romtemperatur i 2 timer. Mettet vandig NaHCO₃ settes til blandingen, og løsningen ekstraheres med diklormetan. Løse-

midlet fjernes under redusert trykk, og den oppnådde resten renses ved silika-

gelkolonnekromatografi for å gi [trans-4-(cis-4-{(3,5-bis(trifluormetyl)benzyl)-[5-(1H-pyrazol-4-yl)-pyrimidin-2-yl]-amino}-2,6-diethylpiperidin-1-karbonyl)-sykloheksyl]-eddiksyreetyler (140 mg 69,4 %); ESI-MS m/z 723 [M+1]⁺, retensjonstid 2,29 min (betingelse A).

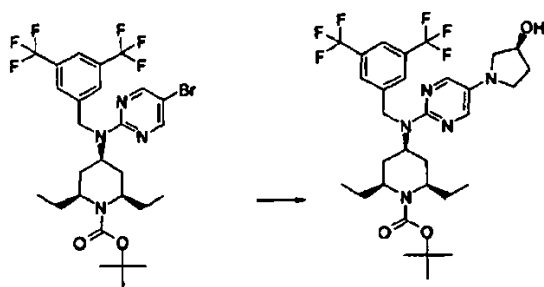
10

15

20

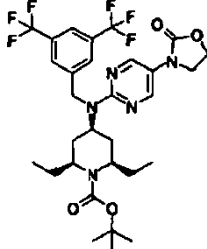
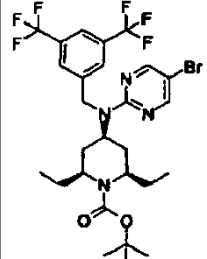
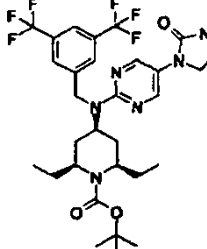
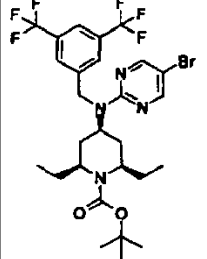
Mellomprodukt - eksempel 9: cis-4-{(3,5-Bis(trifluormetyl)benzyl)-[5-((S)-3-hydroksy-pyrrolidin-1-yl)-pyrimidin-2-yl]-amino}-2,6-diethylpiperidin-1-karboksylsyre-tert-butylester

25

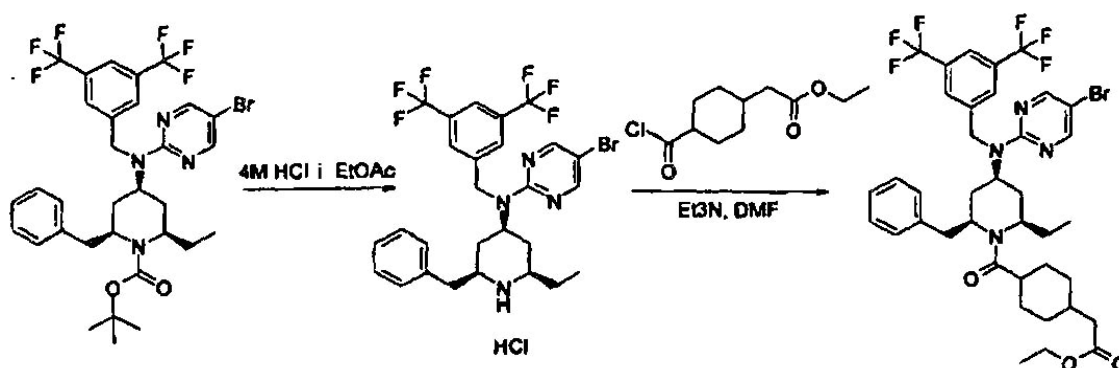


Pd2(dba)₃ (10,7 mg, 0,012 mmol) og 2-(di-tert-butylfosfino)bifenyl (7,0 mg, 0,023 mmol) løses i toluen (2 ml). Etter avkjøling tilsettes natrium-tert-butoksid
 5 (90 mg, 0,940 mmol), (S)-(-)-3-benzoyloksypyrrolidin (0,67 g, 5,5 mmol) og cis-4-[(3,5-bis(trifluormetyl)benzyl)-(5-brom-pyrimidin-2-yl)-amino]-2,6-dietyl-
 piperidin-1-karboksylsyre-tert-butylester (0,52 g, 2,2 mmol), og reaksjonsblandingens oppvarmes ved 100 °C i 3 timer. Etter avkjøling til romtemperatur
 tilsettes MeOH (4 ml), THF(1 ml) og vandig 5 M NaOH, og reaksjonsblandingen
 10 omrøres ved romtemperatur i ytterligere 1 time. Etter tilsetting av mettet vandig NH₄Cl ekstraheres blandingen med EtOAc. Det kombinerte organiske sjiktet
 konsentreres etter tørking over MgSO₄ for å oppnå cis-4-{(3,5-bis(trifluormetyl)benzyl)-[5-((S)-3-hydroksy-pyrrolidin-1-yl)-pyrimidin-2-yl]-
 amino}-2,6-dietyl-
 15 piperidin-1-karboksylsyre-tert-butylester som fargeløs olje (110 mg, 73 %) etter rensing ved silikagelkolonnekromatografi.

De følgende forbindelser fremstilles ved anvendelse av den samme fremgangsmåten som beskrevet i referanseeksempel 3.

Nr.	Produkt	ESI-MS m/z [M+1] ⁺	Retensjonstid (min)	Ut- gangsma- teriale	Utgangsmateriale
1		646	2.40 (betingelse A)		 trans-sykloheksan-1,2- diamin i stedet for di- metylamino-eddiksyre
2		659	2.42 (betingelse A)		 trans-sykloheksan-1,2- diamin i stedet for di- metylamino-eddiksyre

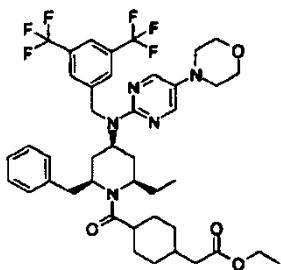
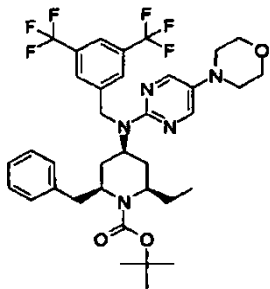
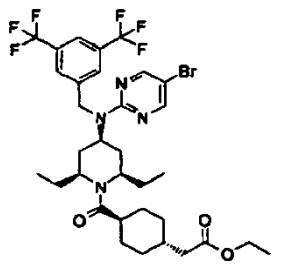
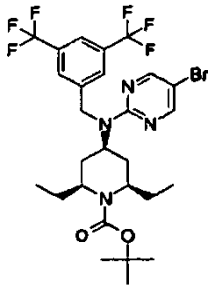
Mellomprodukt - eksempel 10: Syntese av (4-{cis-2-benzyi-4-[(3,5-bis(trfluormetyl)benzyl)-(5-brom-pyrimidin-2-yl)-amino]-6-etylpiperidin-1-karbonyl}-sykloheksyl)-eddiksyreetylester



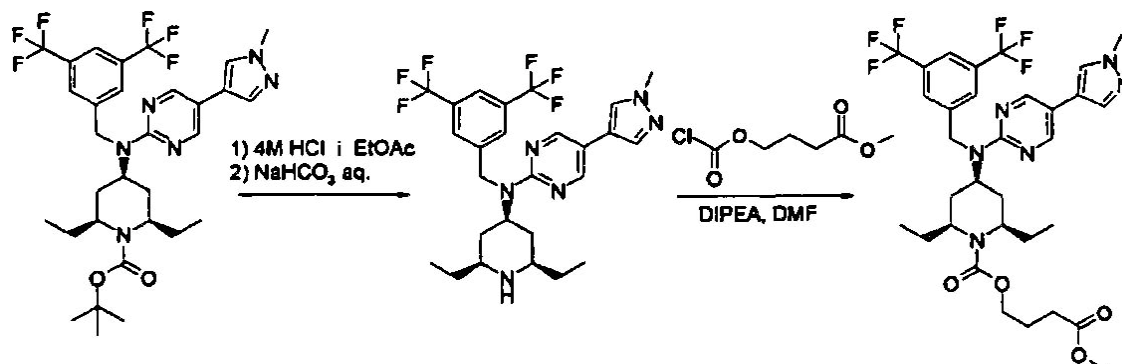
cis-2-benzyl-4-[(3,5-bis(trifluormetyl)benzyl)-(5-brom-pyrimidin-2-yl)-amino]-6-ethylpiperidin-1-karboksytsyre-tert-butylester (900 mg, 1,29 mmol) løses i 4 M HCl i AcOEt. Løsningen omrøres ved romtemperatur i 4 timer og fjernes deretter under redusert trykk. Til den oppnådde resten settes dietyleter, og presipitatene filtreres og vaskes med eter. Det faste stoffet tørkes under redusert trykk for å gi (cis-2-benzyl-6-ethylpiperidin-4-yl)-(3,5-bis(trifluormetyl)benzyl)-(5-brom-pyrimidin-2-yl)-aminhydroklorid (771 mg 93,6 %); ESI-MS m/z 601 $[M+1]^+$, retensjonstid 2,14 min (betingelse A).

Til en løsning av 4-etoksykarbonylmetyl-sykloheksankarboksytsyre (83,9 mg, 0,392 mmol) i THF 1 ml tilsettes tionylklorid (143 μ L, 1,96 mmol). Blandingen omrøres ved romtemperatur i 18 timer og konsentreres deretter under redusert trykk. Den oppnådde resten settes til en løsning av (cis-2-benzyl-6-ethylpiperidin-4-yl)-[3,5-bis(trifluormetyl)benzyl]-(5-brom-pyrimidin-2-yl)-aminhydroklorid (50 mg, 0,0784 mmol), trietylamin (110 μ L, 0,784 mmol) i DMF (2 ml). Blandingen omrøres ved 150 $^{\circ}$ C i 1 time under mikrobølgestråling. Produktet renses ved reversfase-HPLC for å gi (4-{cis-2-benzyl-4-[(3,5-bis(trifluormetyl)benzyl)-(5-brompyrimidin-2-yl)-amino]-6-ethylpiperidin-1-karbonyl}-sykloheksyl)-eddiksyreetyylester (13 mg, 20,8 %); ESI-MS m/z 797 $[M+1]^+$, retensjonstid 2,79 min (betingelse A).

De følgende forbindelser fremstilles ifølge fremgangsmåten for mellomproduktsempel 10 ved anvendelse av tilsvarende karboksytsyre.

Nr.	Produkt	ESI-MS [M+1] ⁺	m/z	Retensjonstid (min)	Utgangsmateriale
1		804		2.46 (betingelse A)	
2		735		2.54 (betingelse A)	

Mellomprodukt - eksempel 11: Syntese av cis-4-[(3,5-bis(trifluormetyl)benzyl)-[5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-pyrimidin-2-yl]-amino]-2,6-dietyl-piperidin-1-karboksylysyre 3-metoksykarbonyl-propylester



cis-4-{(3,5-bis(trifluormetyl)benzyl)-[5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-pyrimidin-2-yl]-amino}-2,6-diethylpiperidin-1-karboksylysyre-tert-butylester løses i 4 M HCl i AcOEt. Løsningen omrøres ved romtemperatur i 2 timer, og presipitatene innsamles ved filtrering.

5

Til det faste stoffet tilsettes mettet vandig NaHCO₃ og AcOEt, og løsningen ekstraheres med AcOEt. Det organiske sjiktet vaskes med saltløsning, tørkes over MgSO₄ og konsentreres under redusert trykk for å gi (3,5-bis(trifluorometyl)benzyl)-(cis-2,6-diethylpiperidin-4-yl)-[5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-pyrimidin-2-yl]-amin (5,0 g, 91 %); ESI-MS m/z 541 [M+1]⁺, retensjonstid 1,84 min (betingelse A).

