



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2209778 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 417/12 (2006.01)
A61K 31/433 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2013.01.21
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2012.08.29
(86)	Europeisk søknadsnr	08834504.6
(86)	Europeisk innleveringsdag	2008.09.15
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2010.07.28
(30)	Prioritet	2007.09.21, US, 974225 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
(73)	Innehaver	Array Biopharma, Inc., 3200 Walnut Street, Boulder, CO 80301, USA
(72)	Oppfinner	AICHER, Thomas Daniel, 3070 N. Torrey's Peak Drive, SuperiorColorado 80027, USA BOYD, Steven Armen, 5665 St. Vrain Road, LongmontColorado 80503-9061, USA CHICARELLI, Mark Joseph, 1600 S. Emery Street, LongmontColorado 80501, USA CONDROSKI, Kevin Ronald, 592 Homestead Street, LafayetteColorado 80026, USA FELL, Jay Bradford, 2901 Cormorant Place, LongmontColorado 80503, USA FISCHER, John P., 1275 Cumberland Drive, Longmont, Colorado 80501, USA GUNAWARDANA, Indrani W., 5650 Steeple Chase Drive, LongmontColorado 80503, USA HINKLIN, Ronald Jay, 3515 Bluestem Avenue, LongmontColorado 80503, USA SINGH, Ajay, 3800 Pike RoadUnit 3-202, LongmontColorado 80503, USA TURNER, Timothy M., 1028 Morning Dove Drive, LongmontColorado 80501, USA WALLACE, Eli M., 204 Cobblestone Court, LyonsColorado 80540, USA
(74)	Fullmektig	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	Pyridin-2 -yl-amino-l, 2, 4 -tiadiazolderivater som glukokinaseaktivatorer for behandling av diabetes mellitus
(56)	Anførte publikasjoner	WO-A-2007/053345

**PYRIDIN-2-YL-AMINO-1, 2, 4-TIADIAZOLDERIVATER SOM
GLUKOKINASEAKTIVATORER FOR BEHANDLING AV DIABETES MELLITUS**

Beskrivelse

5

Denne patentsøknad krever prioritet fra den provisoriske US-søknad nr. 60/974 225, inngitt 21. september 2007.

10

Den foreliggende oppfinnelse angår hittil ukjente forbindelser, farmasøytiske sammensetninger omfattende forbindelsene, en fremgangsmåte for fremstilling av forbindelsene og anvendelsen av forbindelsene i behandling. Den angår nærmere bestemt visse glukokinaseaktivatorer som er nyttige for behandling av sykdommer og forstyrrelser som vil dra fordel av aktivering av glukokinase.

15

Glukokinase (heksokinase IV eller D) er et glykolytisk enzym som spiller en viktig rolle i blodsukkerregulering i forbindelse med glukoseanvendelsen og -metabolismen i leveren og pankreatiske betaceller. Glukokinase fungerer som en glukosesensor og kontrollerer plasmaglukosenivåer. Glukokinase spiller en dobbelt rolle i reduksjon av plasmaglukosenivåer: Glukosemediert aktivering av enzymet i hepatocytter letter hepatisk glukoseoppdatering og glykogensyntese, mens det i pankreatiske betaceller til slutt induserer insulinutskillelse. Begge disse virkningene reduserer på sin side plasmaglukosenivåer.

20

25

Klinisk dokumentasjon har vist at glukokinasevarianter med redusert og økt aktivitet er assosiert med henholdsvis MODY2-diabetes og persisterende neonatal hyperinsulinemisk hypoglykemi (PHHI). Ikke-insulinavhengige diabetes mellitus-pasienter (NIDDM) er også rapportert å ha uforholdsmessig lav glukokinaseaktivitet. Overekspresjon av glukokinase i dietetiske eller genetiske dyremodeller for diabetes enten forhindrer, forbedrer eller reverserer videre progresjon av patologiske symptomer i sykdommen. Forbindelser som aktiverer glukokinase er derfor etterspurt av legemiddelindustrien.

30

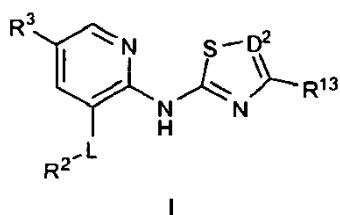
35

Den internasjonale patentsøknad, publikasjon nr. WO 2007/053345, publisert 10. mai 2007, beskriver som glukokinaseaktivatorer visse 2-aminopyridinderivater som ved 3-posisjonen bærer en metylenoksybundet

aromatisk gruppe og på aminogruppen en heteroarylring, slik som tiazolyl eller 1,2,4-tiadiazolyl.

Det er nå påvist at 2-aminopyridinderivater som ved 3-posisjonen bærer en oksy-eller tiobundet aromatisk gruppe og på aminogruppen en tiazolyl eller 1,2,4-tiadiazolyl substituert med en polyhydroksyalkyl- eller polyhydroksysykloalkylgruppe ved henholdsvis tiazol- eller tiadiazolringens 4- eller 3-posisjon, er glukokinaseaktivatorer. Visse av disse forbindelsene er påvist å ha en fremragende kombinasjon av egenskaper som særlig gjør dem egnet til oral anvendelse med kontrollerte plasmaglukosenivåer.

Ifølge ett aspekt tilveiebringer den foreliggende opprinnelsen en forbindelse med den generelle formelen I



eller et salt derav, hvori:

R^{13} er et polyhydroksy-(2-6C)-alkyl, metoksy(polyhydroksy-(3-6C)-alkyl) eller polyhydroksy-(5-6C)sykloalkyl;

L er O eller S;

D^2 er N eller CH;

R^2 er Ar^1 , $hetAr^1$, $hetAr^2$, eller $hetAr^3$;

Ar^1 er fenyl eller naftyl, hvor hver er eventuelt substituert med én eller flere grupper uavhengig valgt fra (1-6C)alkyl, F, Br, CF_3 , OH, CN, SO_2Me , $C(=O)NH(1-3C-alkyl)N(alkyl)_2$ og $C(=O)NH(1-3C-alkyl)hetCyc^1$;

hetAr¹ er en 5-6-leddet heteroarylgruppe som har 1–3 ringnitrogenatomer og er eventuelt substituert med én eller flere grupper uavhengig valgt fra (1–6C-alkyl), Cl, CF₃ og (1–6C-alkyl)OH;

5 hetAr² er et delvis umettet 5,6- eller 6,6-bisyklisk heteroarylringssystem som har 1–2 ringnitrogenatomer og eventuelt har et ringoksygenatom;

hetAr³ er en 9-10-leddet bisyklisk heteroarylring som har 1–3 ringnitrogenatomer;

10

R³ er Cl, Br, CF₃, aryl, hetAr^a, SR⁶ eller OR⁶;

hetAr^a er et 6-leddet heteroaryl som har 1–2 ringnitrogenatomer;

15 R⁶ er Ar², hetAr⁴, (1–6C-alkyl), -(1–6C-alkyl)OH, polyhydroksy(1–6C-alkyl), -CH(R⁹)-Ar³, -CH(R¹⁰)-hetAr⁵, hetAr⁶, (5-6C)sykloalkyl substituert med 1 til 4 OH, (1–3 C-alkoksy)(1–6C-alkyl) eller syklopropyl(1–6C-alkyl);

20 Ar² er fenyl eventuelt substituert med én eller flere grupper uavhengig valgt fra (1–6C)alkyl, F, Br, Cl, CF₃, CN, OH, O-(1–6C-alkyl), C(=O)OH, C(=O)O(1–6C-alkyl), C(=O)NH(1–3C-alkyl)N(1–3C-alkyl)₂ og C(=O)NH(1–3C-alkyl)hetCyc²;

25 hetAr⁴ er en 5-6-leddet heteroarylring som har 1–3 nitrogenatomer og er eventuelt substituert med én eller flere grupper uavhengig valgt fra (1–6C)alkyl, F, Br, Cl, CF₃, CN, OH, O-(1–6C-alkyl), C(=O)OH, C(=O)O(1–6C-alkyl), C(=O)NH(1–3C-alkyl)N(1–3C-alkyl)₂ og C(=O)NH(1–3C-alkyl)hetCyc²;

Ar³ er fenyl eventuelt substituert med én eller flere grupper uavhengig valgt fra F, Cl, Br og (1–6C)alkyl;

30

hetAr⁵ er et 5-6-leddet heteroaryl som har 1–2 ringnitrogenatomer;

35 hetAr⁶ er en 9-10-leddet bisyklisk heteroaromatisk ring som har 2-3 heteroatomer uavhengig valgt fra N, S og O (forutsatt at ringen ikke inneholder en O-O-binding) som er eventuelt substituert med én eller flere grupper

uavhengig valgt fra (1-6C)alkyl, F, Br, Cl, CF₃, CN, OH, -O-(1-6C-alkyl), C(=O)OH, C(=O)O(1-6C-alkyl) og C(=O)NH(1-3C-alkyl)N(1-3C-alkyl)₂;

5

R⁹ og R¹⁰ er uavhengig hydrogen, (1-6C)alkyl, (1-6C)alkylOH, eller CF₃; og

hetCyc¹ og hetCyc² er uavhengig en 5-7-leddet heterosyklisk ring som har 1-2 ringheteroatomer uavhengig valgt fra N og O.

10

Forbindelser med formel I inkluderer forbindelser, inklusiv salter derav, hvori:

R¹³ er et polyhydroksy-(2-6C)-alkyl eller polyhydroksy-(5-6C)sykloalkyl;

L er O eller S;

15

D² er N eller CH;

R² er Ar¹, hetAr¹, hetAr², eller hetAr³;

20

Ar¹ er fenyl eller naftyl, hvor hver er eventuelt substituert med én eller flere grupper uavhengig valgt fra (1-6C)alkyl, F, Br, CF₃, OH, CN, SO₂Me, C(=O)NH(1-3C-alkyl)N(alkyl)₂ og C(=O)NH(1-3C-alkyl)hetCyc¹;

25

hetAr¹ er en 5-6-leddet heteroarylgruppe som har 1-3 ringnitrogenatomer og er eventuelt substituert med én eller flere grupper uavhengig valgt fra (1-6C-alkyl), Cl, CF₃ og (1-6C-alkyl)OH;

hetAr² er et delvis umettet 5,6- eller 6,6-bisyklisk heteroarylringssystem som har 1-2 ringnitrogenatomer og eventuelt har et ringoksygenatom;

30

hetAr³ er en 9-10-leddet bisyklisk heteroarylring som har 1-3 ringnitrogenatomer;

R³ er Cl, Br, CF₃, aryl, hetAr^a, SR⁶ eller OR⁶;

35

hetAr^a er et 6-leddet heteroaryl som har 1-2 ringnitrogenatomer;

R^6 er Ar^2 , $hetAr^4$, (1-6C-alkyl), -(1-6C-alkyl)OH, polyhydroksy(1-6C-alkyl), -CH(R^9)- Ar^3 , -CH(R^{10})- $hetAr^5$, $hetAr^6$ eller (5-6C)sykloalkyl substituert med 1 til 4 OH;

5 Ar^2 er fenyl eventuelt substituert med én eller flere grupper uavhengig valgt fra (1-6C)alkyl, F, Br, Cl, CF_3 , CN, OH, O-(1-6C-alkyl), C(=O)OH, C(=O)O(1-6C-alkyl), C(=O)NH(1-3C-alkyl)N(1-3C-alkyl)₂ og C(=O)NH(1-3C-alkyl) $hetCyc^2$;

10 $hetAr^4$ er en 5-6-leddet heteroarylring som har 1-3 nitrogenatomer og er eventuelt substituert med én eller flere grupper uavhengig valgt fra (1-6C)alkyl, F, Br, Cl, CF_3 , CN, OH, O-(1-6C-alkyl), C(=O)OH, C(=O)O(1-6C-alkyl), C(=O)NH(1-3C-alkyl)N(1-3Calkyl)₂ og C(=O)NH(1-3C-alkyl) $hetCyc^2$;

15 Ar^3 er fenyl eventuelt substituert med én eller flere grupper uavhengig valgt fra F, Cl, Br og (1-6C)alkyl;

$hetAr^5$ er et 5-6-leddet heteroaryl som har 1-2 ringnitrogenatomer;

20 $hetAr^6$ er en 9-10-leddet bisyklisk heteroaromatisk ring som har 2-3 heteroatomer uavhengig valgt fra N, S og O (forutsatt at ringen ikke inneholder en O-O-binding) som er eventuelt substituert med én eller flere grupper uavhengig valgt fra (1-6C)alkyl, F, Br, Cl, CF_3 , CN, OH, -O-(1-6C-alkyl), C(=O)OH, C(=O)O(1-6C-alkyl) og C(=O)NH(1-3C-alkyl)N(1-3Calkyl)₂;

25 R^9 og R^{10} er uavhengig hydrogen, (1-6C)alkyl, (1-6C)alkylOH, eller CF_3 ; og

$hetCyc^1$ og $hetCyc^2$ er uavhengig en 5-7-leddet heterosyklisk ring som har 1-2 ringheteroatomer uavhengig valgt fra N og O.

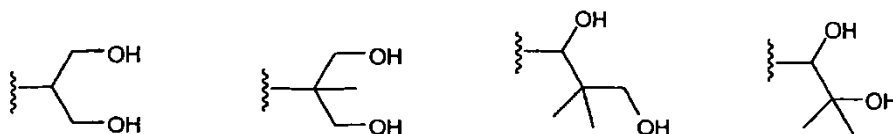
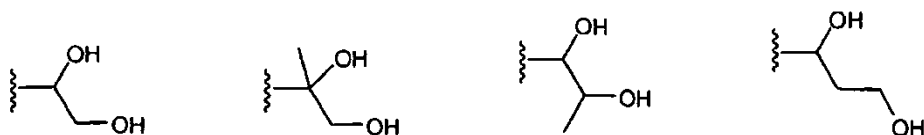
30 Benevnelsene "(1-6C)alkyl," "(1-3C)alkyl," og "(2-6C)alkyl" som anvendt heri viser til et mettet lineært eller forgrenet monovalent hydrokarbonradikal med henholdsvis én til seks, én til tre, eller to til seks karbonatomer. Eksempler inkluderer, men er ikke begrenset til metyl, etyl, 1-propyl, 2-propyl, 1-butyl, 2-metyl-1-propyl, 2-butyl, 2-metyl-2-propyl, 2,2-dimetylpropyl, 1-pentyl, 2-pentyl, 35 3-pentyl, 2-metyl-2-butyl, 3-metyl-2-butyl, 3-metyl-1-butyl, 2-metyl-1-butyl, 1-heksyl, 2-heksyl, 3-heksyl, 2-metyl-2-pentyl, 3-metyl-2-pentyl, 4-metyl-2-

pentyl, 3-metyl-3-pentyl, 2-metyl-3-pentyl, 2,3-dimetyl-2-butyl og 3,3-dimetyl-2-butyl.

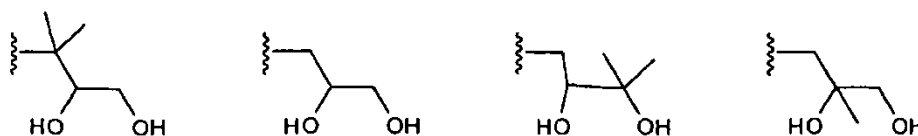
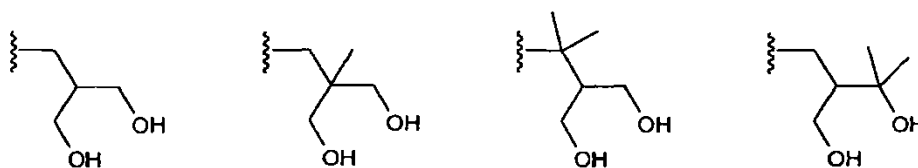
5 I én utførelsesform av formel I er R^{13} et polyhydroksey-(2-6C)-alkyl. I én utførelsesform er for eksempel R^{13} en (2-6C)alkylgruppe substituert med to til tre hydrokseygrupper, for eksempel to hydrokseygrupper. Eksempler inkluderer etyl-, propyl-, isopropyl-, butyl-, isobutyl-, sek-butyl-, 1-,2-dimetylbutyl-, 2-,3-dimetylbutyl-, tert-butyl-, pentyl-, neopentyl og isopentylgrupper substituert med 2-3 hydrokseygrupper, for eksempel 2 hydrokseygrupper.

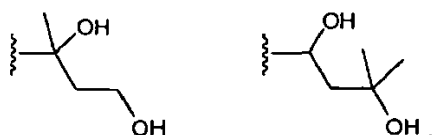
10

Bestemte verdier for R^{13} inkluderer strukturene:

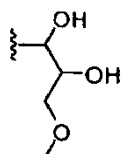


15





- 5 I visse utførelsesformer er R^{13} et metoksy(polyhydroksy-(3-6C)alkyl). I visse utførelsesformer er R^{13} et metoksy(dihydroksy(3-6C)alkyl). Et eksempel på en bestemt verdi for R^{13} er strukturen:



I visse utførelsesformer av formel I er alfakarbonet i S-konfigurasjonen. I andre utførelsesformer er alfakarbonet i R-konfigurasjonen.

- 10 I visse utførelsesformer av formel I er R^{13} valgt fra strukturene:



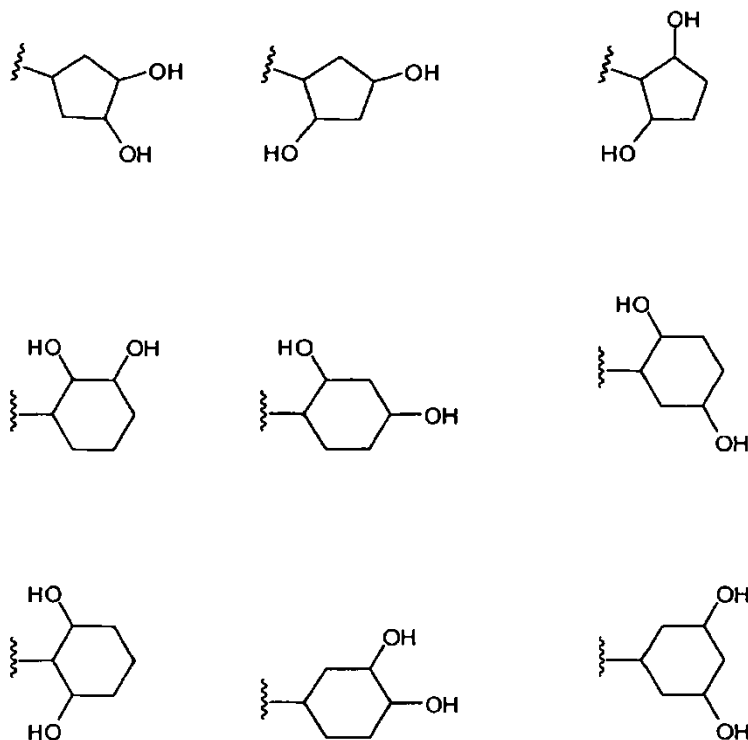
I visse utførelsesformer er R^{13} 1,2-dihydroksyetyl.

- 15 I visse utførelsesformer er R^{13} en polyhydroksy-(2-6C)-alkylgruppe hvori èn av hydroksygruppene er på alfakarbonet. I én utførelsesform er alfakarbonet i S-konfigurasjonen. I andre utførelsesformer er alfakarbonet i R-konfigurasjonen. En bestemt verdi for R^{13} er (S)-1,2-dihydroksyetyl eller (R)-1,2-dihydroksyetyl, som henholdsvis kan representeres ved strukturene:



I én utførelsesform av formel I er R^{13} en polyhydroksy-(5-6C)sykloalkylgruppe. For eksempel er R^{13} i visse utførelsesformer syklopentyl eller sykloheksyl substituert med 2-3 hydroksylgrupper, for eksempel 2 hydroksylgrupper. Bestemte verdier for R^{13} inkluderer strukturene:

5



10

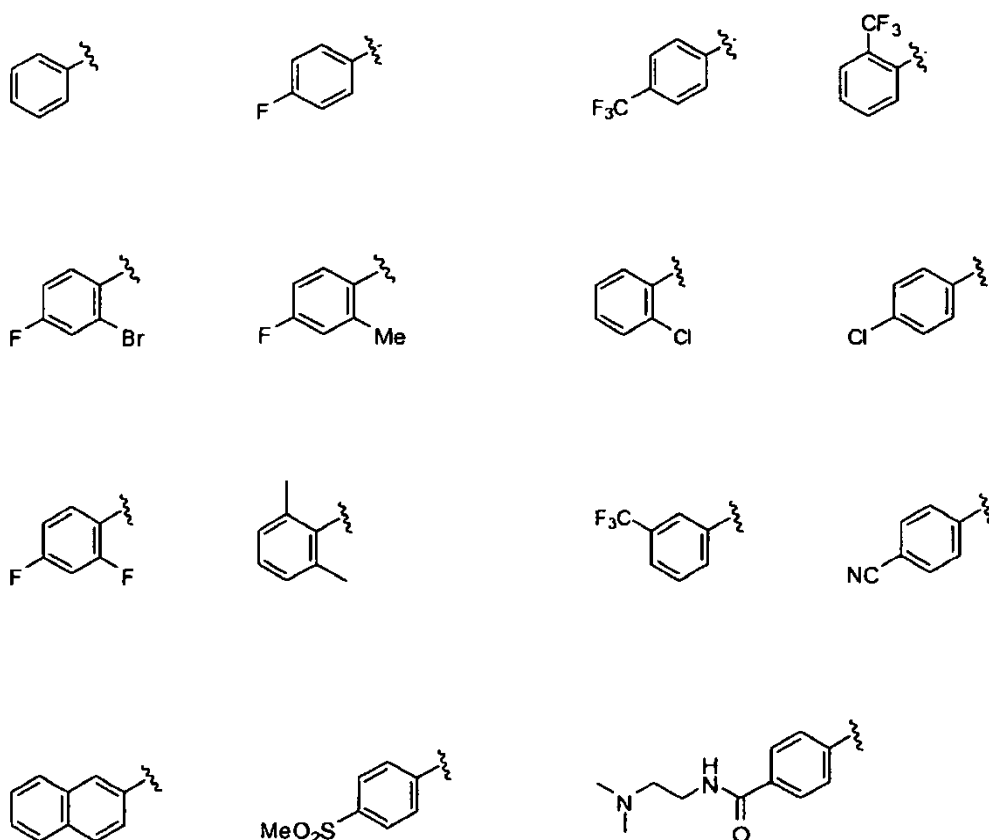
I visse utførelsesformer er R^2 Ar^1 . I visse utførelsesformer er Ar^1 eventuelt substituert med én eller flere grupper uavhengig valgt fra (1-6C)alkyl, F, Br, Cl, CF_3 , CN, OH, -O-(1-6C-alkyl), $C(=O)OH$, $C(=O)O(1-6C-alkyl)$, $C(=O)NH(1-3C-alkyl)N(1-3C-alkyl)_2$ og $C(=O)NH(1-3C-alkyl)hetCyc^1$. I visse utførelsesformer er Ar^1 eventuelt substituert med én eller flere grupper uavhengig valgt fra C_1-C_6 -alkyl, F, Br og CF_3 .

15

20

I visse utførelsesformer er Ar^1 fenyl. I andre utførelsesformer er Ar^1 naftyl. I visse utførelsesformer er Ar^1 eventuelt substituert med én eller flere grupper uavhengig valgt fra (1-6C)alkyl, F, Br, CF_3 , CN, SO_2Me og $C(=O)NHCH_2CH_2NMe_2$.

Eksempler på utførelsesformer av R^2 når den er representert ved Ar^1 inkluderer strukturene:



5

I én utførelsesform er R^2 hetAr¹.

10

I én utførelsesform er hetAr¹ usubstituert. I en annen utførelsesform er hetAr¹ substituert med én eller flere grupper uavhengig valgt fra (1–6C-alkyl), Cl, CF₃ og (1–5C-alkyl)OH.

15

I én utførelsesform er hetAr¹ en eventuelt substituert 6-leddet heteroarylgruppe som har 1–2 ringnitrogenatomer. Eksempler på hetAr¹ inkluderer usubstituerte eller substituerte pyridyl-, pyrazinyl- og pyridazinylgrupper. I en viss utførelsesform er den 6-leddede hetAr¹ usubstituert eller substituert med én eller flere grupper uavhengig valgt fra metyl, etyl, isopropyl, klor, CF₃, CH₂OH og CH₂CH₂OH. Eksempler inkluderer pyridyl, metylpyridyl, dimetylpyridyl, etylpyridyl, isopropylpyridyl, klorpyridyl, trifluormetylpyridyl, hydroksymetylpyridyl, hydroksyetylpyridyl, metylpyrazinyl og metylpyridazinyl.