10

15

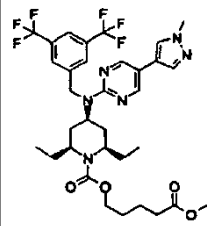
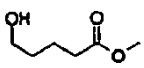
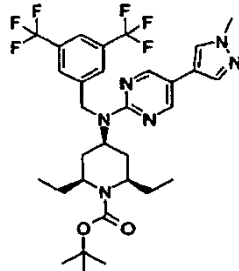
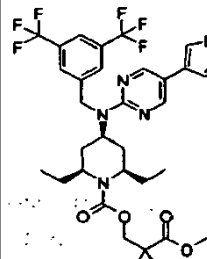
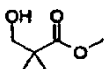
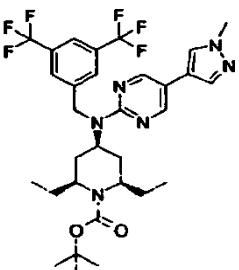
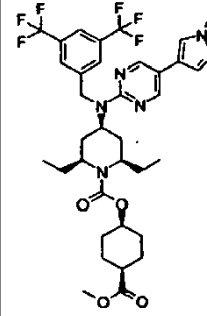
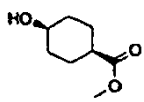
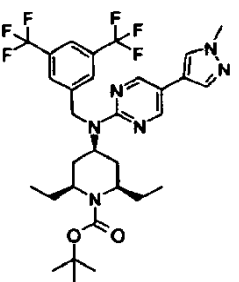
Til 4-hydroksy-smørsyremetylester (43,7 mg, 0,370 mmol) tilsettes en løsning av trifosgen (73,6 mg, 0,248 mmol) i diklormetan (2 ml) og en løsning av pyridin (31,4 uL, 0,388 mmol) i diklormetan (2 ml) sekvensielt ved 0 °C. Blandingen omrøres ved romtemperatur i 3 timer. Til blandingen tilsettes mettet vandig NH₄Cl, og blandingen ekstraheres med diklormetan. Løsemidlet fjernes under redusert trykk. Den oppnådde resten settes til en løsning av (3,5-bis(trifluormetyl)benzyl)-(cis-2,6-diethylpiperidin-4-yl)-[5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-pyrimidin-2-yl]-amin (100 mg, 0,185 mmol) i DMF (100 uL) ved romtemperatur, deretter tilsettes diisopropyletylamin (60 uL, 0,463 mmol). Etter omrøring ved romtemperatur i 15 timer, H₂O tilsettes og løsningen ekstraheres med diklormetan. Det organiske sjiktet konsentreres under redusert trykk, og resten renses ved silikagelkolonnekromatografi for å gi cis-4-{(3,5-bis(trifluormetyl)benzyl)-[5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-pyrimidin-2-yl]-amino}-2,6-diethylpiperidin-1-karboksylysyre 3-metoksykarbonylpropylester (121 mg, 95,4 %); ESI-MS m/z 685 [M+1]⁺, retensjonstid 2,29 min (betingelse A).

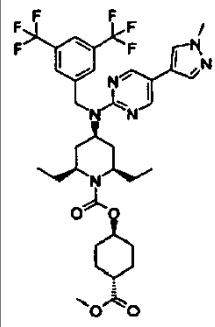
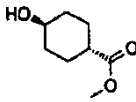
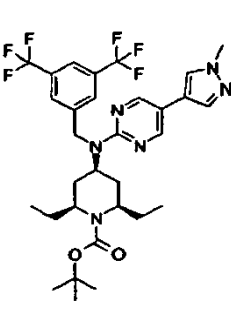
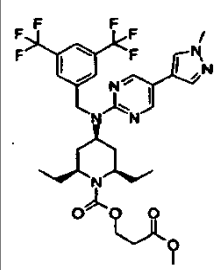
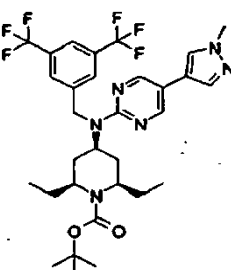
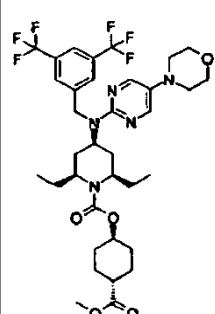
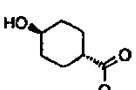
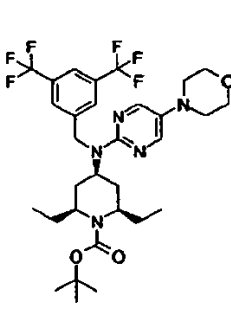
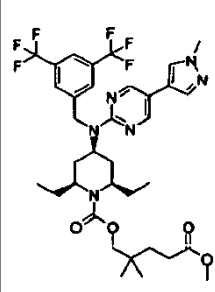
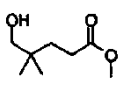
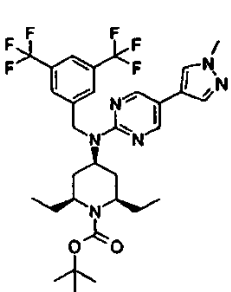
20

25

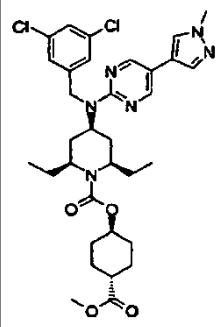
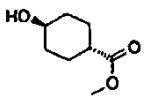
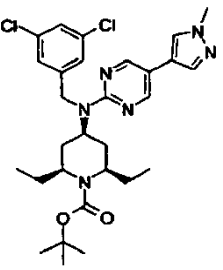
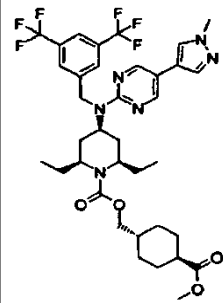
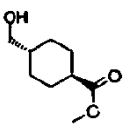
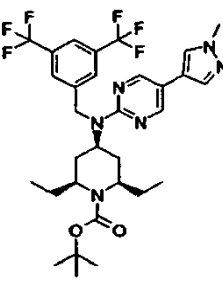
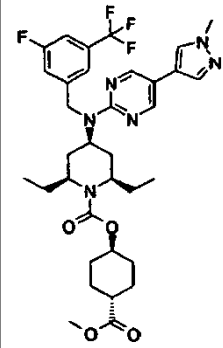
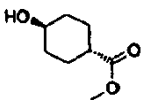
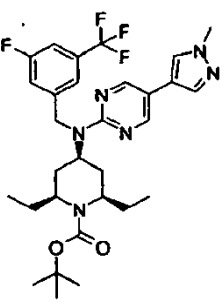
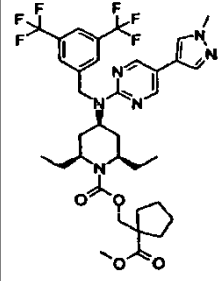
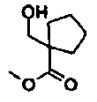
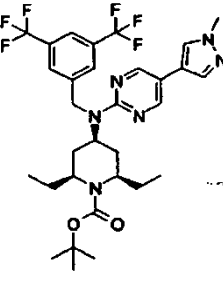
30

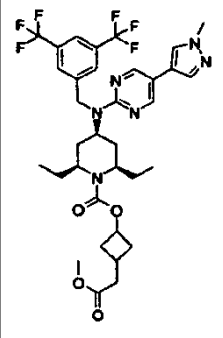
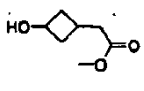
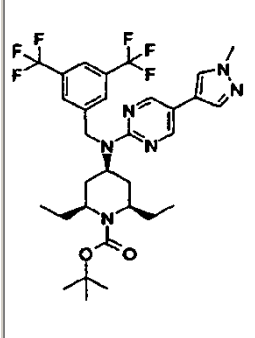
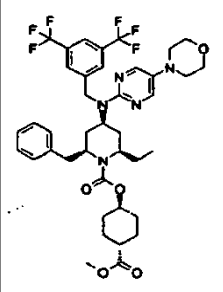
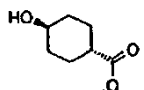
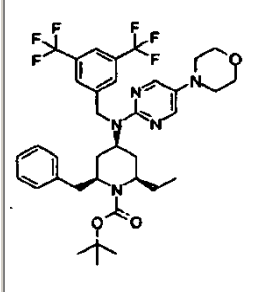
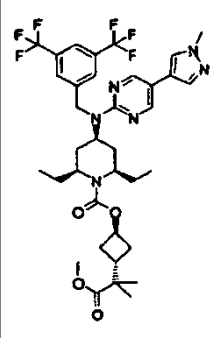
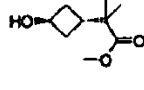
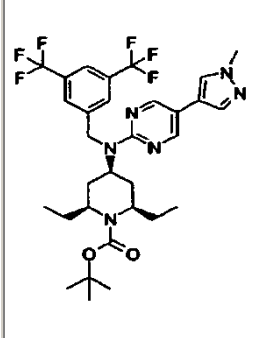
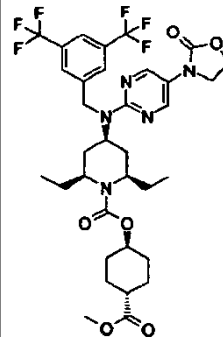
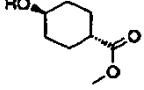
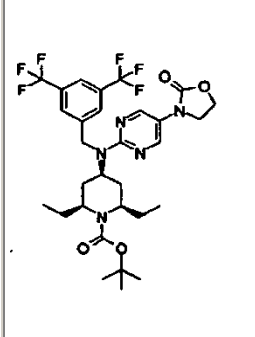
De følgende forbindelser fremstilles ifølge fremgangsmåten for mellomproduktseksempel 11 ved anvendelse av tilsvarende alkohol.

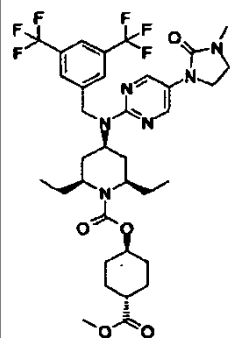
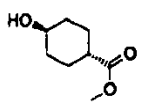
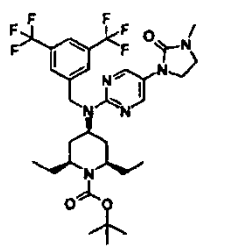
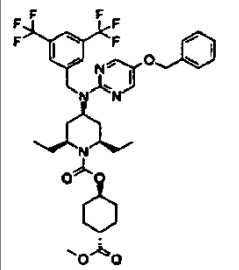
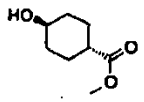
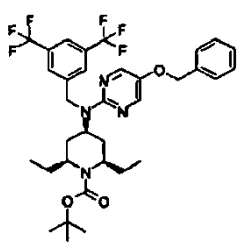
Nr.	Produkt	ESI-MS m/z [M+1] ⁺	Retensjons- tid (min)	Utgangs- materiale	Utgangsmateriale
1		699	2.32 (betingelse A)		
2		699	2.34 (betingelse A)		
3		725	2.35 (betingelse A)		

4		725	2.39 (betingelse A)		
5		671	2.25 (betingelse A)		
6		730	2.39 (betingelse A)		
7		723	2.36 (betingelse A)		

8		913	5.26 (betingelse B)	
9		697	2.33 (betingelse A)	
10		713	2.33 (betingelse A)	
11		697	2.36 (betingelse A)	

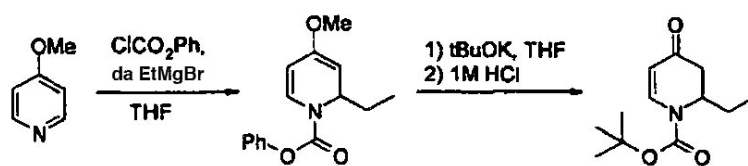
12		657	5.25 (betingelse B)		
13		738	2.48 (betingelse A)		
14		675	5.26 (betingelse B)		
15		725	2.59 (betingelse A)		

16		711	2.41 (betingelse A)		
17		792	2.51 (betingelse A)		
18		739	2.53 (betingelse A)		
19		730	2.34 (betingelse A)		

20		743	2.36 (betingelse A)		
21		751	2.63 (betingelse A)		

Mellomprodukteksempel 12

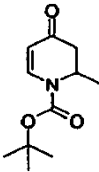
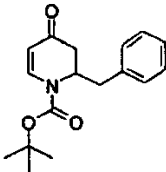
1) Syntese av 2-etyl-okso-3,4-dihydro-2H-pyridin-1-karboksytsyre-tert-butylester



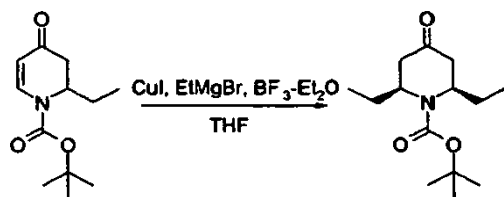
Til en løsning av 4-metoksyppridin (15,6 g, 143 mmol) i tørt THF (1 L) avkjølt til -35 °C tilsettes ClCO₂Ph (22,7 g, 144 mmol). Etter omrøring av slurrien i 1 time tilsettes EtMgBr (150 ml, 150 mmol) langsomt i løpet av 30 min. Blandingen varmes opp til 10 °C over 2 timer og stanses deretter med H₂O. Reaksjonsblandingen ekstraheres to ganger med Et₂O (1 L), det kombinerte organiske sjiktet tørkes over Na₂SO₄, og løsemidlet fjernes under redusert trykk. Til en løsning av den resulterende fargeløse oljen tilsettes t-BuOK (64 g, 572 mmol) i tørt THF (500 ml) ved -78 °C. Reaksjonsblandingen omrøres natten over og oppvarmes til romtemperatur. Reaksjonsblandingen fortynnes med Et₂O, stanses med is, for-

deles, og det organiske sjiktet vaskes tre ganger med 1,5 N vandig NaOH og deretter med saltløsning, tørkes over MgSO₄ og konsentreres i redusert trykk for å gi 2-etyl-4-okso-3,4-dihydro-2H-pyridin-1-karboksytsyre-tert-butylester som en blekgul olje (27,8 g, 86 % utbytte); ESI-MS m/z: 226 [M+1]⁺, retensjonstid 1,64 min (betingelse A).

Det følgende materialet fremstilles ifølge ovenstående fremgangsmåte.