20

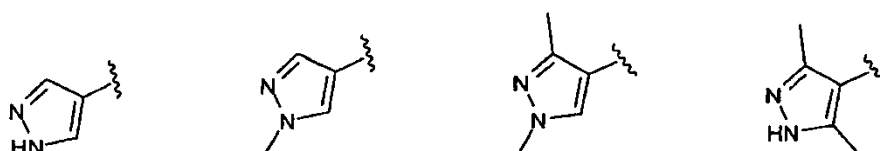
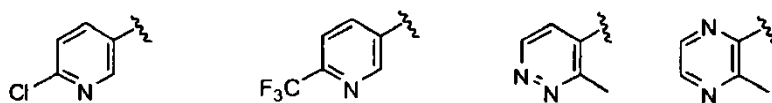
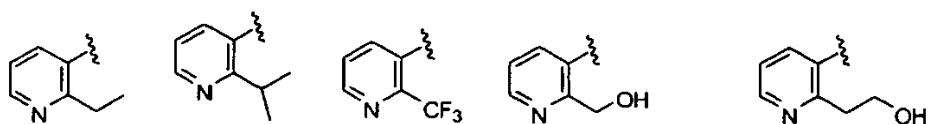
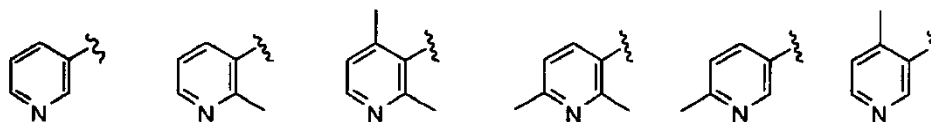
I en annen utførelsesform er hetAr¹ en eventuelt substituert 5-leddet heteroarylgruppe som har 1–3 ringnitrogenatomer. Eksempler inkluderer

25

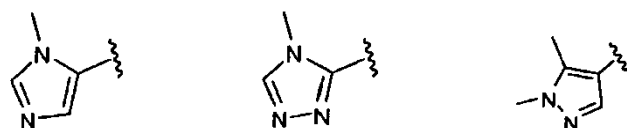
pyrazolyl, imidazolyl og triazolylgrupper. I visse utførelsesformer er den 5-leddede hetAr¹ usubstituert eller substituert med én eller flere grupper uavhengig valgt fra (1-6C-alkyl), CF₃, Cl, eller (1-3C-alkyl)OH, for eksempel én eller flere grupper uavhengig valgt fra metyl, etyl, isopropyl, CF₃, CH₂OH og CH₂CH₂OH. Eksempler inkluderer pyrazolyl, metylpyrazolyl, dimetylpyrazolyl, imidazolyl, metylimidazolyl, dimetylimidazolyl, hydroksyetylpyrazolyl og dimetylhydroksyetylpyrazolylgrupper.

Ytterligere eksempler på hetAr¹ inkluderer etylpyrazolyl- og trimetylpyrazolylgrupper.

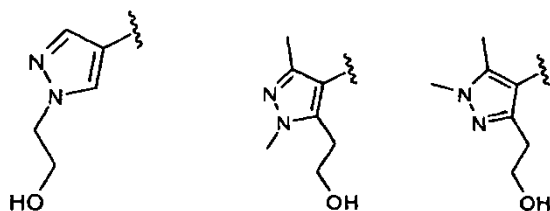
Bestemte verdier for R² når den er representert ved hetAr¹ inkluderer strukturene:



11



5



Ekstra verdier for R^2 når den er representert ved hetAr^1 inkluderer strukturene:



10

I visse utførelsesformer av formel I er R^2 en pyridyl- eller pyrazolyling substituert med én eller flere grupper uavhengig valgt fra (1-6C)alkyl. I visse utførelsesformer er R^2 pyrid-3-yl, pyrazol-4-yl eller pyrazol-5-yl substituert med én eller flere grupper uavhengig valgt fra metyl og etyl. Bestemte verdier for R^2 inkluderer strukturene:

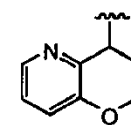
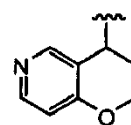
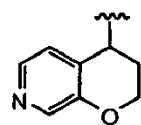
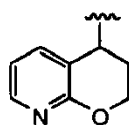
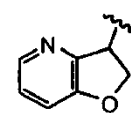
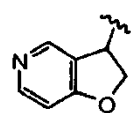
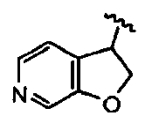
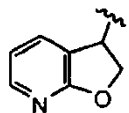
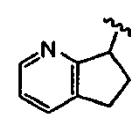
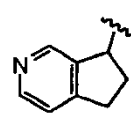
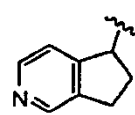
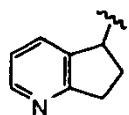
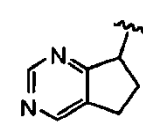
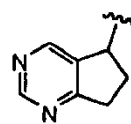
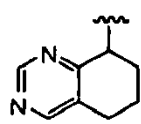
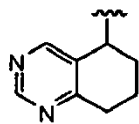
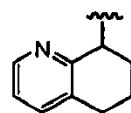
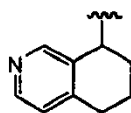
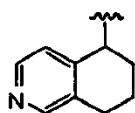
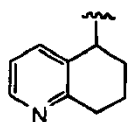


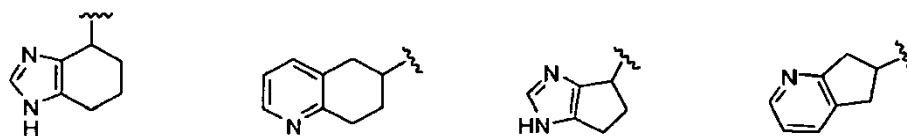
15



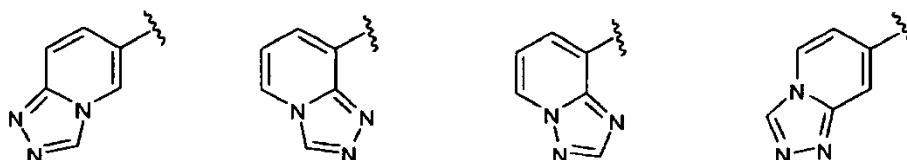
I visse utførelsesformer er R^2 hetAr², hvori herAr² er et delvis umettet 5,5-, 5,6- eller 6,6-bisykklisk ringsystem som har 1–2 ringnitrogenatomer og som eventuelt har et ringoksygenatom. Eksempler på slike ringsystemer inkluderer 5,6,7,8-tetrahydrokinolinyl, 5,6,7,8-tetrahydroisokinolinyl, 5,6,7,8-tetrahydrokinazolinyl, 6,7-dihydro-5H-syklopenta[d]pyrimidinyl, 6,7-dihydro-5H-syklopenta[b]pyridinyl, 6,7-dihydro-5H-syklopenta[c]pyridinyl, 2,3-dihydrofuro[2,3-b]pyridinyl, 2,3-dihydrofuro[2,3-c]pyridinyl, 2,3-dihydrofuro[3,2-b]pyridinyl, 2,3-dihydrofuro[3,2-c]pyridinyl, 3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridinyl, 3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-c]pyridinyl, 3,4-dihydro-2H-pyrano[3,2-c]pyridinyl og 3,4-dihydro-2H-pyrano[3,2-b]pyridinyl.

Visse eksempler på R^2 når den er representert ved hetAr² inkluderer strukturene:





- I visse utførelsesformer er R^2 hetAr³, hvori herAr³ er en 9-10-leddet bisyklisk heteroarylring som har 1–3 ringnitrogenatomer. Eksempler på slike ringsystemer inkluderer [1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridinyl og [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridinylringer. Bestemte verdier for R^2 når den er representert ved hetAr³ inkluderer strukturene:



Ved henvisning til R^3 -gruppen med formel I, er R^3 i visse utførelsesformer SR⁶.

10

I en viss utførelsesform er R^3 SR⁶ og R^6 er Ar². I visse utførelsesformer Ar² er usubstituert. I andre utførelsesformer er Ar² substituert med én eller flere grupper uavhengig valgt fra (1–6C)alkyl, F, Br, Cl, CF₃, CN, OH, -O-(1–6C-alkyl), C(=O)OH, C(=O)O(1–6C-alkyl), C(=O)NH(1–3C-alkyl)N(1–3C-alkyl)₂ og C(=O)NH(1–3C-alkyl)hetCyc². I visse utførelsesformer er Ar² substituert med én eller to grupper uavhengig valgt fra Cl, (1–6C)alkyl, CN, CF₃ og -O(C₁–C₆ alkyl).

15

I en viss utførelsesform er Ar² et eventuelt substituert fenyl.

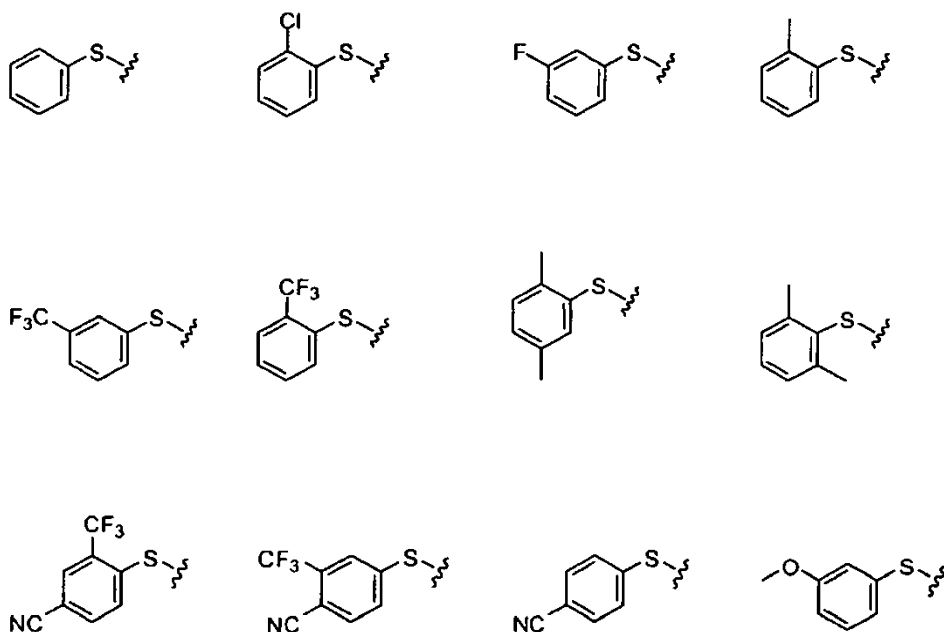
20

Eksempler på utførelsesformer av R^3 når den er representert ved -S-Ar² inkluderer fenyltio, (klorfenyl)tio, (fluorfenyl)tio, (metylfenyl)tio, (trifluorometylphenyl)tio, (dimetylphenyl)tio, (cyanotrifluormetylphenyl)tio, (cyanofenyl)tio og (metoksyfenyl)tio.

25

Bestemte verdier av R^3 når den er representert ved -S-Ar² inkluderer strukturene:

14

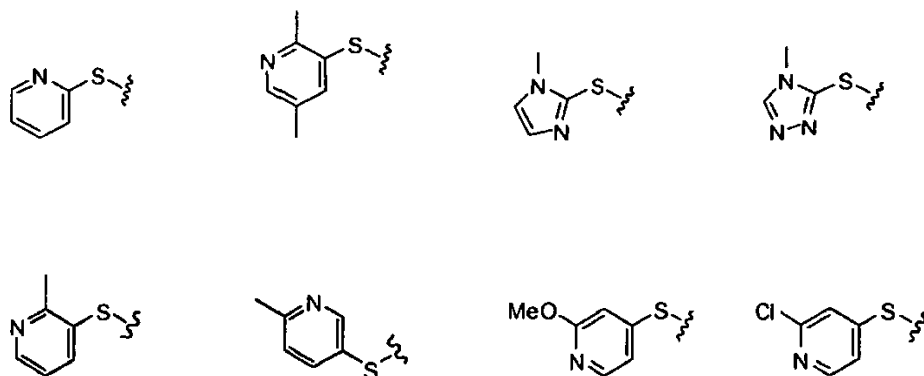


5

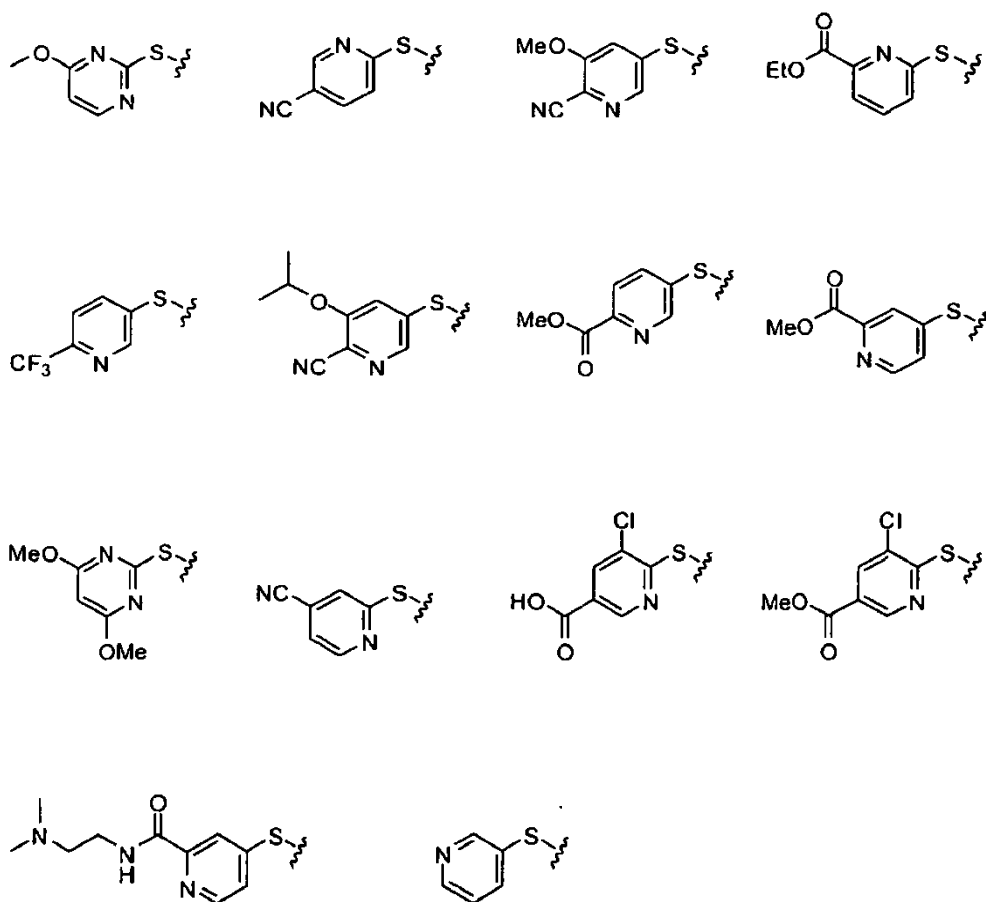
I en annen utførelsesform av formel I er R^3 SR^6 , hvori R^6 er $hetAr^4$ og $hetAr^4$ er en eventuelt substituert 5-6 leddet heteroarylring som har 1-3 ringnitrogenatomer. Eksempler inkluderer eventuelt substituert pyridyl, pyrimidyl, pyrrolyl, imidazolyl og triazolylringer. I visse utførelsesformer er $hetAr^4$ usubstituert eller substituert med én eller flere grupper uavhengig valgt fra (1-6C)alkyl, F, Br, Cl, CF_3 , CN, OH, -O-(1-6C-alkyl), $C(=O)OH$, $C(=O)O(1-6C-alkyl)$, $C(=O)NH(1-3C-alkyl)N(1-3C-alkyl)_2$ og $C(=O)NH(1-3C-alkyl)hetCyc^2$. I visse utførelsesformer er $hetAr^4$ substituert med én eller flere (1-6C)-alkylgrupper, for eksempel én eller flere metylgrupper. Bestemte verdier for R^3 når den er representert ved -S- $hetAr^4$ inkluderer strukturene:

10

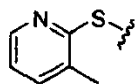
15



20



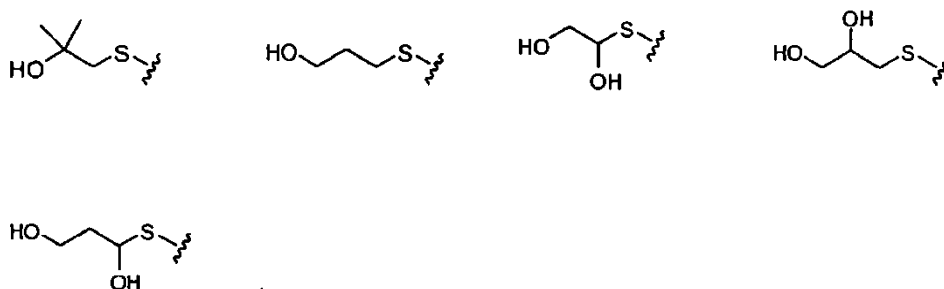
En ytterligere verdi av -S-hetAr⁴ inkluderer strukturen:



Det skal især fremheves -S-hetAr⁴ grupper valgt fra -S-(metylpyridyl), -S-(dimetylpyridyl), -S-(metylimidazolyl) og -S-(metyltriazolyl).

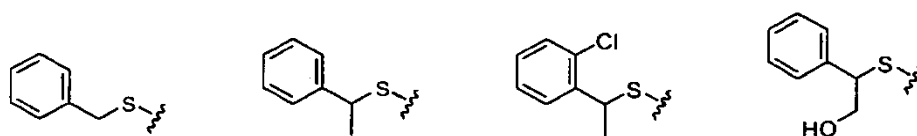
I en annen utførelsesform av formel I er $R^3 SR^6$, hvori R^6 er (1-6C-alkyl)OH eller polyhydroksy(1-6C-alkyl). Eksempler på polyhydroksy(1-6C-alkyl)-grupper inkluderer 1-6C-alkylgrupper substituert med 2 til 3 hydroksygrupper. Bestemte verdier inkluderer strukturene:





5 I visse utførelsesformer er $R^3 SR^6$, hvor R^6 er (5-6C)sykloalkyl substituert med 1-4 OH-grupper, for eksempel 1-2 OH-grupper.

I en annen utførelsesform av formel I er $R^3 SR^6$, hvori R^6 er $CH(R^9)-Ar^3$. I visse utførelsesformer er R^9 H. I visse utførelsesformer er R^9 (1-6C)alkyl, for eksempel (1-3C-alkyl), for eksempel metyl. I visse utførelsesformer er R^9 CH_2OH . I visse utførelsesformer er Ar^3 et usubstituert fenyl. I andre utførelsesformer er Ar^3 fenyl som er substituert med én eller flere grupper uavhengig valgt fra F, Cl, Br og (1-6C)alkyl. Bestemte verdier for R^3 når den er representert ved $S-CH(R^9)-Ar^3$ inkluderer strukturene:

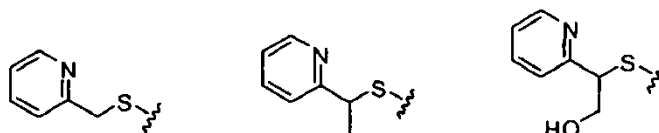


15

I en annen utførelsesform av formel I er $R^3 SR^6$, hvori R^6 er $CH(R^{10})-hetAr^5$. I visse utførelsesformer er R^{10} H. I visse utførelsesformer er R^{10} (1-6C)alkyl, for eksempel (1-3C-alkyl), for eksempel metyl. I visse utførelsesformer er R^{10} CH_2OH . I visse utførelsesformer er $hetAr^5$ pyridyl. I andre utførelsesformer er $hetAr^5$ pyrimidyl.

20

Bestemte verdier for R^3 når den er representert ved $S-CH(R^{10})-hetAr^5$ inkluderer strukturene:



25

I visse utførelsesformer av formel I er $R^3 SR^6$, hvori R^6 er $hetAr^6$ og $hetAr^6$ er en 9-10-leddet bisyklisk heteroaromatisk ring som har 2-3 heteroatomer uavhengig

valgt fra N, S og O (forutsatt at ringen ikke inneholder en O-O-binding).
Eksempler inkluderer 5,5 og 5,6 fusjonerte ringsystemer. Visse eksempler inkluderer tienopyridyl-, tienopyrimidyl-, isoksazolopyridyl-, pyrazolopyrimidyl- og imidazopyridinringer.

5

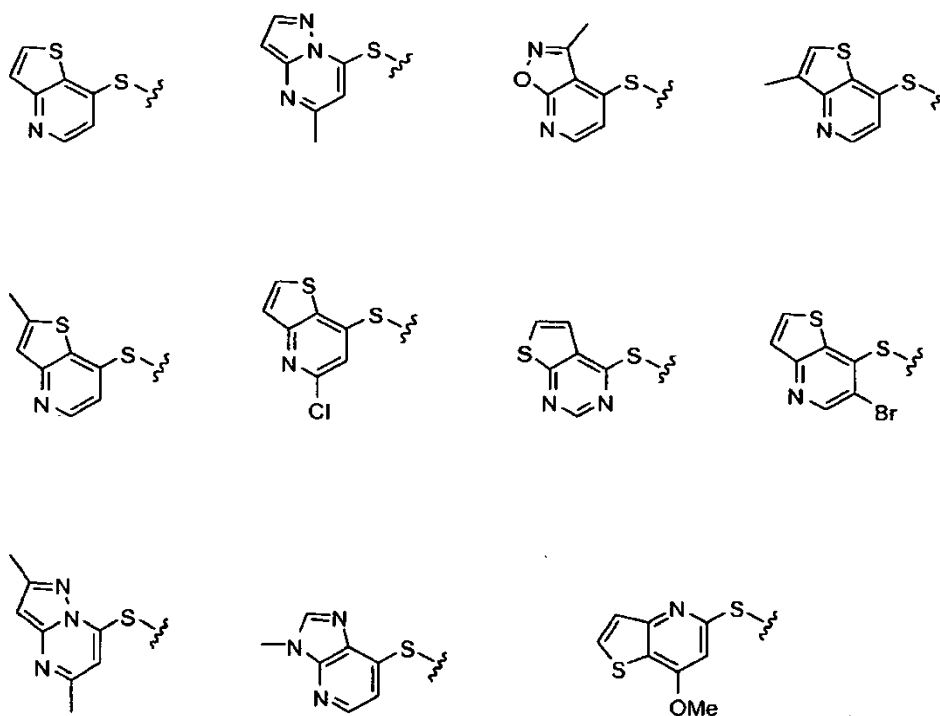
I visse utførelsesformer er hetAr^6 usubstituert. I visse utførelsesformer er hetAr^6 substituert med én eller flere grupper uavhengig valgt fra (1-6C)alkyl, F, Br, Cl, CF_3 , CN, OH, -O-(1-6C-alkyl), $\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $\text{C}(=\text{O})\text{O}(1-6\text{C-alkyl})$ og $\text{C}(=\text{O})\text{NH}(1-3\text{C-alkyl})\text{N}(1-3\text{C-alkyl})_2$.

10

I visse utførelsesformer er herAr^6 eventuelt substituert med én eller to grupper uavhengig valgt fra Br, Cl, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkyl}$ og O(1-6 alkyl). Bestemte substituenten inkluderer Br, Cl, Me og OMe.

Bestemte verdier av R^3 når den er representert ved S- hetAr^6 inkluderer strukturene:

15



20

I visse utførelsesformer er $\text{R}^3 \text{SR}^6$, hvori R^6 er (1-6C)alkyl. En bestemt verdi for R^3 når den er representert ved -S(1-6C-alkyl), er SMe.

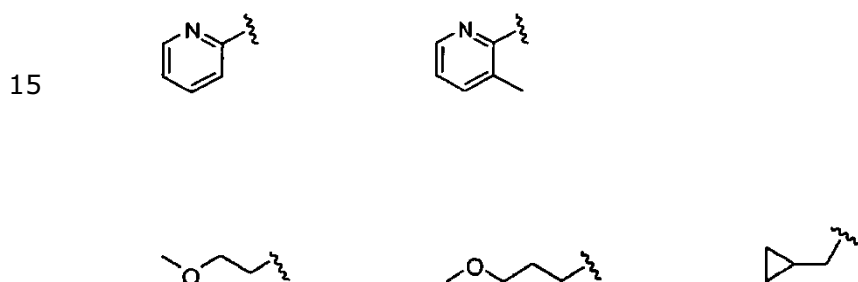
I visse utførelsesformer er $R^3 SR^6$, hvori R^6 er (1-3C-alkoksy)(1-6C-alkyl). Eksempler på R^6 inkluderer metoksy(1-6C-alkyl)-grupper. Bestemte verdier for SR^6 inkluderer $-S(CH_2CH_2)OMe$ og $-S(CH_2CH_2CH_2)OMe$.

5 I visse utførelsesformer er $R^3 SR^6$, hvori R^6 er syklopropyl(1-6C-alkyl). En bestemt verdi for SR^6 er $-SCH_2(\text{syklopropyl})$.

10 I visse utførelsesformer er $R^3 SR^6$, hvori R^6 er valgt fra (1-3C-alkoksy)(1-6C-alkyl), syklopropyl(1-6 C-alkyl) og pyridyl eventuelt substituert med én eller flere grupper uavhengig valgt fra (1-6C-alkyl).

I visse utførelsesformer er $R^3 SR^6$, hvori R^6 er valgt fra metoksy(2-3C-alkyl), syklopropylmetyl, eller pyridyl-2-yl eventuelt substituert med (1-6C-alkyl).

Bestemte verdier for R^6 for formel I inkluderer strukturene:



20 I visse utførelsesformer er R^3 aryl. I en viss utførelsesform er R^3 fenyl.

I visse utførelsesformer er R^3 hetAr^a. I visse utførelsesformer er R^3 pyridyl eller pyrimidyl. I en viss utførelsesform er R^3 2-pyridyl.

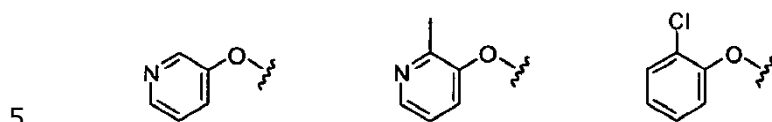
25 I visse utførelsesformer er $R^3 Cl$.