Navn	Struktur	Reagens
2-Metyl-4-okso-3,4-dihydro-2H-pyridin-1-karboksytsyre-tert-butylester		MeMgBr i stedet for EtMgBr
2-Benzyl-4-okso-3,4-dihydro-2H-pyridin-1-karboksytsyre-tert-butylester		BnMgBr i stedet for EtMgBr

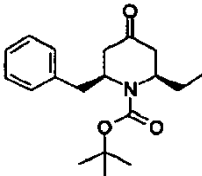
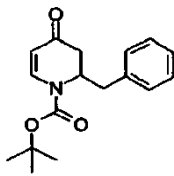
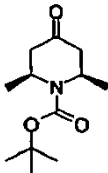
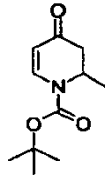
2) Syntese av 2,6-dietyl-4-okso-piperidin-1-karboksytsyre-tert-butylester



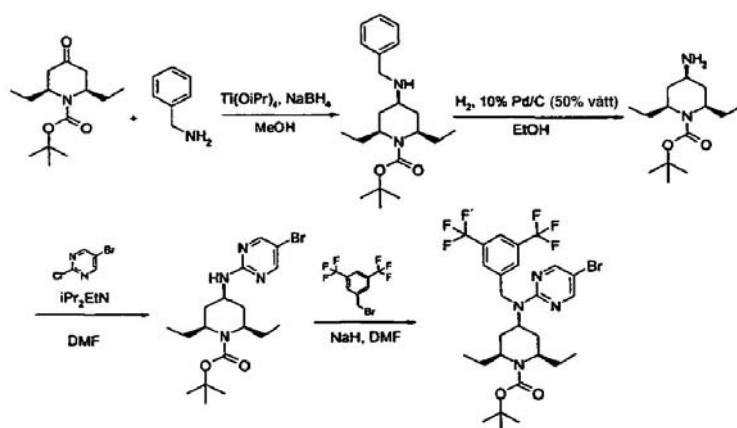
CuI (0,82 mmol, 156 mg) i en kolbe renses med N₂ tilsettes 1,00 M tetrahydrofuranløsning av EtMgBr (0,82 mmol), 0,82 ml) ved -78 °C. Etter omrøring av suspensjonen i 30 min tilsettes BF₃·Et₂O (0,41 mmol, 57,9 mg) og blandingen omrøres i 10 min ved den samme temperaturen. Til suspensjonen tilsettes tetrahydrofuranløsning (3,3 ml) av 2-etyl-4-okso-3,4-dihydro-2H-pyridin-1-

karboksylsyre-tert-butylester (0,41 mmol, 92,7 mg) ved -78 °C, deretter tillates blandingen å omrøres i 1,5 timer og tillates deretter å omrøres ved -40 °C i 2 timer. Blandingens varmes opp til romtemperatur og stanses med mettet vandig NH₄Cl og ekstraheres med EtOAc. De kombinerte organiske sjiktene vaskes med saltløsning, tørkes over MgSO₄, filtreres, konsentreres under redusert trykk og renses ved silikagelkolonnekromatografi (eluent: heksan / EtOAc = 10/1) og cis- og transisomerer av racemisk 2,6-dietyl-4-okso-piperidin-1-karboksylsyre-tert-butylester (50 mg, 50 %) separeres; ESI-MS m/z: 200 [M-tBu+2]⁺, retensjonstid 3,51 min. (betingelse A).

Det følgende materialet fremstilles ifølge ovenstående fremgangsmåte.

Navn	Struktur	Utgangsmateriale
2-Benzyl-6-etyl-4-okso-piperidin-1-karboksylsyre-tert-butylester		
2,6-Dimetyl-4-okso-piperidin-1-karboksylsyre-tert-butylester		 MeMgBr i stedet for EtMgBr

3) Syntese av cis-4-{{(5-brom-pyrimidin-2-yl)[3,5-bis(trifluormetylbenzyl)]}amino-2,6-dietyl-piperidin-1-karboksylsyre-tert-butylester



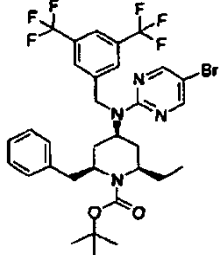
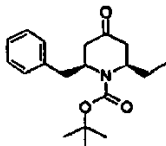
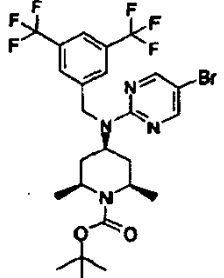
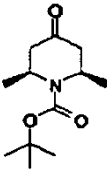
Til en blanding av cis-2,6-dietyl-4-okso-piperidin-1-karboksytsyre-tert-butylester (11,1 g, 44 mmol) i MeOH (150 ml) tilsettes benzylamin (7,1 ml, 65 mmol) og titantetraisopropoksid (26 ml, 87 mmol) ved 0 °C. Blandingen omrøres natten over under oppvarming til romtemperatur. Etter tilsetning av natriumtetraborohydrid (2,5 g, 65 mmol) omrøres blandingen i ytterligere 1 time ved romtemperatur. H₂O og EtOAc settes til blandingen og det resulterende presipitatet fjernes ved filtrering. Filtratet vaskes sekvensielt med mettet vandig NaHCO₃ og saltløsning. Det vandige sjiktet ekstraheres med EtOAc og det kombinerte organiske sjiktet konsentreres etter tørking over MgSO₄ for å oppnå cis-4-benzylamino-2,6-dietyl-piperidin-1-karboksytsyre-tert-butylester som klar olje (13,9 g, 92 %) etter rensing. ESI-MS m/z: 346 [M+1]⁺, retensjonstid 1,80 min (betingelse A).

cis-4-Benzylamino-2,6-dietyl-piperidin-1-karboksytsyre-tert-butylester (4,0 g, 11,4 mmol) løses i EtOH (80 ml). I nærvær av 10 % Pd/C (400 mg) omrøres reaksjonsblandingen i 5 timer ved 55 °C under hydrogen. Etter fjerning av katalysatoren avdampes løsemiddelet for å oppnå cis-4-amino-2,6-dietyl-piperidin-1-karboksytsyre-tert-butylester som klar olje (2,9 g, 99 %) som anvendes i neste trinn uten ytterligere rensing. ESI-MS m/z: 256 [M+1]⁺, retensjonstid 1,61 min (betingelse A).

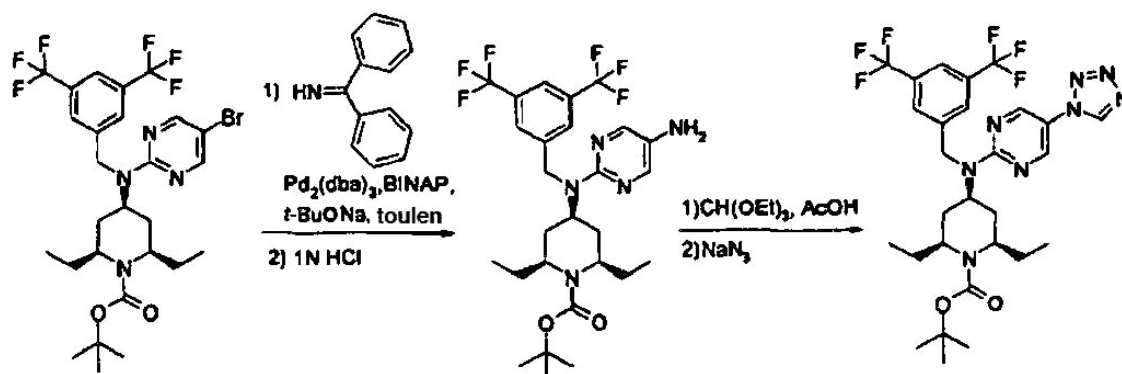
En blanding av cis-4-amino-2,6-dietyl-piperidin-1-karboksytsyre-tert-butylester (7,29 mmol, 1,87 g), 5-brom-2-klorpyrimidin (8,02 mmol, 1,55 g), i-Pr₂NEt (14,0 mmol, 2,54 ml) og DMF (20 ml) omrøres ved 120 °C i 4 timer. Etter avkjøling til romtemperatur fortynnes blandingen med EtOAc og vaskes med H₂O og saltløsning. Det organiske sjiktet tørkes over Na₂SO₄ og konsentreres. Det resulterende faste stoffet rekrystalliseres fra i-Pr₂O og n-heksan for å gi cis-4-(5-

brom-pyrimidin-2-ylamino)-2,6-diethylpiperidin-1-karboksylsyre-tert-butylester som hvitt, fast stoff; ESI-MS m/z: 414 [M+1]⁺, retensjonstid 2,29 min. (betingelse A).

- 5 Til en løsning av cis-4-(5-brom-pyrimidin-2-ylamino)-2,6-diethylpiperidin-1-karboksylsyre-tert-butylester (14,6 mmol, 6,05 g) i DMF (60 ml) tilsettes NaH (60 % i olje, 17,6 mmol, 0,70 g) ved 0 °C. Etter omrøring i 1 time tilsettes 3,5-bis(trifluormetyl)benzylbromid (17,6 mmol, 3,23 ml) og reaksjonsblandingen varmes opp til romtemperatur. Etter omrøring i 20 minutter stanses reaksjonen
- 10 med H₂O ved 0 °C. Blandingen ekstraheres med EtOAc, vaskes med saltløsning, tørkes over Na₂SO₄ og konsentreres. Den oppnådde resten renses ved silikagel-kolonnekromatografi for å gi 4-[(5-brom-pyrimidin-2-yl)(3,5-bis(trifluormetyl)benzyl)]amino-2,6-diethylpiperidin-1-karboksylsyre-tert-butylester (8,02 g, 86 %) som gul olje; ESI-MS m/z: 639[M+]⁺, retensjonstid 6,27 min. (betingelse B).
- 15

Produkt	ESI-MS m/z [M+1] ⁺	Retensjonstid (min)	Utgangsmateriale
	701	5,84 (betingelse B)	
	611	5,50 (betingelse C)	

Mellomprodukt - eksempel 13: Syntese av cis-4-[(3,5-bis(trifluormetyl)benzyl)-(5-tetrazol-1-yl-pyrimidin-2-yl)-amino]-2,6-diethylpiperidin-1-karboksylsyre-tert-butylester



En rundbunnet kolbe mates med Pd2(dba)3 (17 mg, 0,019 mmol) og BINAP (35
 5 mg, 0,057 mg) og renses med nitrogen. Til kolben tilsettes 4-[(3,5-bis(trifluormetyl)benzyl)-(5-brom-pyrimidin-2-yl)-amino]-2,6-dietylpiiperidin-1-karboksylysyre-tert-butylester (120 mg, 0,19 mmol), benzofenon-imin (38 uL, 0,23 mmol), natrium-tert-butoksid (27 mg, 0,29 mmol) og toluen (2 ml), og blandingen oppvarmes til 110 °C i 3 timer. Blandingen avkjøles til romtempera-
 10 tur, fortynnes med Et2O, filtreres og konsentreres for å gi brun olje som anvendes for neste trinn uten ytterligere rensing.

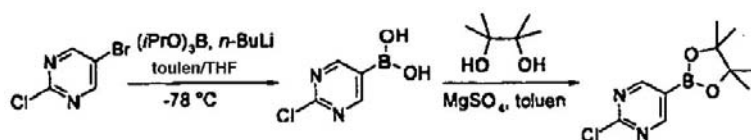
Til en løsning av imin-adduktet i THF (1 ml) tilsettes vandig 2 M HCl (1 ml). Etter omrøring i 30 minutter gjøres blandingen basisk med vandig 2 M NaOH. Blandin-
 15 gen ekstraheres med CH2Cl2, tørkes over vannfritt Na2SO4 og konsentreres under redusert trykk. Den oppnådde resten renses med silikagelkolonnekromatografi for å gi cis-4-[(5-amino-pyrimidin-2-yl)-(3,5-bis(trifluormetyl)benzyl)-amino]-2,6-dietylpiiperidin-1-karboksylysyre-tert-butylester (69 mg, 0,12 mmol, 60 %).

Til cis-4-[(5-amino-pyrimidin-2-yl)-(3,5-bis(trifluormetyl)benzyl)-amino]-2,6-dietylpiiperidin-1-karboksylysyre-tert-butylester i eddiksyre (1 ml) tilsettes trietyl-
 20 lortoformat (30 uL, 0,18 mmol) under nitrogen, og blandingen oppvarmes ved 75 °C. Etter omrøring i 30 min ved 75 °C tilsettes NaN3 (24 mg, 0,21 mmol) og blandingen omrøres i 3 timer. Blandingen gjøres basisk med mettet NaHCO3 og ekstraheres med EtOAc, tørkes over Na2SO4, renses ved silikagelkromatografi for å gi 23 mg (0,06 mmol, 52 %) cis-4-[(3,5-bis(trifluormetyl)benzyl)-(5-

tetrazol-1-yl-pyrimidin-2-yl)-amino]-2,6-diethylpiperidin-1-karboksylysyre-tert-butylester.