I visse utførelsesformer er $R^3 Br$.

I visse utførelsesformer er $R^3 CF_3$.

30 I visse utførelsesformer er $R^3 OR^6$. I én utførelsesform er R^6 et eventuelt substituert Ar². I andre utførelsesformer er R^6 et eventuelt substituert hetAr⁴. I

visse utførelsesformer er hetAr^4 et 6-leddet heteroaryl som har 1–2 ringnitrogener, for eksempel pyridyl. Eksempler på R^6 grupper inkluderer fenyl, klorfenyl, pyridyl og metylpyridyl. Bestemte verdier av R^3 når den er representert ved OR^6 inkluderer strukturene:



I visse utførelsesformer er $\text{R}^3 \text{OR}^6$, hvor R^6 er hetAr^4 .

10 I visse utførelsesformer er $\text{R}^3 \text{OR}^6$, hvor R^6 er (1–6Calkyl).

I visse utførelsesformer er $\text{R}^3 \text{OR}^6$, hvor R^6 er -(1–6C-alkyl)OH.

I visse utførelsesformer er $\text{R}^3 \text{OR}^6$, hvor R^6 er polyhydroksy(1–6C-alkyl).

15 I visse utførelsesformer er $\text{R}^3 \text{OR}^6$, hvor R^6 er $-\text{CH}(\text{R}^9)-\text{Ar}^3$.

I visse utførelsesformer er $\text{R}^3 \text{OR}^6$, hvor R^6 er $-\text{CH}(\text{R}^{10})-\text{hetAr}^5$.

20 I visse utførelsesformer er $\text{R}^3 \text{OR}^6$, hvor R^6 er hetAr^6 .

I visse utførelsesformer er $\text{R}^3 \text{OR}^6$, hvor R^6 er (5–6C)sykloalkyl substituert med 1–4 OH.

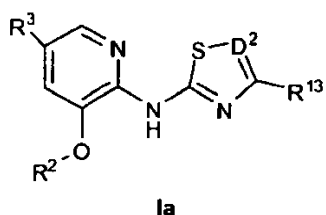
25 I én utførelsesform av formel I er $\text{D}^2 \text{CH}$.

I én utførelsesform av formel I er $\text{D}^2 \text{N}$.

I én utførelsesform av formel I er L O.

30 I én utførelsesform av formel I er L S.

Forbindelsene med formel I inkluderer også forbindelser med formel **Ia**



og salter derav, hvori:

5 R^{13} er et dihydroksy-(2-6C)-alkyl eller dihydroksy-(5-6C)sykloalkyl;

D^2 er N eller CH;

R^2 er hetAr^1 , hetAr^2 , eller hetAr^3 ;

10

hetAr^1 er en 5-6-leddet heteroarylgruppe som har 1-3 ringnitrogenatomer og er eventuelt substituert med én eller flere grupper uavhengig valgt fra (1-6C-alkyl), Cl, CF_3 og (1-6C-alkyl)OH;

15

hetAr^2 er et delvis umettet 5,5-, 5,6- eller 6,6-bisyklisk ringsystem som har 1-2 ringnitrogenatomer og eventuelt som har et ringoksygenatom;

hetAr^3 er en 9-10-leddet bisyklisk heteroarylring som har 1-3 ringnitrogenatomer;

20

R^3 er Cl, Br, CF_3 , aryl, hetAr^a , SR^6 eller OR^6 ;

hetAr^a er et 6-leddet heteroaryl som har 1-2 ringnitrogenatomer;

25

R^6 er Ar^2 , hetAr^4 , (1-6C-alkyl)OH, $\text{CH}(\text{R}^9)\text{-Ar}^3$, eller $\text{CH}(\text{R}^{10})\text{-hetAr}^5$;

Ar^2 er fenyl eventuelt substituert med én eller flere grupper uavhengig valgt fra (1-6C)alkyl, F, Br, Cl, CF_3 , CN, OH, O-(1-6C-alkyl), $\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $\text{C}(=\text{O})\text{O}(1-6\text{C-alkyl})$, $\text{C}(=\text{O})\text{NH}(1-3\text{C-alkyl})\text{N}(1-3\text{C-alkyl})_2$ og $\text{C}(=\text{O})\text{NH}(1-3\text{C-alkyl})\text{hetCyc}^2$;

30

hetAr^4 er en 5-6-leddet heteroarylring som har 1-3 nitrogenatomer og er eventuelt substituert med én eller flere grupper uavhengig valgt fra (1-6C)alkyl,

F, Br, Cl, CF₃, CN, OH, O-(1-6C-alkyl), C(=O)OH, C(=O)O(1-6C-alkyl), C(=O)NH(1-3C-alkyl)N(1-3C-alkyl)₂ og C(=O)NH(1-3C-alkyl)hetCyc²;

5 Ar³ er fenyl eventuelt substituert med én eller flere grupper uavhengig valgt fra F, Cl, Br og (1-6C)alkyl;

hetAr⁵ er et 6-leddet heteroaryl som har 1-2 ringnitrogenatomer; og

10 R⁹ og R¹⁰ er uavhengig hydrogen, (1-6C)alkyl, eller CH₂OH.

I visse utførelsesformer av formel **Ia** er R² hetAr¹.

I visse utførelsesformer av formel **Ia** er R² hetAr².

15 I visse utførelsesformer av formel **Ia** er R² hetAr³.

I visse utførelsesformer av formel **Ia** er R³ Cl.

20 I visse utførelsesformer av formel **Ia** er R³ Br.

I visse utførelsesformer av formel **Ia** er R³ CF₃.

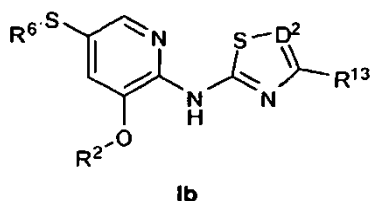
I visse utførelsesformer av formel **Ia** er R³ aryl.

25 I visse utførelsesformer av formel **Ia** er R³ hetAr^a.

I visse utførelsesformer av formel **Ia** er R³ SR⁶.

30 I visse utførelsesformer av formel **Ia** er R³ OR⁶.

Forbindelsene med formel I inkluderer også forbindelser med formel **Ib**



og salter derav, hvori:

R^{13} er 1,2-dihydroksyetyl;

5

D^2 er N eller CH;

R^2 er fenyl, pyridyl eller pyrazolyl, hvor hver er eventuelt substituert med én eller flere (1-6C)alkylgrupper; og

10

R^6 er fenyl, pyridyl eller (1-6C-alkyl)OH, hvori nevnte fenyl og pyridyl er eventuelt substituert med én eller flere (1-6C)alkylgrupper.

Det er funnet at forbindelser med formel **Ib** har forbedrede farmakokinetiske egenskaper. For eksempel er visse forbindelser med formel **Ib** funnet å ha økt oral biotilgjengelighet, økt eksponering (dvs. økte blodnivåer over tid), og/eller lavere clearance. I tillegg er visse forbindelser med formel **Ib** funnet å ha økt vandig løselighet.

15

I visse utførelsesformer av formel **Ib** er R^{13} (S)-1,2-dihydroksyetyl.

20

I visse utførelsesformer av formel **Ib** er R^{13} (R)-1,2-dihydroksyetyl.

I visse utførelsesformer av formel **Ib** er D^2 N.

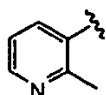
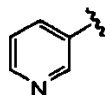
25

I visse utførelsesformer av formel **Ib** er D^2 CH.

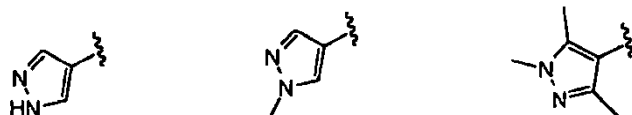
I visse utførelsesformer av formel **Ib** er R^2 fenyl.

I visse utførelsesformer av formel **Ib** er R^2 pyridyl. I visse utførelsesformer er pyridylgruppen substituert med én eller flere (1-6C)alkylgrupper, for eksempel én eller flere metylgrupper, for eksempel én metylgruppe. I visse utførelsesformer av formel **Ib** er R^2 valgt fra strukturene:

30



I visse utførelsesformer av formel **Ib** er R^2 pyrazolyl som er eventuelt substituert med én eller flere (1–6C)alkylgrupper. I visse utførelsesformer er R^2 1H-pyrazolyl. I visse utførelsesformer er R^2 1H-pyrazol-4-yl. I visse utførelsesformer er pyrazolylgruppen substituert med én eller flere (1–3C)alkylgrupper, for eksempel én eller flere metylgrupper. I visse utførelsesformer av formel **Ib** er R^2 valgt fra strukturene:



I visse utførelsesformer av formel **Ib** er R^6 fenyl.

I visse utførelsesformer av formel **Ib** er R^6 pyridyl. I visse utførelsesformer er R^6 3-pyridyl. I visse utførelsesformer er pyridylet substituert med en (1–6C)alkylgruppe, for eksempel en metylgruppe. Bestemte verdier for R^3 inkluderer pyrid-3-yl og 2-metylpyrid-3-yl.

I visse utførelsesformer av formel **Ib** er R^6 (1–3C-alkyl)OH. En bestemt verdi er $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$.

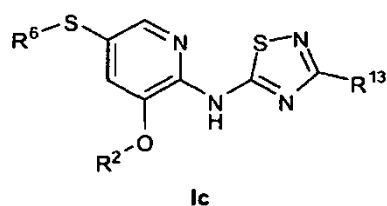
I en viss utførelsesform av formel **Ib**:

D^2 er N;

R^2 er pyridyl eller pyrazolyl, hvor hver er eventuelt substituert med én eller flere metylgrupper; og

R^3 er pyridyl eventuelt substituert med én eller flere metylgrupper.

Formel **I** inkluderer også en forbindelse med den generelle formelen **Ic**:



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor:

R^{13} er dihydroksy(2-6C)alkyl eller metoksy(dihydroksy(3-6C)alkyl);

5 R^2 er en pyridyl- eller pyrazolylring, hvor hver er eventuelt substituert med én eller flere grupper uavhengig valgt fra (1-6C)alkyl; og

10 R^6 er (1-3C-alkoksy)(1-6C-alkyl)-, syklopropyl(1-6C-alkyl)-, eller pyridyl eventuelt substituert med én eller flere grupper uavhengig valgt fra (1-6C-alkyl).

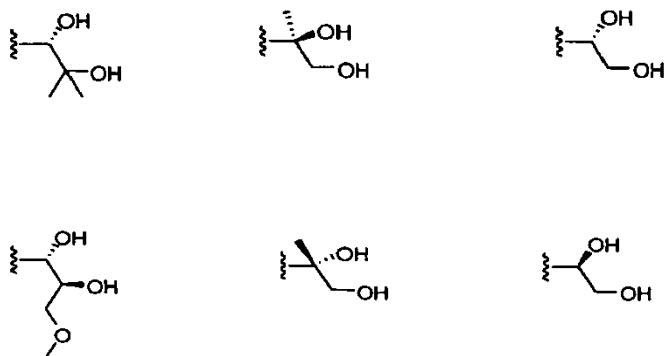
I én utførelsesform av formel **Ic** er R^{13} dihydroksy(2-4C)alkyl eller metoksy(dihydroksy(3-4C)alkyl).

15 I en utførelsesform av formel **Ic** er R^{13} et 1,2-dihydroksy(2-4C-alkyl) eller et metoksy(1,2-dihydroksy(3-4C)alkyl), slik som 3-metoksy-1,2-dihydroksy(3-4C-alkyl). I en utførelsesform av formel **Ic** er R^{13} -gruppens alfakarbon i *S*-konfigurasjonen. I en annen utførelsesform er R^{13} -gruppens alfakarbon i *R*-konfigurasjonen.

20 I en utførelsesform av formel **Ic** er R^{13} valgt fra strukturene:

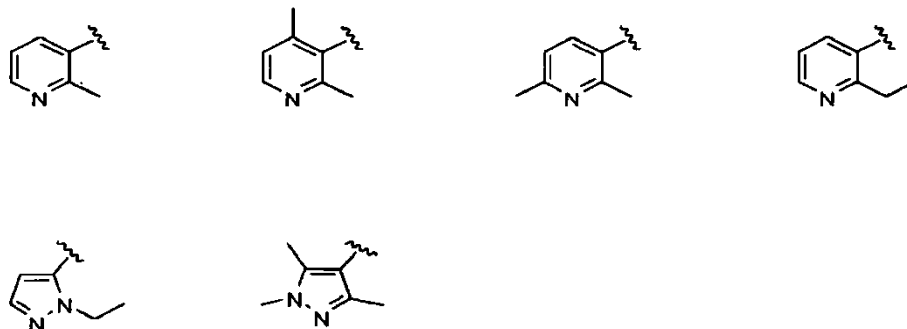


Bestemte verdier for R^{13} for formel **Ic** kan være representert ved strukturene:



I visse utførelsesformer av formel **Ic** er R^2 pyrid-3-yl, pyrazol-4-yl eller pyrazol-5-yl, hvor hver er eventuelt substituert med én eller flere grupper uavhengig valgt fra (1-6C-alkyl), for eksempel én eller flere grupper uavhengig valgt fra metyl og etyl. Bestemte verdier for R^2 inkluderer strukturene:

5



I én utførelsesform av formel **Ic** er R^6 (1-3C-alkoksy)(1-6C-alkyl). I én utførelsesform er R^6 $\text{CH}_3\text{O}-(2-3\text{C-alkyl})-$. Bestemte verdier av R^6 for formel **Ic** inkluderer strukturene:

10



I én utførelsesform av formel **Ic** er R^6 syklopropyl(1-6C-alkyl)-. I en viss utførelsesform er R^6 syklopropylmetyl.

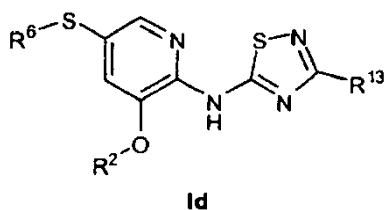
15

I én utførelsesform av formel **Ic** er R^6 pyridyl eventuelt substituert med én eller flere grupper uavhengig valgt fra (1-6C-alkyl). I én utførelsesform er R^6 pyridyl-2-yl eventuelt substituert med én eller flere grupper uavhengig valgt fra (1-6C-alkyl), for eksempel én eller flere grupper uavhengig valgt fra metyl eller etyl. Bestemte verdier av R^6 for formel **Ic** inkluderer strukturene:

20



Formel I inkluderer også en forbindelse med den generelle formelen **Id**:



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor:

R^{13} er et 1,2-dihydroksy(2-6C)alkyl eller et metoksy(1,2-dihydroksy(3-6C)alkyl);

5

R^2 er pyrid-3-yl, pyrazol-4-yl eller pyrazol-5-yl, hvor hver er eventuelt substituert med én eller flere grupper uavhengig valgt fra (1-6C)alkyl; og

R^6 er metoksy(2-3C-alkyl), syklopropylmetyl, eller pyridyl-2-yl eventuelt substituert med (1-6C-alkyl).

10

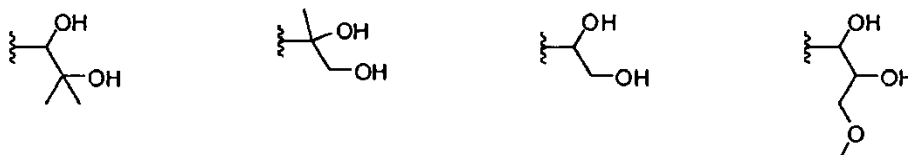
I en utførelsesform av formel **Id** er R^{13} -gruppens alfakarbon i S-konfigurasjonen.

I en annen utførelsesform er R^{13} -gruppens alfakarbon i R-konfigurasjonen.

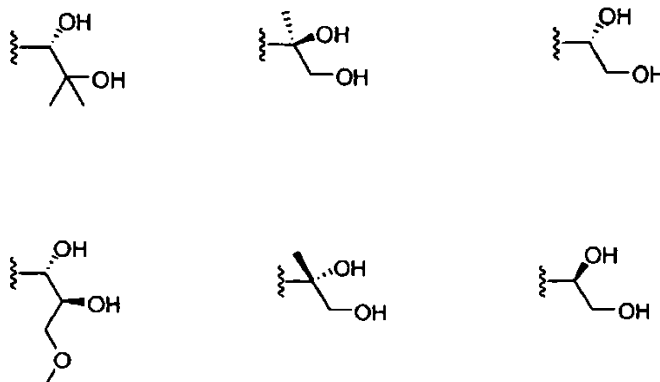
I en utførelsesform av formel **Id** er R^{13} et 1,2-dihydroksy(2-4C)alkyl eller et metoksy(1,2-dihydroksy(3-4C)alkyl), slik som 3-metoksy-1,2-dihydroksy(3-4C-alkyl).

15

I en utførelsesform av formel **Id** er R^{13} valgt fra strukturene:



Bestemte verdier for R^{13} for formel **Id** kan være representert ved strukturene:



20

I visse utførelsesformer av formel **Id** er R^2 eventuelt substituert med én til tre grupper uavhengig valgt fra (1-6C-alkyl), f.eks. én til tre grupper uavhengig valgt fra metyl og etyl. Bestemte verdier for R^2 inkluderer strukturene:



5



I visse utførelsesformer av formel **Id** er R^6 metoksy(2-3C-alkyl). Bestemte verdier inkluderer strukturene:



10

I visse utførelsesformer av formel **Id** er R^6 syklopropylmetyl.

I visse utførelsesformer av formel **Id** er R^6 pyridyl-2-yl eventuelt substituert med (1-6C-alkyl), f.eks. metyl eller etyl. Bestemte verdier for R^6 for formel **Id** inkluderer strukturene:

15



Det er påvist at forbindelser med formel **Id** har særlig uventede og ønskelige egenskaper. Forbindelsene har for eksempel tilstrekkelig løselighet, herunder ved lav pH, til å ha doseproporsjonal PK. Forbindelser med formel **Id** viser også bedre aktivitet under nærvær av plasmaproteiner (dvs. under nærvær av 4 % HSA) ved testing i assayet beskrevet i eksempel A.

20

Forbindelsene med formel **Id** viser også uventet nok lav clearance via konjugeringsreaksjoner. Hovedclearanceveien for forbindelser med formel **Id** er via hepatisk oksidering av 5-SR⁶-enheden og ikke konjugering til og/eller oksidering av diolenheten. Denne egenskapen reduserer sannsynligheten for

25

metning av en clearancemekanisme, idet den gir god beregnelighet av blodnivåer for den aktive forbindelsen og bidrar til doseproporsjonal PK.

5 Forbindelsene med formel **Ic** og **Id** oppnår i tillegg uventet nok en høy oral AUC (område under plasmalegemiddelkonsentrasjon/tid-kurven etter en lav oral dose), hvilket resulterer i en større mengde av forbindelsen som er tilgjengelig for binding til glukokinaseenzymet. Sammen med den lineære og doseproporsjonale PK gjør dette at forbindelsens terapeutiske konsentrasjoner oppnås på en beregnelig måte.

10

Doseproporsjonaliteten og den høye eksponeringen av forbindelser med formel **Ic** og **Id** gir farmakokinetiske parametere som ikke endres når forskjellige doser administreres, eller når legemiddelet gis gjennom forskjellige administreringsveier eller som enkle eller multiple doser. Det er derfor mindre sannsynlig at pasienter overdoseres når doser økes litt. Det vil i tillegg være behov for lavere doser for å oppnå den terapeutiske effekten.

15

Legemidler med ikke-linearitet kan til sammenligning ha redusert oral biotilgjengelighet av flere forskjellige grunner, herunder legemiddelkonsentrasjon som nærmer seg legemiddelets løselighetsgrense i GI-kanalen eller mettbart transportsystem for absorpsjon eller økt oral biotilgjengelighet på grunn av mettbart metabolisme ved høye konsentrasjoner.

20

Særlige eksempler på forbindelser med formel **Ic** og **Id** er angitt i tabell 1, som også inkluderer relative verdier for oral AUC (ved 10 mg/kg) ved testing i assayet beskrevet i eksempel B. Forbindelsene i tabell 1 ble påvist å ha en EC₅₀-verdi på mindre enn 1 µM ved testing i 4 % HSA ifølge assayet beskrevet i eksempel A.

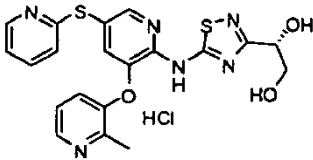
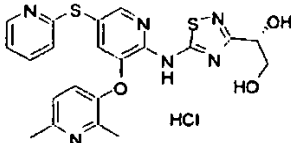
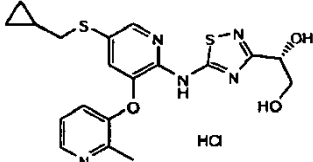
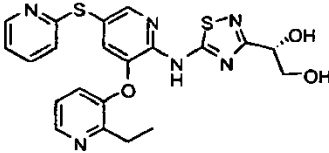
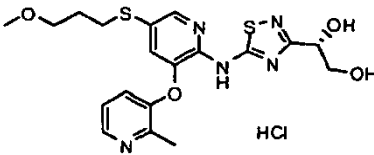
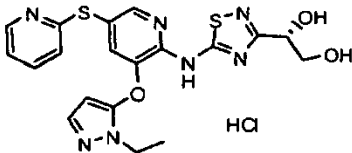
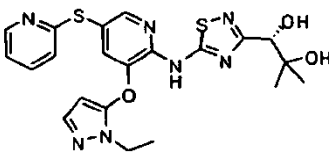
25

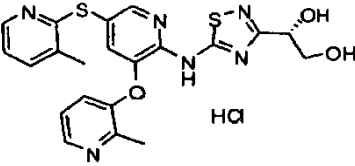
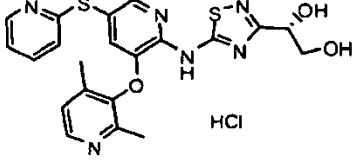
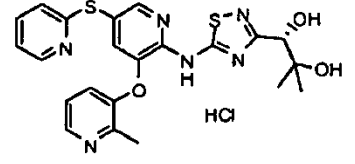
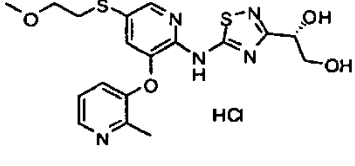
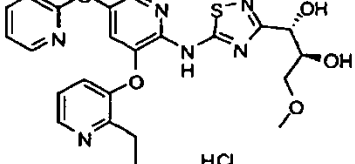
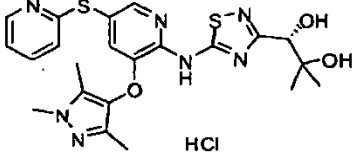
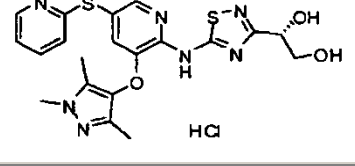
Særlige eksempler på forbindelser med formel **Ic** og **Id** er angitt i tabell 1, som også tilveiebringer relative verdier for oral AUC (ved 10 mg/kg) ved testing i assayet beskrevet i eksempel B. Forbindelsene i tabell 1 ble påvist å ha en EC₅₀-verdi på mindre enn 1 µM ved testing i 4 % HSA, ifølge assayet beskrevet i eksempel A.

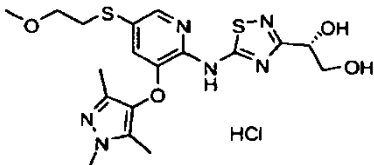
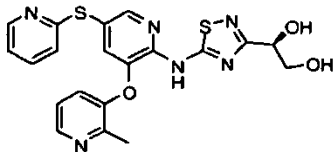
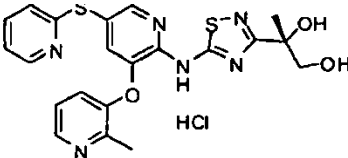
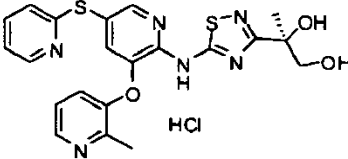
30

35

Tabell 1

Eksempel nr.	Struktur	AUC-indikator*
134		+++
135		++
136		+++
137		++
138		+
139		++++
140		++++

Eksempel nr.	Struktur	AUC-indikator*
141		+
142		+
143		++++
144		++
145		++
146		+++
147		+

Eksempel nr.	Struktur	AUC-indikator*
148		+
149		++
150		+++
151		++++
* indikator: + AUC = 1–5 µg*t/ml ++ AUC = 5–10 µg*t/ml +++ AUC = 10–20 µg*t/ml ++++ AUC = >20 µg*t/ml		

5

Det vil være underforstått at visse forbindelser ifølge oppfinnelsen kan inneholde ett eller flere asymmetrisentre og derfor kan fremstilles og isoleres i en blanding av isomerer, slik som en racemisk blanding, eller i en enantiomert ren form.

Det vil videre være underforstått at forbindelsene med formel I eller deres salter kan isoleres i form av solvater, og derfor at et hvilket som helst slikt solvat er omfattet av den foreliggende oppfinnelse.