Mellomprodukt - eksempel 14:

5 **1) Syntese av 2-klor-5-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioksaborolan-2-yl)-pyrimidin**

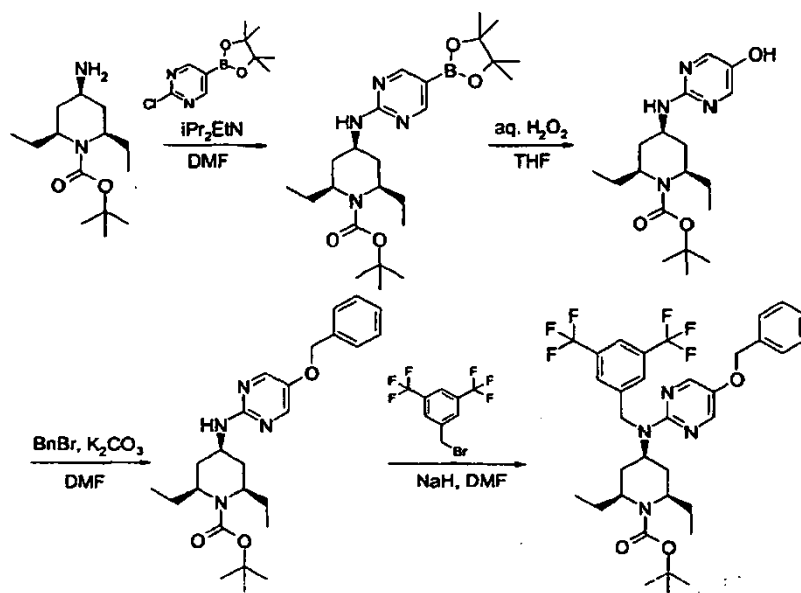


10 Til en løsning av 5-brom-2-klor-pyrimidin (10 mmol, 1,93 g) og triisopropylborat (12 mmol, 2,8 ml) i toluen (16 ml) og THF (4 ml) dryppes n-butyllitium ved -78 °C i heksan (1,58 M, 12 mmol, 7,6 ml) i løpet av 45 min og omrøres ved -78 °C i 1 time. Blandingen varmes opp til -20 °C, deretter tilsettes vandig 1 M HCl (20 ml). Blandingen varmes opp til romtemperatur. Presipitatet innsamles og vaskes

15 med heksan for å gi et fargeløst pulver (808 mg, 51 %). En blanding av pulveret (3,63 mmol, 575 mg), pinakol (3,81 mmol, 450 mg) og MgSO₄ (18,15 mmol, 2,2 g) i toluen (10 ml) omrøres ved romtemperatur i 15 timer. Blandingen filtreres og løsningen konsentreres under redusert trykk. Det resulterende faste stoffet vaskes med vann for å gi 2-klor-5-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioksaborolan-

20 2-yl)-pyrimidin (875 mg, kvant.); ESI-MS m/z: 159 [M+1-pinakol]⁺, retensjonstid 1,75 min (betingelse A).

2) Syntese av cis-4-[(5-Benzylloksy-pyrimidin-2-yl)-(3,5-bis(trifluormetyl)benzyl)-amino]-2,6-diethylpiperidin-1-karboksylysyre 4-metoksykarbonyl-sykloheksylester



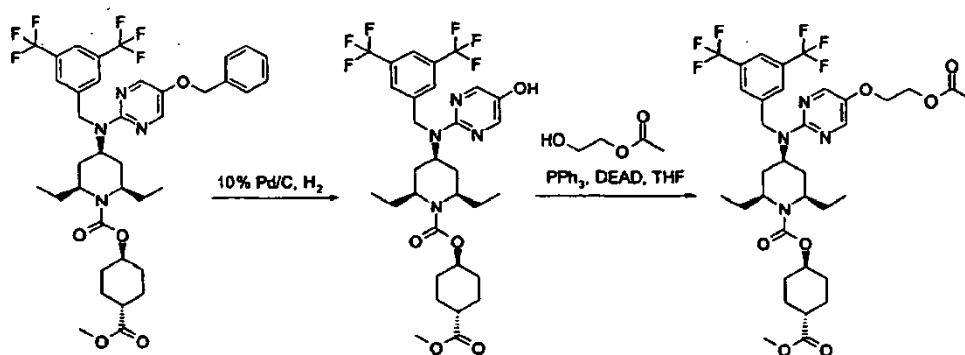
En løsning av 4-amino-2,6-diethylpiperidin-1-karboksylysyre-tert-butylester (3,9 mmol, 1 g), 2-klor-5-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioksaborolan-2-yl)-pyrimidin (4,7 mmol, 1,1 g) og N,N-diisopropyletylamin (5,9 mmol, 1,1 ml) i DMF (12 ml) tillates å oppvarmes til 120 °C og omrøres i 3 timer. Blandingen avkjøles til romtemperatur og deretter tilsettes vann. Blandingen ekstraheres med EtOAc. Det kombinerte organiske sjiktet tørkes over Na₂SO₄, filtreres og konsentreres under redusert trykk.

Den oppnådde resten løses i THF (15 ml) og tilsettes vandig H₂O₂ (35 %, 1,14 ml) ved romtemperatur. Blandingen omrøres ved romtemperatur i 2 timer. Blandingen avkjøles til 0 °C og stanses med mettet vandig natriumtiosulfat. Blandingen ekstraheres med EtOAc og det kombinerte organiske sjiktet tørkes over Na₂SO₄, filtreres og konsentreres under redusert trykk. Den oppnådde resten renses ved silikagelkolonnekromatografi (eluent: heksan / EtOAc) for å gi 2,6-diethyl-4-(5-hydroksy-pyrimidin-2-ylamino)-piperidin-1-karboksylysyre-tert-butylester (1,12 g, 83 %); ESI-MS m/z: 351 [M+1]⁺, retensjonstid 1,75 min (betingelse A).

Til en blanding av 2,6-diethyl-4-(5-hydroksy-pyrimidin-2-ylamino)-piperidin-1-karboksylysyre-tert-butylester (1,72 mmol, 580 mg) og kaliumkarbonat (3,23 mmol, 1,12 g) i DMF (12 ml) tilsettes benzylamin (3,53 mmol, 0,42 ml) ved romtemperatur og omrøres i 2 timer. Vann settes til blandingen og presipitatet

innsamles og vaskes med heksan for å gi 4-(5-benzyloksy-pyrimidin-2-ylamino)-2,6-diethylpiperidin-1-karboksylysyre isopropylester (1,26 g, 74 %) som et fargeløst fast stoff. Til en løsning av 4-(5-benzyloksy-pyrimidin-2-ylamino)-2,6-diethylpiperidin-1-karboksylysyre-isopropylester (2,86 mmol, 1,26 g) i DMF (28 ml) tilsettes natriumhydrid (60 % oljesuspensjon, 5,72 mmol, 230 mg) ved 0 °C, og blandingen omrøres ved romtemperatur i 20 min. Til blandingen tilsettes 1-brommetyl-3,5-bis(trifluormetyl)benzen (4,29 mmol, 0,79 ml) ved 0 °C og omrøres ved romtemperatur i 17 timer. Til blandingen tilsettes natriumhydrid (60 % oljesuspensjon, 2,86 mmol, 115 mg) og 1-brommetyl-3,5-bis(trifluormetyl)benzen (2,73 mmol, 0,5 ml) ved 0 °C og blandingen omrøres ved romtemperatur i 5 timer. Til blandingen tilsettes vann og blandingen ekstraheres med EtOAc. Det kombinerte organiske sjiktet tørkes over Na₂SO₄, filtreres og konsentreres under redusert trykk. Den oppnådde resten renses ved silikagelkolonnekromatografi (eluent: n-heksan / EtOAc) for å gi cis-4-[(5-benzyloksy-pyrimidin-2-yl)-(3,5-bis(trifluormetyl)benzyl)-amino]-2,6-diethylpiperidin-1-karboksylysyre 4-metoksykarbonyl-sykloheksylester (880 mg, 46 %); ESI-MS m/z: 667 [M+1]⁺, retensjonstid 2,69 min (betingelse A).

3) Syntese av cis-4-[[5-(2-Acetoksy-etoksy)-pyrimidin-2-yl]-(3,5-bis(trifluormetyl)benzyl)-amino]-2,6-diethyl-piperidin-1-karboksylysyre trans-4-metoksykarbonyl-sykloheksylester



cis-4-[(5-Benzyloksy-pyrimidin-2-yl)-(3,5-bis(trifluormetyl)benzyl)-amino]-2,6-diethylpiperidin-1-karboksylysyre trans-4-metoksykarbonyl-sykloheksylester (0,72 mmol, 540 mg) og 10 % Pd/C i MeOH hydrogeneres i 30 min. Løsningen konsentreres under redusert trykk. Den oppnådde resten renses ved silikagelkolonne-

nekromatografi (eluent: heksan / EtOAc) for å gi cis-4-[[5-(2-acetoksy-etoksy)-pyrimidin-2-yl]-(3,5-bis(trifluormetyl)benzyl)-amino]-2,6-dietylpiiperidin-1-karboksylysyre trans-4-metoksykarbonyl-sykloheksylester (335 mg, 70 %); ESI-MS m/z: 661 [M+1]⁺, retensjonstid 2,39 min (betingelse A).

5

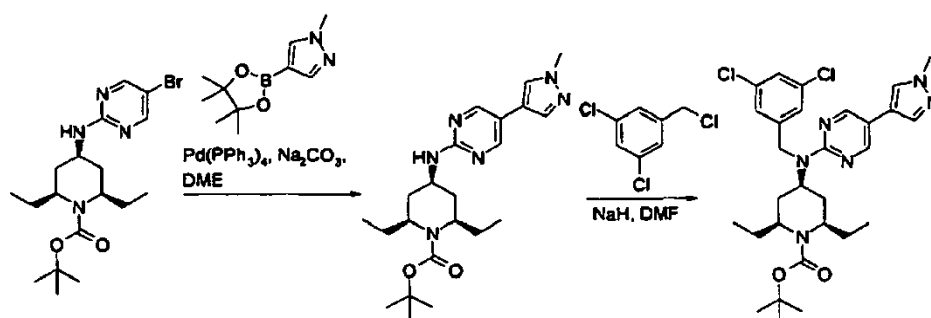
Til en blanding av cis-4-[[5-(2-acetoksy-etoksy)-pyrimidin-2-yl]-(3,5-bis(trifluormetyl)benzyl)-amino]-2,6-dietylpiiperidin-1-karboksylysyre trans-4-metoksykarbonyl-sykloheksylester (0,15 mmol, 100 mg), eddiksyre 2-hydroksy-etylyester (0,225 mmol, 21 uL) og trifenylyfosfin (0,225 mmol, 59 mg) i THF (0,75 ml) tilsettes DEAD (0,225 mmol, 33 uL) ved romtemperatur og blandingen omrøres deretter i 15 timer. Blandingens tilsettes vann og ekstraheres med CH₂Cl₂. Det kombinerte organiske sjiktet tørkes over Na₂SO₄, filtreres og konsentreres under redusert trykk. Den oppnådde resten renses ved silikagelkolonnekromatografi (eluent: heksan / EtOAc) for å gi 4-[[5-(2-acetoksy-etoksy)-pyrimidin-2-yl]-(3,5-bis(trifluormetyl)benzyl)-amino]-2,6-dietylpiiperidin-1-karboksylysyre trans-4-metoksykarbonyl-sykloheksylester (45 mg, 40 %); ESI-MS m/z: 747 [M+1]⁺, retensjonstid 2,54 min (betingelse A).

10

15

Mellomprodukt - eksempel 15: Syntese av cis-4-{[4-(1-Metylpyrazol-4-yl)pyrimidin-2-yl](3,5-diklorbenzyl)amino}-2,6-dietylpiiperidin-1-karboksylysyre-tert-butylester

20



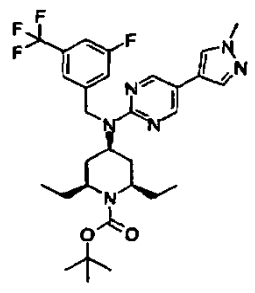
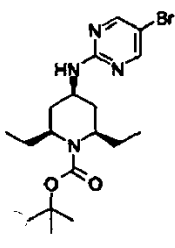
En blanding av cis-4-(5-brom-pyrimidin-2-ylamino)-2,6-dietyl-piiperidin-1-karboksylysyre-tert-butylester (2,42 mmol, 1,00 g), 1-metyl-pyrazol-4-borsyre-pinakolester (3,14 mmol, 654 mg), tetrakis(trifenylyfosfin)palladium (0,242 mmol, 280 mg), natriumkarbonat (3,63 mmol, 385 mg), H₂O (1,9 ml) og DME

25

(10 ml) omrøres under N₂-atmosfære ved 90 °C. Etter omrøring i 6 timer avkjøles blandingen til romtemperatur og fortynnes med EtOAc. Den resulterende blandingen vaskes med H₂O og saltløsning, tørkes over Na₂SO₄ og konsentreres. Den oppnådde resten renses ved flash-silikagelkolonnekromatografi (eluent; MeOH/diklormetan=1/8) og det resulterende faste stoffet rekrystalliseres fra i-Pr₂O og n-heksan for å gi cis-2,6-dietyl-4-[5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-pyrimidin-2-ylamino]-piperidin-1-karboksytsyre-tert-butylester (793 mg, 79 %) som hvitt fast stoff; ESI-MS m/z: 415 [M+1]⁺, retensjonstid 3,12 min. (betingelse A).

Til en løsning av NaH (60 % i mineralolje, 0,022 g, 0,55 mmol) i tørt DMF (1 ml) avkjølt til 0 °C, tilsettes cis-4-[4-(1-metylpyrazol-4-yl)pyrimidin-2-yl]-2,6-dietyl-piperidin-1-karboksytsyre-tert-butylester (0,15 g, 0,36 mmol). Etter omrøring tilsettes den resulterende løsningen ved romtemperatur i 30 minutter, 3,5-diklorbenzylklorid (0,13 g, 0,54 mmol) tilsettes og den resulterende blandingen omrøres i 2 timer. Blandingens stanses med 1 M HCl, ekstraheres deretter to ganger med etylacetat. Det kombinerte organiske sjiktet vaskes med saltløsning, tørkes over MgSO₄, filtreres, konsentreres under redusert trykk. Den oppnådde resten renses ved silikagelkolonnekromatografi for å gi cis-4-{[4-(1-metylpyrazol-4-yl)pyrimidin-2-yl](3,5-diklorbenzyl)amino}-2,6-dietyl-piperidin-1-karboksytsyre-tert-butylester (0,10 g, 48 %). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 0,85 (t, 6H), 1,40-1,55 (m, 4H), 1,48 (s, 9H), 1,75-1,83 (m, 2H), 2,10-2,19 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 4,07-4,14 (m, 2H), 4,73 (s, 2H), 4,73-4,83 (m, 1 H), 7,12 (d, 2H), 7,22 (t, 1 H), 7,53 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 8,43 (s, 2H).

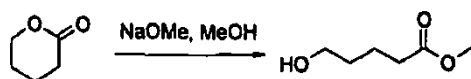
De følgende forbindelser fremstilles ifølge fremgangsmåten for mellomproduktseksempel 15

N0.	Produkt	ESI-MS [M+1] ⁺	m/z	Retensjonstid (min)	Utgangsmate- riale
1		591		2,39 (betingelse B).	

Mellomprodukt - eksempel 16:

5 Fremstilling av alkohol.

1) Syntese av 5-hydroksy-pentansyremetylester

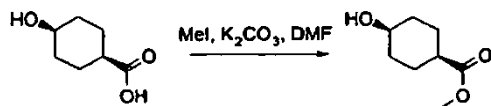


10

Til en løsning av natriummetoksid (71,3 mg, 1,32 mmol) i vannfritt MeOH (4 ml), tilsettes tetrahydro-pyran-2-on (1,32 g, 13,2 mmol) dråpevis ved romtemperatur under nitrogen. Blandingen omrøres ved 50 °C i 4 timer og filtreres gjennom en silikagel-kortkolonne (eluent: dietyler). Innsamlet filtrat konsentreres under redusert trykk for å gi 5-hydroksy-pentansyremetylester; ¹H NMR (400 MHz, kloroform-d) δ ppm 1,57-1,76 (m, 4H), 2,35 (m, 2H), 3,65 (m, 5H).

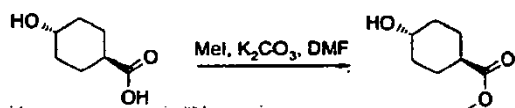
15

2) Syntese av cis-4-Hydroksy-sykloheksankarboksylyremetylester



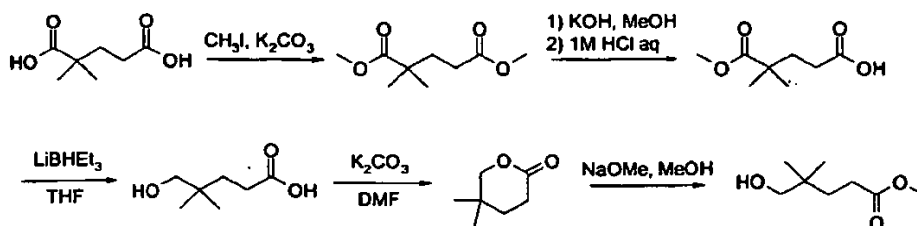
- 5 Til en løsning av trans-4-hydroksysykloheksankarboksylysyre (5,0 mmol, 721 mg), K₂CO₃ (15,0 mmol, 2,07 g) i DMF (17 ml) tilsettes jodmetan (6,0 mmol, 0,374 ml). Etter omrøring i 2 h fortynnes blandingen med EtOAc. Blandingen vaskes med H₂O og saltløsning, tørkes over Na₂SO₄ og konsentreres. Resten anvendes til neste reaksjon uten ytterligere rensing (643 mg, 81 %) ; ESI-MS m/z: 159 [M+1]⁺, retensjonstid 1,34 min. (betingelse A).
- 10

3) Syntese av trans-4-hydroksy-sykloheksankarboksylysyremetyler



- 15 Til en løsning av trans-4-hydroksysykloheksankarboksylysyre (14,7 mmol, 2,12 g), K₂CO₃ (17,6 mmol, 2,44 g) i DMF (15 ml) tilsettes jodmetan (17,6 mmol, 1,10 ml). Etter omrøring i 2 timer fortynnes blandingen med EtOAc. Blandingen vaskes med H₂O og saltløsning, tørkes over Na₂SO₄ og konsentreres. Den oppnådde resten anvendes til neste reaksjon uten ytterligere rensing (1,62 g, 70 %); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 1,24-1,33 (m, 2H), 1,45-1,53 (m, 2H), 1,98-2,28 (m, 4H), 2,21-2,29 (m, 1H), 3,57-3,64 (m, 1H), 3,67 (s, 3H).
- 20

4) Syntese av 5-hydroksy-4,4-dimetyl-pentansyremetyler

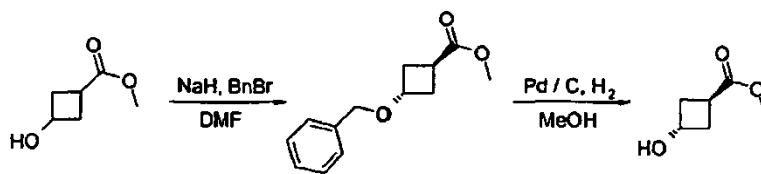


- 5 Til en løsning av 2,2-dimetyl-pentandisyre (3,0 g, 19 mmol) tilsettes K₂CO₃ (6,49 g, 47 mmol) og jodmetan (2,5 ml, 39 mmol) ved romtemperatur. Blandingen omrøres ved romtemperatur i 18 timer. Til blandingen tilsettes H₂O og, løsningen ekstraheres med AcOEt. Det organiske sjiktet vaskes med H₂O, mettet vandig NaHCO₃ og saltløsning og tørkes over MgSO₄. Løsemiddel fjernes under redusert trykk for å gi 2,2-dimetyl-pentandisyre dimetylester (2,49 g, 70 %); TLC (heksan/AcOEt, 3:1) R_f 0,50, ¹H NMR (400 MHz, kloroform-d) δ ppm 1,19 (s, 6H), 1,88 (m, 2H), 2,29 (m, 2H), 3,67 (s, 6H).
- 10 Til en løsning av 2,2-dimetyl-pentandisyre dimetylester (2,40 g, 12,8 mmol) i MeOH (15 ml) tilsettes kaliumhydroksid (0,788 g, 14,0 mmol). Blandingen omrøres ved romtemperatur i 16 timer og tilbakestrømmes i 2 timer. Blandingen avkjøles til romtemperatur og konsentreres under redusert trykk. Til den oppnådde resten tilsettes 1 M vandig HCl (14 ml), og løsningen ekstraheres med eter. Det
- 15 organiske sjiktet vaskes med H₂O, tørkes over Na₂SO₄ og konsentreres under redusert trykk for å gi 2,2-dimetyl-pentandisyre 1-metylester (1,97 g, 88 %); ¹H NMR (400 MHz, kloroform-d) δ ppm 1,20 (s, 6H), 1,87-1,91 (m, 2H), 2,32-2,36 (m, 2H), 3,67 (s, 3H).
- 20 Til en suspensjon av 2,2-dimetyl-pentandisyre 1-metylester (1,00 g, 5,75 mmol) i THF (3 ml), tilsettes 1 M LiBHET₃ i THF (38,0 ml, 38,0 mmol) dråpevis mens temperaturen holdes under 10 °C under nitrogen. Blandingen omrøres ved 10 °C i 1 time. Til blandingen tilsettes 50 % AcOH (4,6 ml) og H₂O. Løsningen ekstraheres med AcOEt og det organiske sjiktet vaskes med H₂O, tørkes over MgSO₄
- 25 og konsentreres under redusert trykk for å gi 5-hydroksy-4,4-dimetyl-pentansyre (850 mg, kvant.); ¹H NMR (400 MHz, kloroform-d) δ ppm 1,06 (s, 6H), 1,70 (t, 2H), 2,56 (t, 2H), 3,98 (s, 2H).
- 30 Til en løsning av 5-hydroksy-4,4-dimetyl-pentansyre (300 mg, 2,05 mmol) i DMF (5 ml) tilsettes K₂CO₃ (369 mg, 2,87 mmol) og jodmetan (154 µl, 2,47 mmol) ved romtemperatur. Blandingen omrøres ved romtemperatur i 15 timer. Til blandingen tilsettes H₂O og løsningen ekstraheres med AcOEt. Det organiske sjiktet vaskes med H₂O og saltløsning og tørkes over MgSO₄ og konsentreres under redusert trykk. Resten renses ved silikagelkolonnekromatografi for å gi 5,5-
- 35 dimetyl-tetrahydro-pyran-2-on (150 mg, 47 %); TLC (heksan/AcOEt, 2:1) R_f

0,40, ¹H NMR (400 MHz, kloroform-d) δ ppm 1,06 (s, 6H), 1,70 (t, 2H), 2,56 (t, 2H), 3,97 (s, 2H).

Til en løsning av natriummetoksid (6,32 mg, 0,117 mmol) i vannfritt MeOH (346 ml) tilsettes 5,5-dimetyl-tetrahydro-pyran-2-on (150 mg, 1,17 mmol) dråpevis ved romtemperatur under nitrogen. Blandingen omrøres ved 50 °C i 4 timer og filtreres gjennom en silikagel-kortkolonne (eluent: dietyler). Filtratet konsentreres under redusert trykk for å gi 5-hydroksy-4,4-dimetyl-pentansyremetylester (175 mg, 93 %); TLC (heksan/AcOEt, 2:1) R_f 0,27, ¹H NMR (400 MHz, kloroform-d) δ ppm 0,89 (s, 6H), 1,63 (m, 2H), 2,32 (m, 2H), 3,28 (d, 2H), 3,68 (s, 3H).

5) Syntese av trans-3-hydroksy-syklobutankarboksylsyremetylester

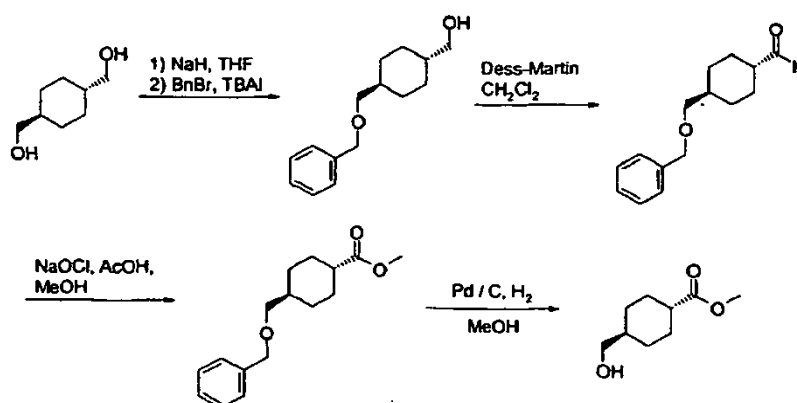


Til en løsning av cis-trans-blanding av 3-hydroksy-syklobutankarboksylsyremetylester (1,30 g, 10 mmol) i DMF 13 ml tilsettes NaH (50 % i olje, 720 mg, 15 mmol) ved 0 °C. Etter omrøring ved 0 °C i 15 minutter tilsettes benzylbromid (1,43 ml, 12 mmol) ved 0 °C. Blandingen omrøres ved romtemperatur i 2 timer og stanses med H₂O. Løsningen ekstraheres med AcOEt. Det organiske sjiktet vaskes med H₂O og saltløsning, tørkes over MgSO₄ og konsentreres under redusert trykk. Resten renses ved silikagelkolonnekromatografi for å gi trans-3-benzyloksi-syklobutankarboksylsyremetylester (340 mg, 15,4 %); TLC (heksan/AcOEt, 5:1) R_f 0,40, ¹H NMR (400 MHz, kloroform-d) δ ppm 2,26-2,34 (m, 2H), 2,48-2,52 (m, 2H), 3,02-3,06 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 4,26-4,33 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 7,27-7,35 (m, 5H).

En løsning av trans-3-benzyloksi-syklobutankarboksylsyremetylester (680 mg, 3,09 mmol) som en 0,05 M løsning i MeOH pumpes gjennom H-CubeTM strømningshydrogenator utstyrt med en 10 mol % Pd/C katalysatorkassett oppvarmes til 40 °C ved 10 bar. Gjennomstrømningsmengden er stilt på 1 ml/min. Løsemid-

let fjernes under redusert trykk for å gi trans-3-hydrokysy-
syklobutankarboksylyremetylester (380 mg, 94,5 %); TLC (heksan/AcOEt, 1:1)
Rf 0,38, 1 H NMR (400 MHz, kloroform-d) δ ppm 2,18-2,25 (m, 2H), 2,55-2,61
(m, 2H), 3,01-3,08 (m, 1 H), 3,70 (s, 3H), 4,53-4,61 (m, 1 H).