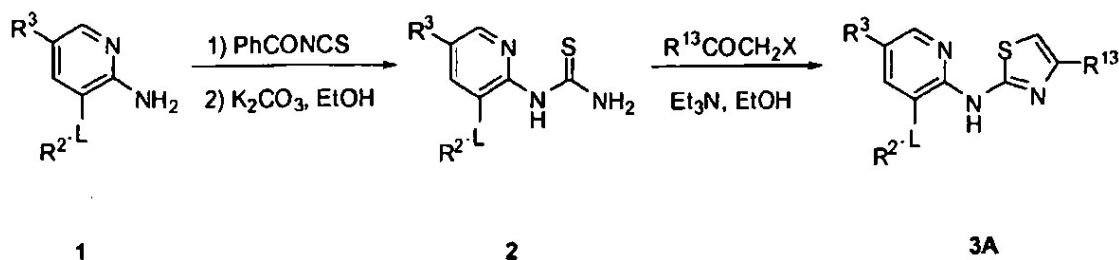
10

Forbindelsene med formel I inkluderer farmasøytisk akseptable salter derav. Forbindelsene med formel I inkluderer i tillegg også andre salter av slike forbindelser som ikke nødvendigvis er farmasøytisk akseptable salter, og som kan være nyttige som mellomprodukter for fremstilling og/eller rensing av forbindelser med formel I og/eller for separering av enantiomerer av forbindelser med formel I.

Forbindelser ifølge denne oppfinnelse kan syntetiseres via syntetiske veier som omfatter prosesser som er analoge med dem som er velkjent i den kjemiske teknikk, særlig i lys av beskrivelsen heri. Utgangsstoffene er generelt tilgjengelige fra kommersielle kilder slik som Aldrich Chemicals (Milwaukee, WI) eller enkle å fremstille ved hjelp av fremgangsmåter som er velkjent for fagpersoner (f.eks. fremstilt ved fremgangsmåter generelt beskrevet i Louis F. Fieser and Mary Fieser, *Reagents for Organic Synthesis*, v. 1-19, Wiley, N.Y. (1967-1999 ed.) eller Beilsteins *Handbuch der organischen Chemie*, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlin, med tillegg).

For illustrative formål viser skjema A-S generelle fremgangsmåter for fremstilling av forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelse samt sentrale mellomprodukter. En mer detaljert beskrivelse av de enkelte reaksjonstrinnene finnes under Eksempler nedenfor.

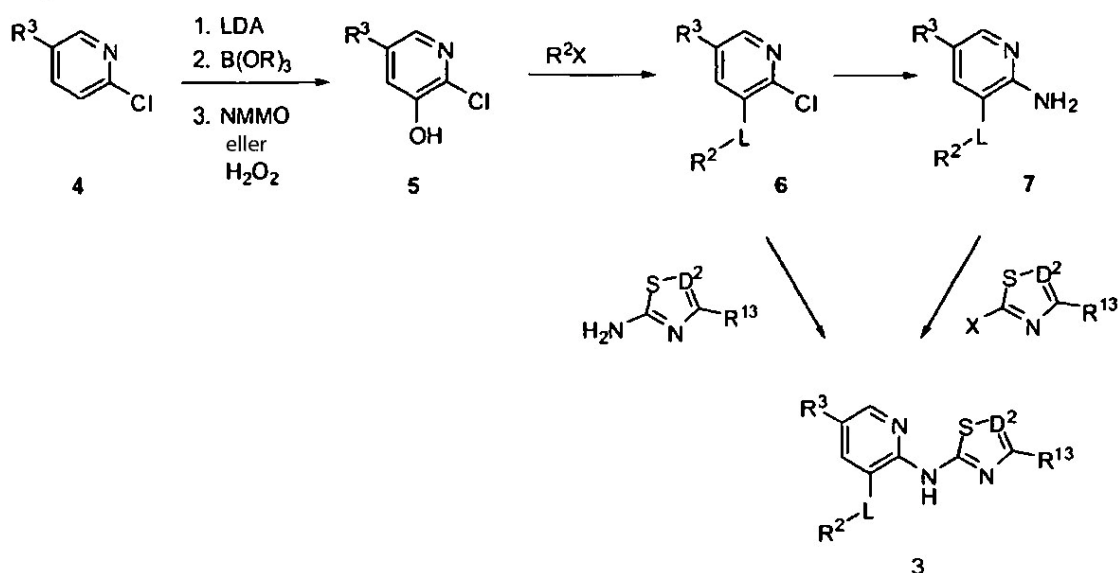
Skjema A



Skjema A viser en fremgangsmåte for fremstilling av forbindelser (3A) med formel I. For å fremstille forbindelse (3A) omsettes en 2-aminoheteroring (1) med benzoylisotiocyanat for å få et benzoyltioureamellomprodukt, som hydrolyseres til tioureaet (2) med en base slik som blant annet kaliumkarbonat i et egnet løsemiddel slik som blant annet etanol. Aminoheteroringen (1) kan eventuelt behandles med et uorganisk eller ammoniumisotiocyanat, f.eks. Mecklers prosedyre, under nærvær av en syre for å oppnå tioureaet (2) i ett trinn. Behandlingen av tioureaet (2) med et α -haloketon $\text{R}^{13}\text{COCH}_2\text{X}$, hvor $\text{X} = \text{OTs}, \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$ eller NR_3 (hvor $\text{R} = \text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkyl}$) i en egnet base slik som

trietylamin, Hunigs base, DBU, alkalikarbonat, natriumhydroksid osv. og et egnet løsemiddel slik som etanol, gir tiazolet (3A). Hvis det ønskede α -haloketonet $R^{13}COCH_2X$ ikke er kommersielt tilgjengelig, kan det fremstilles ved forskjellige fremgangsmåter som er kjent for fagpersoner. Eksempler inkluderer blant annet brominering av kommersielt eller enkelt syntetiserte metylketoner (Tetrahedron (1970) 5611–5615; Organic Synthesis (1946) 13–15; Tetrahedron (1990) 2943–2964), diazometetanbehandling av karbonylklorider, oksidering av 1-klor-2-alkanoler, brominering av silylenoletere eller halogenering av β -ketoestere etterfulgt av dekarboksylering. Etter dannelsen av tiazolet (3A) kan eventuelle beskyttelsesgrupper fjernes.

Skjema B

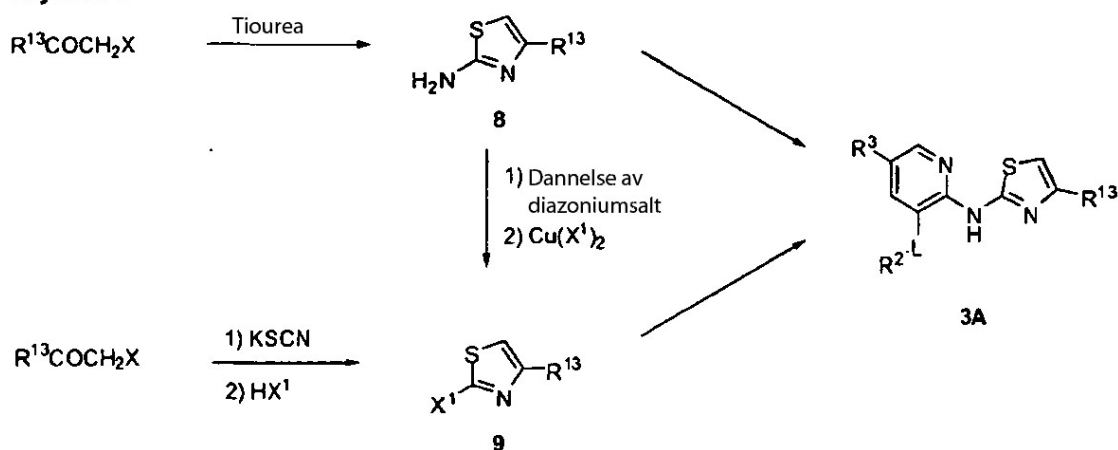


Skjema B viser en alternativ fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel I. Ifølge skjema B kan hydroksylert heteroarylhalid (5) (hvis det ikke er kommersielt tilgjengelig) fremstilles fra heteroarylhalid (4) ved: 1) ortometalatering med LDA eller en annen egnet base, 2) omdannelse av anionet til boronatet via reaksjon med $B(OR)_3$ og 3) oksidering av boronatet med en egnet oksidant slik som *N*-metylmorfolinoksid eller hydrogenperoksid. Den ortometalaterte arten kan også bråkjøles med $(TMSO)_2$ for å oppnå det hydroksylerte materialet (5) direkte ved syreopparbeidelse. Den hydroksylerte heteroaromatiske forbindelsen (5) kan alkyleres med R^2X under nærvær av en base slik som blant annet cesiumkarbonat eller natriumhydrid og i et egnet løsemiddel slik som blant annet DMF for å oppnå forbindelse (6). Forbindelse (6) kan omdannes til forbindelse (7) ved Hartwig et als fremgangsmåte (et eksempel

på denne transformasjonen via analogi er gitt i: Organic Letters (2001) 2729–2732) eller ved behandling med en Pd-katalysator og benzofenonimin, eller ved oppvarming under nærvær av ammoniakk (eller NH_2PG hvor PG er en beskyttelsesgruppe).

- 5 Forbindelse (7) kan omdannes til forbindelse (3) med formel I ved reaksjon med et halo-substituert tiazol eller halo-substituert tiadiazol under nærvær av en basekatalysator eller metallkatalysator (f.eks. kobber eller palladium). Forbindelse (6) kan alternativt omdannes til en forbindelse (3) med formel I ved
- 10 behandling med et amino-substituert tiazol eller amino-substituert tiadiazol via basekatalyse eller via kobber- eller palladiumkatalyse, f.eks. Buchwald-reaksjonen. Etter dannelse av forbindelse (3) kan eventuelle beskyttelsesgrupper fjernes.

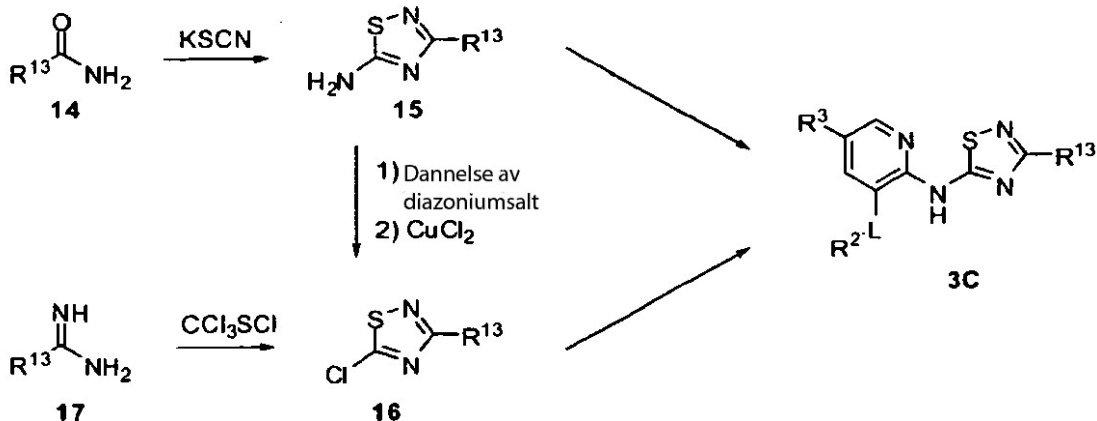
Skjema C



Skjema C viser en fremgangsmåte for fremstilling av henholdsvis 2-aminotiazol- og 2-halotiazolmellomprodukter (8) og (9), hvilke er egnet til anvendelse ved fremstilling av forbindelser med formel I som angitt i skjema B. Ifølge skjema C kan α -haloketon $\text{R}^{13}\text{COCH}_2\text{X}$ behandles med tiourea under nærvær av en egnet base slik som kaliumkarbonat eller trietylamin i et egnet løsemiddel slik som DMF eller etanol for å oppnå aminotiazol (8). Aminotiazolet (8) kan omdannes til et diazoniumsaltmellomprodukt ved en rekke fremgangsmåter, herunder blant annet behandling med natriumnitritt i syre eller isobutylnitritt. Behandling av diazoniumsaltet in situ med $\text{Cu}(\text{X}^1)_2$ ($\text{X}^1 = \text{Cl}$ eller Br) eller HBr gir det tilsvarende 2-halotiazolet (9). Ved anvendelse av Hantzschs syntetiske metode kan α -haloketonet $\text{R}^{13}\text{COCH}_2\text{X}$ alternativt behandles først med KSCN, deretter med HX hvor X er Cl eller Br, for å tilveiebringe 2-halotiazolet (9). 2-

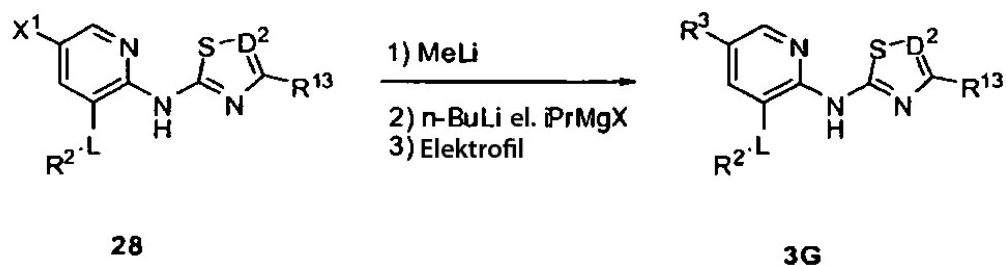
halotiazolforbindelsene (8) og (9) kan omdannes til forbindelse (3A) ved fremgangsmåtene angitt i skjema B.