5 6) Syntese av cis-4-Hydroksymetyl-sykloheksankarboksylyremetylester

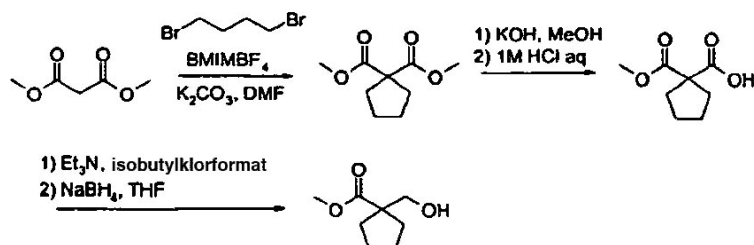


10 Til en slurry av NaH (440 mg, 11 mmol) i THF(22ml) tilsettes trans-1,4-
sykloheksandimetanol (1,44 g, 10 mmol) ved 0 °C, og blandingen omrøres i 1
time under oppvarming til romtemperatur. Benzylbromid (1,2 ml, 10 mmol) til-
settes dråpevis fulgt av TBAI (185 mg, 0,5 mmol). Reaksjonen oppvarmes til 60
°C i 15 timer. Etter avkjøling til romtemperatur tilsettes H₂O, og blandingen eks-
traheres med EtOAc. Det kombinerte organiske sjiktet konsentreres etter tørking
15 over MgSO₄ for å oppnå (4-benzyloksymetyl-sykloheksyl)-metanol som klar olje
(1,40 g, 60 %) etter rensing.

20 Til en blanding av (4-benzyloksymetyl-sykloheksyl)-metanol (1,40 g, 6 mmol) i
diklormetan 28 ml tilsettes Dess-Martin-periodinat (2,53 g, 6 mmol) ved 0 °C, og
blanding omrøres i 0,5 time under oppvarming til romtemperatur. Etter tilset-
ning av mettet vandig NaHCO₃ ekstraheres blandingen med EtOAc. Det kombi-
nerte organiske sjiktet konsentreres etter tørking over MgSO₄ for å oppnå 4-
benzyloksymetyl-sykloheksankarbaldehyd som klar olje (1,07 g, 79 %) etter
rensing.

4-benzyloksymetyl-sykloheksankarbaldehyd (1,70 g, 2,0 mmol) løses i eddiksyre (0,24 ml) og 2 ml av metanol. Reaksjonsblandingen avkjøles til 0 °C til 5 °C og omrøres mens 10 % NaOCl-løsning (2,5 ml, 4 mmol) tilsettes dråpevis i løpet av 20 minutter. Avkjølingsbadet fjernes og blandingen tillates å nå romtemperatur. Etter tilsetning av mettet vandig NaHCO₃ ekstraheres blandingen med EtOAc. Det kombinerte organiske sjiktet konsentreres etter tørking over MgSO₄ for å oppnå 4-benzyloksymetyl-sykloheksankarboksylyremetylester som klar olje (343 mg, 65 %) etter rensing. 4-Benzyloksymetyl-sykloheksankarboksylyremetylester (340 mg, 1,30 mmol) løses i MeOH (15 ml). I nærvær av en katalytisk mengde 10 % Pd/C omrøres reaksjonsblandingen i 3 timer under hydrogen (10 bar). Etter fjerning av 10 % Pd/C avdampes løsemiddelet for å oppnå trans-4-hydroksymetyl-sykloheksankarboksylyremetylester som fargeløs olje (160 mg, 72 %) etter rensing. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 0,99 (m, 2H), 1,47 (m, 3H), 1,88 (m, 2H), 2,02 (m, 2H), 2,23 (m, 1H), 3,46 (d, 2H), 3,66 (s, 3H).

7) Syntese av 1-Hydroksymetyl-syklopentankarboksylyremetylester

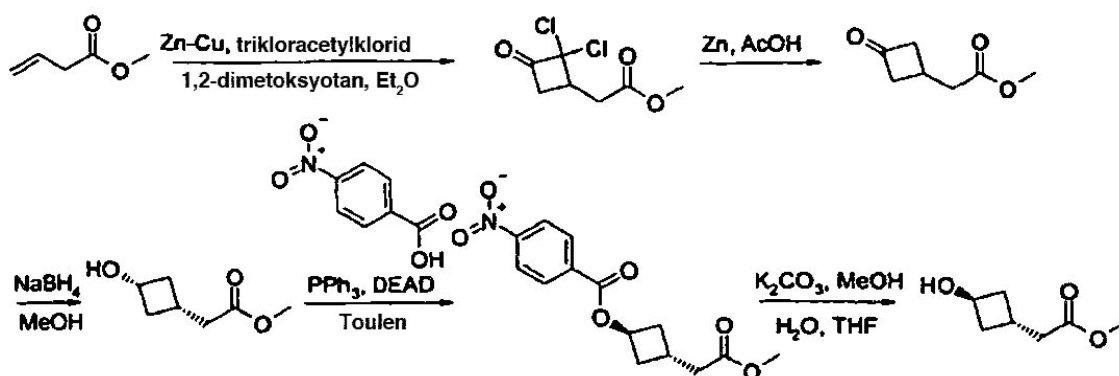


Til en løsning av malonsyredimetyler (5,28 g, 40 mmol) i DMF (100 ml), 1,4-dibrom-butan (5,26 ml, 44 mmol), K₂CO₃ (13,8 g, 100 mmol) tilsettes 1-butyl-3-metylimidazoliumtetrafluorborat (0,904 g, 4,0 mmol) ved romtemperatur. Blandingen omrøres ved romtemperatur i 15 timer. Til blandingen tilsettes vann og løsningen ekstraheres med AcOEt. Det organiske sjiktet vaskes med H₂O og saltløsning, tørkes over MgSO₄ og konsentreres under redusert trykk. Resten renses ved silikagelkolonnekromatografi for å gi syklopentan-1,1-dikarboksylysyre dimetyler (6,13 g, 82 %); TLC (heksan/AcOEt, 5:1) R_f 0,48, ¹H NMR (400 MHz, kloroform-d) δ ppm 1,67-1,71 (m, 4H), 2,17-2,21 (m, 4H), 3,72 (s, 6H).

Til en løsning av syklopentan-1,1-dikarboksylysyredimetyler (4,0 g, 21,5 mmol) i MeOH (25 ml) tilsettes kaliumhydroksid (1,32 g, 23,7 mmol). Blandingen omrøres ved romtemperatur i 15 timer og konsentreres under redusert trykk. Til den oppnådde resten tilsettes vandig 1 M HCl (50 ml), og løsningen ekstraheres med AcOEt. Det organiske sjiktet vaskes med H₂O, tørkes over Na₂SO₄ og konsentreres under redusert trykk for å gi syklopentan-1,1-dikarboksylysyremetyler (3,72 g, kvant.); TLC (diklormetan / MeOH, 10:1) R_f 0,25, ¹H NMR (400 MHz, kloroform-d) δ ppm 1,67-1,74 (m, 4H), 2,17-2,25 (m, 4H), 3,75 (s, 3H).

Til en løsning av syklopentan-1,1- dikarboksylysyremetyler (1,00 g, 5,81 mmol) og trietylamin (808 µL, 5,81 mmol) i THF (15 ml) tilsettes isobutylklorformat (750 µL, 5,81 mmol) ved 0 °C. Blandingen omrøres ved 0 °C i 20 minutter. Blandingen filtreres og filtratet settes til en suspensjon av NaBH₄ (242 mg) i THF (15 ml) ved 0 °C. Blandingen omrøres ved 0 °C i 3 timer og ved romtemperatur i 12 timer. Til blandingen tilsettes H₂O, og blandingen ekstraheres med AcOEt. Det organiske sjiktet tørkes over MgSO₄ og konsentreres under redusert trykk. Den oppnådde resten renses ved silikagelkolonnekromatografi for å gi 1-hydroksymetyl-syklopentankarboksylysyremetyler (433 mg, 47 %); TLC (heksan / AcOEt, 1:1) R_f 0,43, ¹H NMR (400 MHz, kloroform-d) δ ppm 1,61-1,77 (m, 6H), 1,93-2,00 (m, 2H), 2,53 (m, 1H), 3,57 (d, 2H), 3,72 (s, 3H).

8) Syntese av trans-(3-hydroksy-syklobutyl)-eddiksyremetyler



Til en blanding av but-3-enonsyremetyler (1,00 g, 10 mmol) og sink-kopperpar (1,97 g) i 1,2-dimetoksyotan (4,89 ml) og dietyler (37 ml) tilsettes

trikloracetylklorid (2,98 ml, 26,7 mmol) ved romtemperatur under nitrogen. Blandingen omrøres ved romtemperatur i 3 dager. Blandingen filtreres og vaskes med dietyleter. Filtratet konsentreres under redusert trykk, og den oppnådde resten renses ved silikagelkolonnekromatografi for å gi (2,2-diklor-3-okso-syklobutyl)-eddiksyremetylester (2,93 g, kvant.); TLC (heksan / AcOEt, 3:1) R_f 0,35, ¹H NMR (400 MHz, kloroform-d) δ ppm 2,68-2,74 (m, 1H), 2,94-3,00 (m, 1H), 3,06-3,13 (m, 1H), 3,33-3,41 (m, 1H), 3,51-3,57 (m, 1 H), 3,75 (s, 3H).

Til en løsning av (2,2-diklor-3-okso-syklobutyl)-eddiksyremetylester (2,93 g, 13,8 mmol) i AcOH (100 ml) tilsettes sinkpulver (4,51 g, 69,0 mmol). Blandingen omrøres ved 100 °C i 15 timer. Blandingen filtreres og vaskes med AcOH. Filtratet konsentreres under redusert trykk og resten løses i AcOEt og vaskes med mettet vandig NaHCO₃ og saltløsning. Det organiske sjiktet tørkes over MgSO₄ og konsentreres under redusert trykk for å gi (3-okso-syklobutyl)-eddiksyremetylester (710 mg, 36 %); ¹H NMR (400 MHz, kloroform-d) δ: ppm 2:64-2,66 (m, 2H), 2,78-2,86 (m, 3H), 3,22-3,32 (m, 2H), 3,70 (s, 3H).

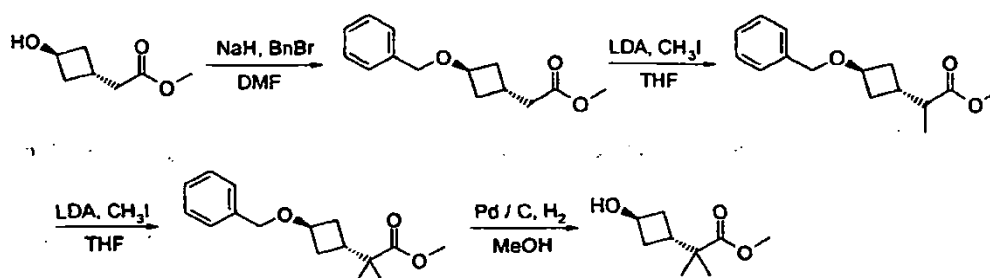
Til en løsning av (3-okso-syklobutyl)-eddiksyremetylester (700 mg, 4,92 mmol) i MeOH (20 ml) tilsettes NaBH₄ (205 mg, 5,41 mmol) ved 0 °C. Blandingen omrøres ved romtemperatur i 5 timer. Til blandingen tilsettes H₂O, og en porsjon MeOH fjernes under redusert trykk. Blandingen ekstraheres med AcOEt, og det organiske sjiktet tørkes over MgSO₄ og konsentreres under redusert trykk. Den oppnådde resten renses ved silikagelkolonnekromatografi for å gi cis-(3-hydrokso-syklobutyl)-eddiksyremetylester (578 mg, 80 %); TLC (heksan / AcOEt, 1:1) R_f 0,38, ¹H NMR (400 MHz, kloroform-d) δ ppm 1,56-1,65 (m, 1H), 1,76 (m, 1 H), 2,08-2,16 (m, 2H), 2,44 (d, 2H), 2,51-2,59 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 4,16 (m, 1 H).

Til en løsning av cis-(3-hydrokso- syklobutyl)-eddiksyremetylester (570 mg, 3,96 mmol), trifenyfosfin (2,08 g, 7,92 mmol) og 4-nitrobenzosyre (1,32 g, 7,92 mmol) i tørt THF (50 ml) tilsettes 40 % dietylazodikarboksylyat i toluen (1,42 ml, 7,92 mmol) ved romtemperatur. Blandingen omrøres ved romtemperatur i 15 timer. Løsemidlet fjernes under redusert trykk, og den oppnådde resten renses ved silikagelkolonnekromatografi for å gi trans-4-nitro-benzosyre 3-metoksykarbonylmetyl- syklobutylester (558 mg, 48 %); TLC (heksan / AcOEt, 3:1) R_f 0,31, ¹H NMR (400 MHz, kloroform-d) δ ppm 2,28-2,35 (m, 2H), 2,44-

2,51 (m, 2H), 2,56 (d, 2H), 2,82-2,87 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 5,33-5,40 (m, 1H), 8,18-8,30 (m, 4H).

Til en løsning av trans-4-nitro-benzosyre 3-metoksykarbonylmetyl-syklobutylester (540 mg, 1,84 mmol) i MeOH (20 ml) tilsettes H₂O (2,4 ml), THF (10 ml) og K₂CO₃ (255 mg, 1,84 mmol) ved romtemperatur. Blandingen omrøres ved romtemperatur i 45 minutter. Løsemidlet fjernes under redusert trykk. Vann tilsettes til den oppnådde resten, og blandingen ekstraheres med diklormetan. Det organiske sjiktet konsentreres under redusert trykk og renses deretter ved silikagelkolonnekromatografi for å gi trans-(3-hydroksy-syklobutyl)-eddiksyremetylester (230 mg, 87 %); TLC (heksan / AcOEt, 1:1) R_f 0,40, ¹H NMR (400 MHz, kloroform-d) δ ppm 1,69-1,70 (m, 1H), 2,07-2,19 (m, 4H), 2,44-2,46 (d, 2H), 2,41-2,69 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 4,39-4,47 (m, 1 H).

9) Syntese av trans-2-(3-hydroksy-syklobutyl)-2-metylpropionsyremetylester



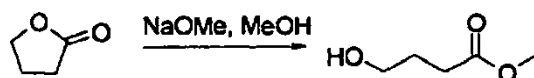
Til en løsning av trans-(3-hydroksy-syklobutyl)-eddiksyremetylester (168 mg, 1,17 mmol) i DMF (1,5 ml) tilsettes NaH (60 % i olje, 70 mg, 1,75 mmol) ved 0 °C. Etter omrøring ved 0 °C i 15 minutter tilsettes benzylbromid (167 uL, 1,40 mmol) ved 0 °C. Blandingen omrøres ved romtemperatur i 2 timer og stanses med H₂O. Blandingen ekstraheres med diklormetan og det organiske sjiktet konsentreres under redusert trykk. Den oppnådde resten renses ved silikagelkolonnekromatografi for å gi trans-(3-benzyloksi-syklobutyl)-eddiksyremetylester (110 mg, 40 %); ESI-MS m/z 235 [M+]⁺, retensjonstid 1,97 min (betingelse A).

Til en løsning av trans-(3-benzylloksy-syklobutyl)-eddiksyremetylester (110 mg, 0,47 mmol) i THF (1 ml) tilsettes 1,09 M LDA i THF og heksan (1,51 ml, 1,65 mmol) ved -78 °C under nitrogen og omrøres ved -78 °C i 30 min. Til blandingen tilsettes jodmetan (232 μ l, 3,76 mmol), og blandingen omrøres ved -78 °C i 30 min. Temperaturen økes langsomt romtemperatur i 3 timer. Blandingen tilsettes H₂O og ekstraheres med AcOEt. Det organiske sjiktet tørkes over MgSO₄ og konsentreres under redusert trykk for å gi trans-2-(3- benzylloksy-syklobutyl)-propionsyremetylester (94 mg, 80 %); ESI-MS m/z 249 [M+1]⁺, retensjonstid 2,07 min (betingelse A).

Til en løsning av trans-2-(3- benzylloksy-syklobutyl)-propionsyremetylester (94 mg, 0,38 mmol) i THF (1 ml) tilsettes 1,09 M LDA i THF og heksan (1,51 ml, 1,65 mmol) ved -78 °C under nitrogen og omrøres ved -78 °C i 30 minutter. Til blandingen tilsettes jodmetan (232 μ l, 3,76 mmol) og blandingen omrøres ved -78 °C i 30 minutter. Temperaturen oppvarmes langsomt til romtemperatur i 3 timer. Blandingen tilsettes H₂O og ekstraheres med AcOEt. Det organiske sjiktet tørkes over MgSO₄ og konsentreres under redusert trykk for å gi trans-2-(3- benzylloksy-syklobutyl)-2-metyl-propionsyremetylester (70 mg, 70 %); ESI-MS m/z 263 [M+1]⁺, retensjonstid 2,17 min (betingelse A).

En løsning av trans-2-(3- benzylloksy-syklobutyl)-2-metyl-propionsyremetylester (70 mg, 0,26 mmol) som 0,05 M løsning i MeOH pumpes gjennom H-CubeTM strømningshydrogenator utstyrt med 10 mol % Pd/C katalysatorkassett oppvarmet til 40 °C ved 10 bar. Gjennomstrømningsmengden er stilt på 1 ml/min. Løsemidlet fjernes under redusert trykk for å gi trans-2-(3-hydroksy-syklobutyl)-2-metyl-propionsyremetylester (54 mg, kvant.); TLC (heksan/AcOEt, 1: 1) R_f 0,45, ¹H NMR (400 MHz, kloroform-d) δ 0 ppm 1,12 (s, 6H), 1,92-2,03 (m, 2H), 2,18-2,24 (m, 2H), 2,63-2,71 (m, 1 H), 3,65 (s, 3H), 4,25-4,31 (m, 1H).

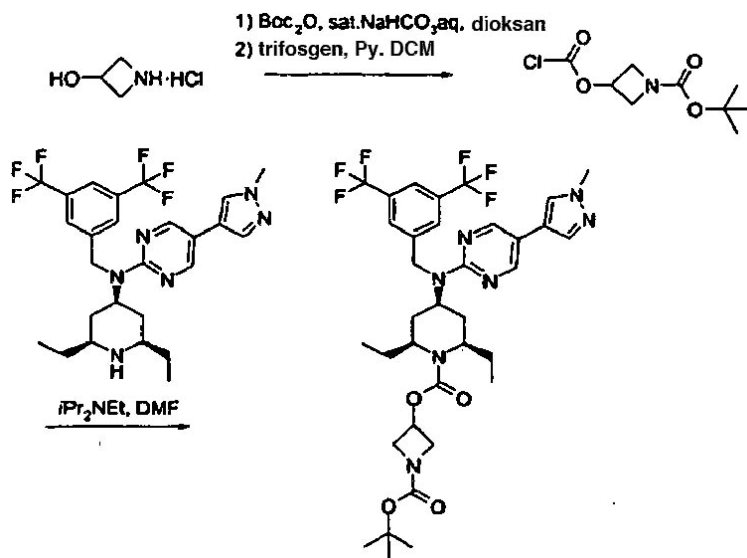
10) Syntese av 4-Hydroksy-smørsyremetylester



Til en løsning av natriummetoksid (71,3 mg, 1,32 mmol) i vannfritt MeOH (4 ml) tilsettes dihydro-furan-2-on (1,14 g, 13,2 mmol) dråpevis ved romtemperatur under nitrogen. Blandingen omrøres ved 50 i 4 timer og filtreres gjennom en silikagel-kortkolonne (eluent: dietyleter). Filtratet konsentreres under redusert trykk for å gi 4-hydroksy-smørsyremetyler; ^1H NMR (400 MHz, kloroform- d). δ ppm 1,85-1,92 (m, 2H), 2,45 (t, 2H), 3,69 (m, 5H).

Mellomprodukt - eksempel 17:

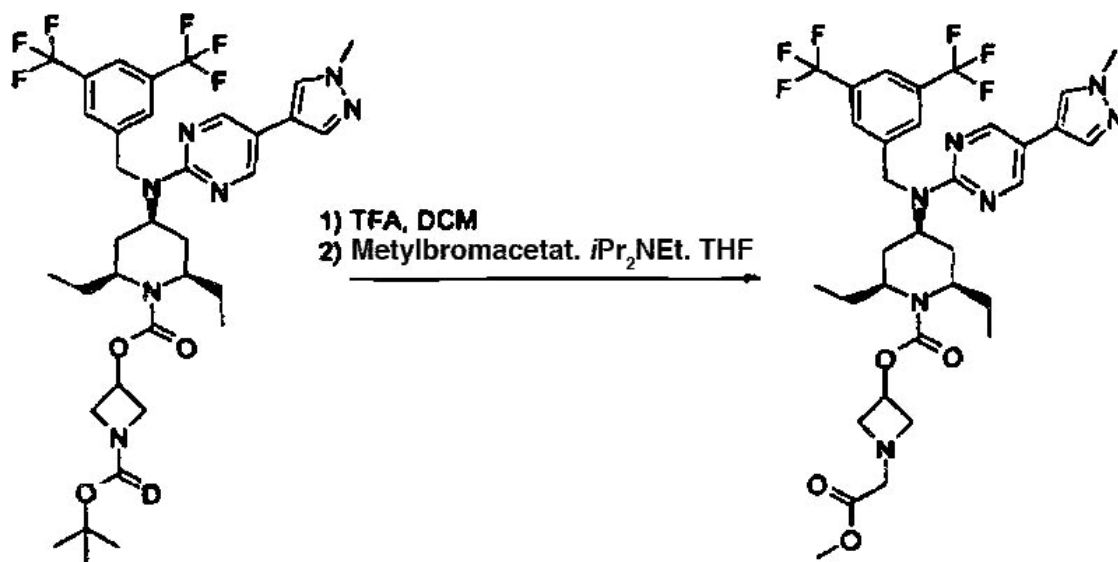
1) Syntese av cis-4-{[3,5-Bis(trifluormetyl)benzyl]-[5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-pyrimidin-2-yl]-mino}-2,6-dietyl-piperidin-1-karboksylysyre 1-tert-butoksykarbonyl-azetidin-3-ylester



En blanding av 4-hydroksyazetidinhydroklorid (4,66 mmol, 510 mg), Boc₂O (5,12 mmol, 1,12 g), mettet vandig NaHCO₃-løsning (5 ml) og 1,4-dioksan (5 ml) omrøres ved romtemperatur i 1,5 timer. Blandingen fortynnes med EtOAc, vaskes med H₂O og saltløsning, tørkes over Na₂SO₄ og konsentreres. Til en løsning av den oppnådde resten i CH₂Cl₂ (10 ml) tilsettes pyridin (2,35 mmol, 0,19 ml) og trifosgen (1,12 mmol, 332 mg) ved 0 °C. Blandingen varmes opp til romtemperatur og omrøres i 1 time. Etter avkjøling til 0 °C stanses reaksjonen med mettet vandig NH₄Cl løsning. Den resulterende blandingen ekstraheres med

CH₂Cl₂, vaskes med saltløsning, tørkes over Na₂SO₄ og konsentreres. En blanding av råmaterialet (0,403 mmol, 95 mg), cis-2,6-dietyl-piperidin-4-yl)-[3,5-bis(trifluormetyl)benzyl]-[5-(41-metyl-1H-pyrazol4-yl)-pyrimidin-2-yl]-amin (0,202 mmol, 109 mg), i-Pr₂NEt (1,61 mmol, 0,28 ml) løses i DMF (0,5 ml). Etter omrøring i 0,5 timer tilsettes ytterligere råmateriale (0,170 mmol, 40 mg). Reaksjonsblandingen fortynnes med EtOAc, vaskes med H₂O og saltløsning, tørkes over Na₂SO₄ og konsentreres. Den oppnådde resten renses ved silikagelkolonnekromatografi for å gi cis-4-{[3,5-bis(trifluormetyl)benzyl]-[5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-pyrimidin-2-yl]-amino}-2,6-dietyl-piperidin-1-karboksylysyre 1-tert-butoksykarbonyl-azetid-3-ylester (94 mg, 63 %); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) : 0,86 (t, 6H), 1,45 (s, 9H), 1,45-1,62 (m, 4H), 1,76-1,84 (sept, 2H), 2,13-2,21 (m, 2H), 3,90 (dd, 2H), 3,95 (s, 3H), 4,13-4,21 (m, 2H), 4,23-4,28 (m, 2H), 4,76-4,84 (m, 1H), 4,87 (s, 2H), 5,11-5,14 (m, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 8,44 (s, 2H).

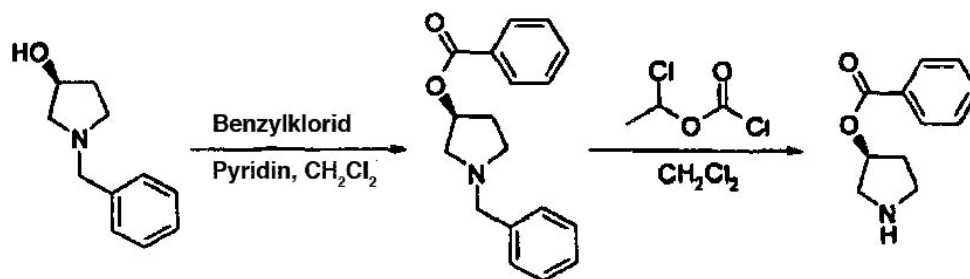
2) Syntese av cis-4-{[3,5-Bis(trifluormetyl)benzyl]-[5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-pyrimidin-2-yl]-amino}-2,6-dietyl-piperidin-1-karboksylysyre 1-metoksykarbonylmetyl-azetid-3-ylester



Til en løsning av cis-4-{[3,5-bis(trifluormetyl)benzyl]-[5-(1-metyl-1H-pyrazol4-yl)-pyrimidin-2-yl]-amino}-2,6-dietyl-piperidin-1-karboksylysyre 1-tert-butoksykarbonyl-azetid-3-ylester (0,0578 mmol, 37 mg) og i-Pr₂NEt (0,116

mmol, 0,020 ml) i THF (1 ml) tilsettes metylbromacetat (0,0867 mmol, 0,0082 ml). Reaksjonsblandingen oppvarmes gradvis til 60 °C. Etter omrøring i 0,5 timer fortynnes reaksjonsblandingen med EtOAc, vaskes med H₂O og saltløsning, tørkes over Na₂SO₄ og konsentreres. Den oppnådde resten renses ved silikagelkolonnekromatografi for å gi cis-4-{[3,5-bis(trifluormetyl)benzyl]-[5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-pyrimidin-2-yl]-amino}-2,6-dietyl-piperidin-1-karboksytsyre 1-metoksykarbonylmetyl-azetidin-3-ylester (22 mg, 54 %) som fargeløs olje; ESI-MS m/z: 712 [M+1]⁺, retensjonstid 1,95 min. (betingelse A).

Mellomprodukt - eksempel 18: Syntese av (S)-(-)-3-benzoyloksypyrrolidin

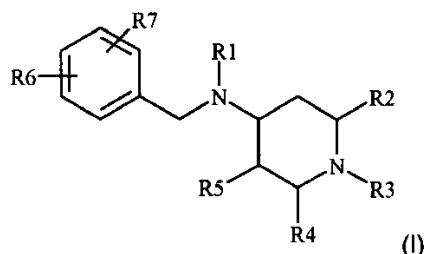


Til en blanding av N-benzyl-3-hydroksypyrrolidin (0,50 g, 2,84 mmol) i diklormetan (5 ml) og pyridin (0,46 ml, 5,68 mmol) tilsettes benzoylchlorid (0,4 ml, 3,41 mmol) ved 0 °C og blandingen omrøres i 1 time under oppvarming til romtemperatur. Etter tilsetning av mettet vandig NaHCO₃ ekstraheres blandingen med EtOAc. Det kombinerte organiske sjiktet tørkes over MgSO₄, filtreres og konsentreres. Det resulterende N-benzyl-3-benzoyloksypyrrolidin anvendes for neste trinn uten ytterligere rensing.

Til en råblanding av N-benzyl-3-benzoyloksypyrrolidin (114 mg, 0,41 mmol) i diklormetan (1 ml) tilsettes α-kloretylchlorformat (57 µL, 0,49 mmol) ved 0 °C, og blandingen omrøres i 1 time under oppvarming til romtemperatur. Etter fjerning av diklormetan fortynnes den resulterende blandingen med MeOH. Reaksjonsblandingen oppvarmes til 80 °C i 0,5 time. Etter avkjøling til romtemperatur avdampes løsemiddel under redusert trykk for å oppnå (S)-(-)-3-benzoyloksypyrrolidin som anvendes for neste reaksjon uten ytterligere rensing.

P a t e n t k r a v

5 1. Forbindelse med formel (I):



hvor

R1 er (C1-C7)alkyl-O-C(O)-, eller 5- eller 6-leddet heteroaryl med 1, 2 eller 3 heteroatomer valgt fra N, O eller S, hvor nevnte heteroaryl eventuelt er substituert med én til tre substituenten valgt fra halogen, di(C1-C4)alkylamino, (C1-C7)alkoksy, eller 5- eller 6-leddet heterosyklyl med 1, 2 eller 3 heteroatomer valgt fra N, O eller S, hvor nevnte heterosyklyl videre eventuelt er substituert med én til tre substituenten valgt fra (C1-C4)alkyl, (C1-C7)alkanoyl eller hydrok-

15 sy,

R2 er (C1-C7)alkyl,

R3 er HO(O)C-R9-O-C(O)-,

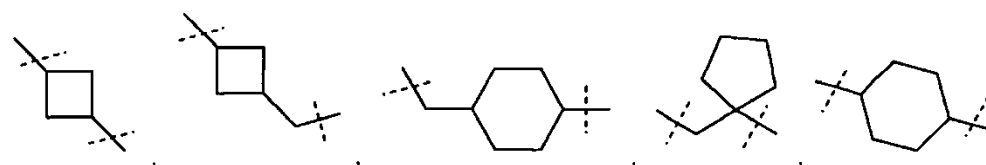
R4 er (C1-C7)alkyl eller fenyl-(C1-C4)alkyl, hvor nevnte fenyl eventuelt er substituert med én til tre substituenten valgt fra (C1-C4)alkyl eller halogen,

R5 er hydrogen,

20 R6 og R7 uavhengig er halogen, (C1-C7)alkyl eller (C1-C7)alkoksy, hvor nevnte alkyl er substituert med én til tre halogener, og

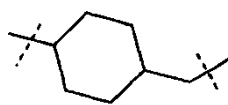
R9 er (C1-C4)alkyl, (C3-C6)sykloalkyl, (C1-C4)alkyl-(C3-C6)sykloalkyl eller (C3-C6)sykloalkyl-(C1-C4)alkyl, eller

et farmasøytisk akseptabelt salt derav, eller en optisk isomer derav, eller en
25 blanding av optiske isomerer.

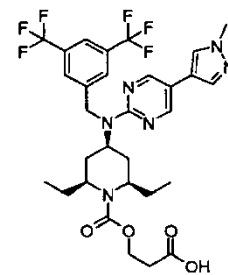
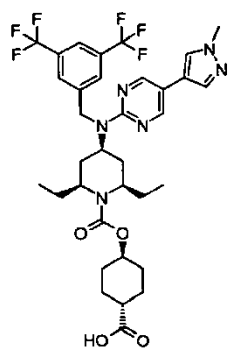
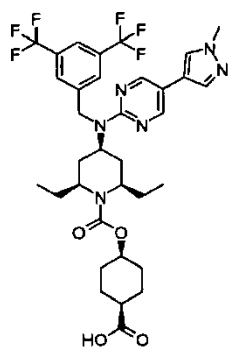
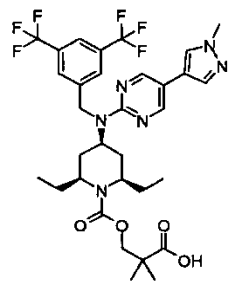
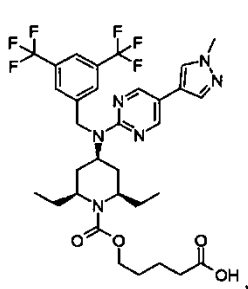
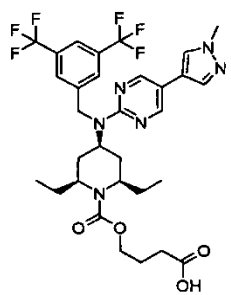


2. Forbindelse ifølge krav 1, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, eller en optisk isomer derav, eller en blanding av optiske isomerer, hvor R9 er

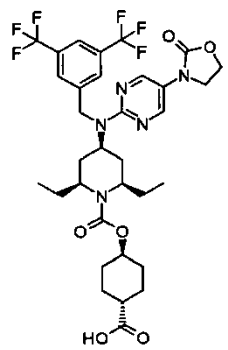
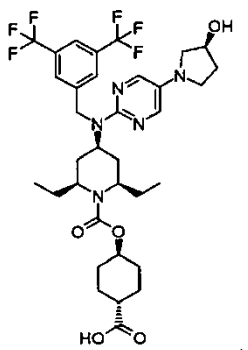
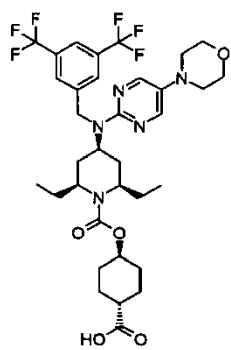
eller

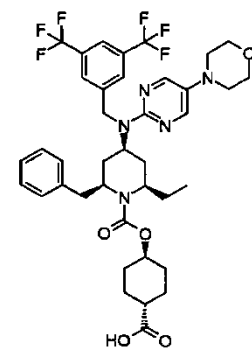
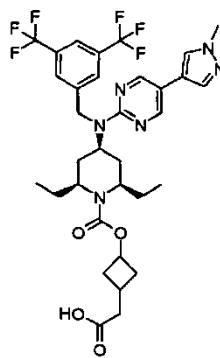
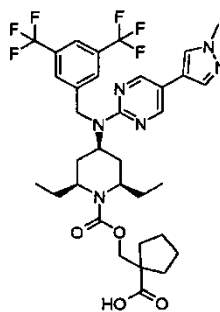
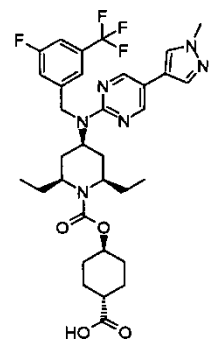
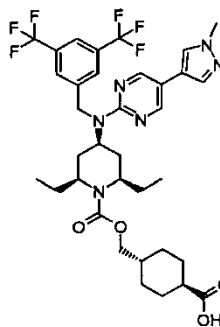
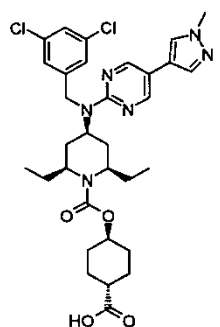
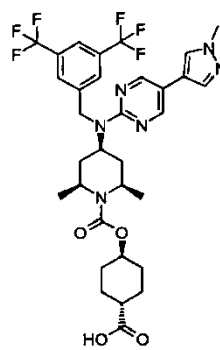
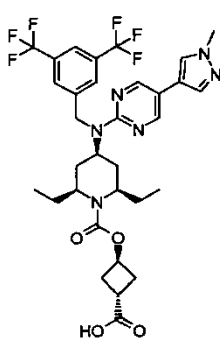
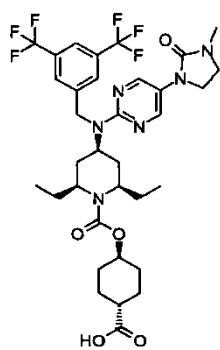


- 5 3. Forbindelse ifølge krav 1, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, valgt fra

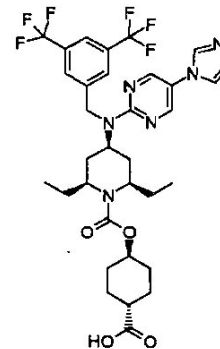
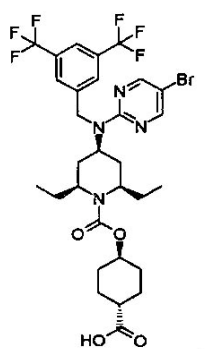


10

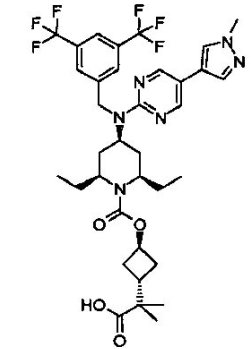




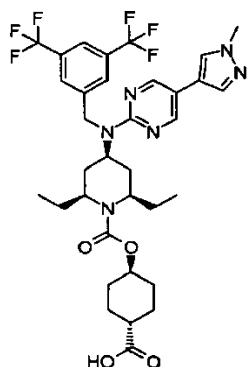
5



og



4. Forbindelse ifølge krav 3, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvilken er



5 5. Farmasøytisk sammensetning omfattende en forbindelse ifølge et hvilket som helst av krav 1 til 4, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, eller en optisk isomer derav, eller en blanding av optiske isomerer, og et farmasøytisk akseptabelt bærestoff.

10 6. Kombinasjon av en forbindelse ifølge et hvilket som helst av krav 1 til 4, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, eller en optisk isomer derav, eller en blanding av optiske isomerer, med et ytterligere virkestoff valgt fra gruppen bestående av:

15 i) en HMG-Co-A-reduktaseinhibitor eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav,

ii) en angiotensin II-reseptorantagonist eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav,

iii) en inhibitor for angiotensinomdannende enzym (ACE) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav,

20 iv) en kalsiumkanalblokker eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav,

v) en aldosteronsyntaseinhibitor eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav,

vi) en aldosteronantagonist eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav,

vii) en dobbelt inhibitor for angiotensinomdannende enzym / nøytral endopeptidase (ACE/NEP) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav,

viii) en endotelinantagonist eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav,

ix) en renininhibitor eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav,

5 x) et diuretikum eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, og

xi) et ApoA-I-mimetikum.

10 7. Forbindelse med formel (I) ifølge et hvilket som helst av krav 1 til 4, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, eller en optisk isomer derav, eller en blanding av optiske isomerer, for anvendelse som legemiddel.

15 8. Anvendelse av en forbindelse med formel (I) ifølge et hvilket som helst av krav 1 til 4, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, eller en optisk isomer derav, eller en blanding av optiske isomerer, for fremstilling av et legemiddel for behandling av en forstyrrelse eller sykdom, hvor forstyrrelsen eller sykdommen er valgt fra hyperlipidemi, arteriosklerose, aterosklerose, perifer karsykdom, dyslipidemi, hyperbetalipoproteinemi, hypoalfalipoproteinemi, hyperkolesterolemi, hypertriglyceridemi, familiær hyperkolesterolemi, kardiovaskulær forstyrrelse, koronarhjertesykdom, koronararteriesykdom, koronarkarsykdom, angina, 20 iskemi, hjerteiskemi, trombose, hjerteinfarkt slik som myokardinfarkt, slag, perifer karsykdom, reperfusjonsskade, restenose etter angioplastikk, hypertensjon, kongestiv hjertesvikt, diabetes slik som type II diabetes mellitus, diabetiske komplikasjoner, fedme eller endotoksemi.