Skjema D



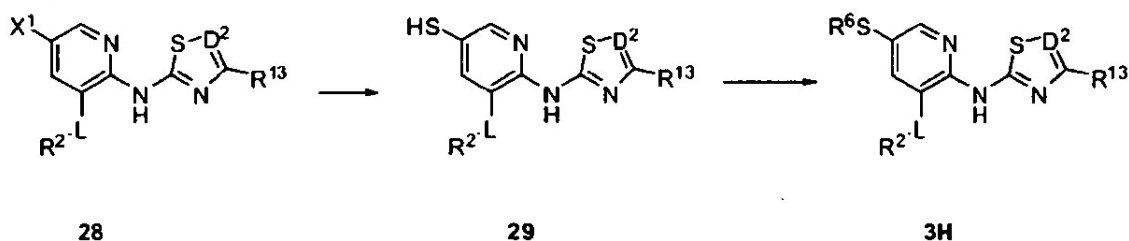
Skjema D viser en fremgangsmåte for fremstilling av henholdsvis 5-amino-1,2,4-tiadiazol- og 5-klor-1,2,4-tiadiazolmellomprodukter (15) og (16), hvilke er egnet til anvendelse ved fremstilling av forbindelser med formel I som angitt i skjema B. Ifølge skjema D kan primæramid (14) omdannes til 5-amino-1,2,4-tiadiazol (15) ved oppvarming med KSCN i et egnet løsemiddel slik som metanol eller etanol (Adv. Heterocycl. Chem., (1982) 32, 285). Dannelsen av diazoniumsaltet av forbindelse (15), etterfulgt av behandling av diazoniumsaltet in situ med $CuCl_2$, gir det tilsvarende 5-klor-1,2,4-tiadiazol (16). Det tilsvarende bromderivatet kan også syntetiseres gjennom anvendelse av $CuBr_2$. Reaksjon av amidin (17) med perklormetylmerkaptan gir alternativt 5-klor-1,2,4-tiadiazol (16) (Bioorg. Med. Chem., (2003) 11, 5529–5537). Mellomproduktene (15) og (16) kan omdannes til forbindelse (3C) med formel I ved fremgangsmåtene angitt i skjema B.

Skjema E

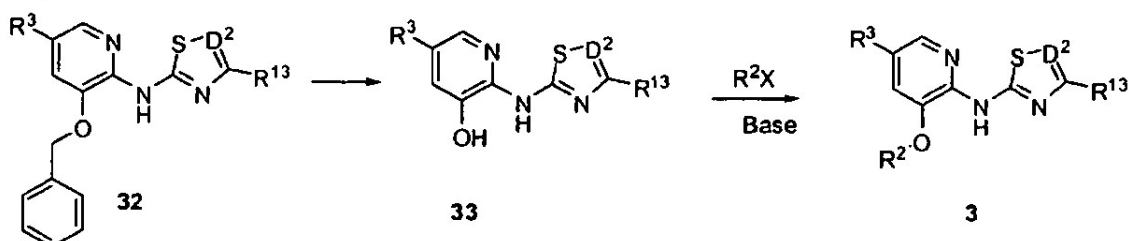


Skjema E viser en alternativ fremgangsmåte for fremstilling av forbindelse (3G) med formel I. Ifølge skjema E er den halo-substituerte heteroringen (28)

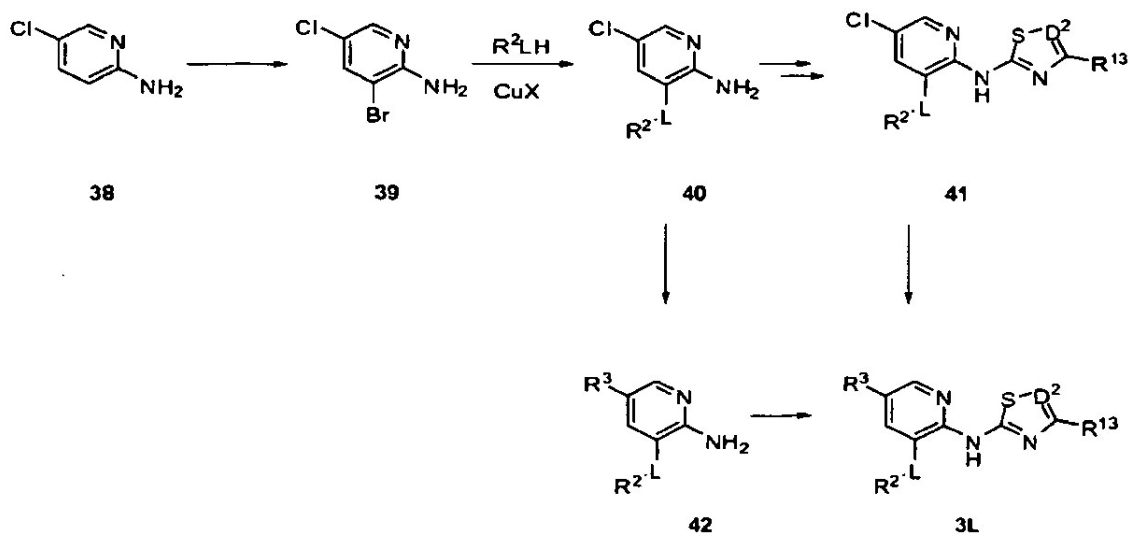
(fremstilt ved fremgangsmåten ifølge skjema A eller B) hvor X' er Cl, Br eller I, først behandlet med en egnet mengde av metyllitiumløsning for å fjerne utbyttbare protoner, og deretter transmetalatert med et alkylitiumreagens slik som *n*-BuLi, *sec*-butyl- eller *tert*-butyllitium eller et Grignard-reagens slik som *i*-PrMg-halid. Det resulterende anionet bråkjøles deretter med en elektrofil for å tilveiebringe forbindelse (3G). Etter dannelse av forbindelse (3G) kan eventuelle beskyttelsesgrupper fjernes.

Skjema F

Skjema F viser en fremgangsmåte for fremstilling av forbindelser (3H) med formel I fra en halo-substituert heteroring (28). Ifølge skjema F kan den halo-substituerte heteroring (28), fremstilt ved fremgangsmåten ifølge skjema A eller B, omdannes til et tiol (29) via én av en rekke fremgangsmåter. Ifølge én fremgangsmåte behandles den halo-substituerte heteroring (28) først med en egnet mengde av metyllitiumløsning for å fjerne utbyttbare protoner, og transmetalateres deretter med et alkylitiumreagens slik som *n*-BuLi, *sec*-butyl- eller *tert*-butyllitium eller et Grignard-reagens slik som *i*-PrMg-halid. Det resulterende anionet bråkjøles med enten elementærsvovel eller bis(trimetylsilyl)peroksid for å danne den tilsvarende merkaptosubstituerte forbindelsen (29). Halid (28) kan eventuelt omdannes under Pd-medierte betingelser til tiol (29) ved hjelp av kaliumtriisopropylsilanetiolat (Tetrahedron Letters (1994) 3225–3226). Tiolet kan omsettes med en rekke elektrofiler ved alminnelige reaksjonsbetingelser for å tilveiebringe den tilsvarende eter (3H) med formel I. Egnede elektrofiler inkluderer blant annet aktiverte heteroarylhalider slik som blant annet 2-fluorcyanobenzen, 4-fluorcyanobenzen, 2-fluornitrobenzen, 4-fluornitrobenzen, 2-klor-4-nitropyridin, 2-halopyridin, 2-halopyrimidin, 4-halopyrimidin, arylhalider og heteroarylhalider. Etter dannelse av forbindelse (3H) kan eventuelle beskyttelsesgrupper fjernes.

Skjema G

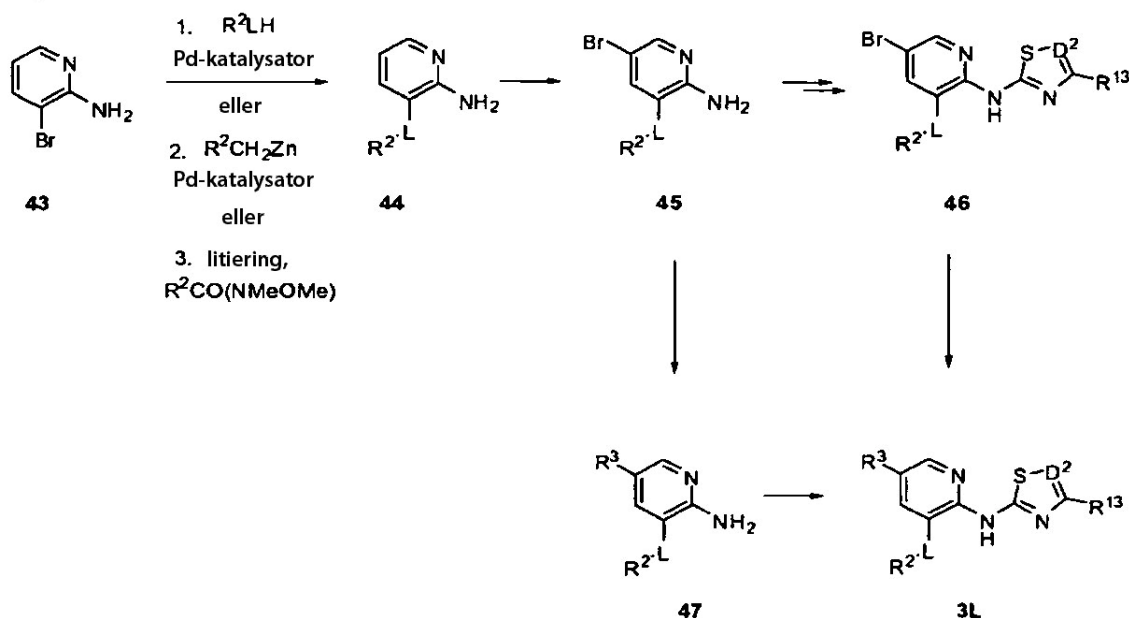
Skjema G viser en alternativ fremgangsmåte for tilsetning av linkeren OR^2 til en kjerneheteroring for å tilveiebringe en forbindelse (3) med formel I. Ifølge skjema G kan en benzyleter (32), fremstilt ved fremgangsmåten ifølge skjema A eller B, omdannes til den hydroksylsubstituerte heteroring (33), f.eks. ved hydrolyse med en sterk syre (f.eks. 6N HCl) eller ved hydrogenering (f.eks. H_2 eller ammoniumformat under nærvær av en metallkatalysator). Alkylering av den hydroksylerte heteroringen (33) med R^2X , hvor $X = F, Cl, Br, I$ eller NR_3 (hvor R er C_1 - C_6 -alkyl) under nærvær av en base slik som blant annet cesiumkarbonat i et egnet løsemiddel slik som blant annet DMF eller via kobber- eller palladiumkatalyse (dvs. Ullman-reaksjonen), gir forbindelse (3) med formel I. Etter dannelse av forbindelse (3) kan eventuelle beskyttelsesgrupper fjernes.

Skjema H

Skjema H viser en alternativ fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse (3L) med formel I. Ifølge skjema H bromineres 2-aminopyridin (38) regioselektivt med et egnet bromineringsmiddel slik som NBS eller brom for å tilveiebringe forbindelsen (39). Den brominerte forbindelsen kan omdannes til

forbindelse (40) ved reaksjon med R^2LH (hvor L er O) under nærvær av en egnet base, slik som cesiumkarbonat, natriumhydrid eller trietylamin under nærvær av en metallkatalysator (dvs. CuI eller Pd_2dba_3) i et egnet løsemiddel slik som DMSO eller DMF. Det klorinerte produktet (40) kan omdannes til forbindelse (41) ved fremgangsmåten ifølge skjema A, B eller L. Forbindelse (41) kan omdannes til en 5-substituert forbindelse (3L) med formel I ved fremgangsmåten ifølge skjema E eller F. Det klorinerte 2-aminopyridinet (40) kan eventuelt omdannes til en 5-substituert forbindelse (42) ved fremgangsmåten ifølge skjema E eller F, og deretter kan tiazolyl- eller tiadiazolylgruppen tilsettes til forbindelse (42) ved fremgangsmåten ifølge skjema A, B eller L for å tilveiebringe forbindelse (3L). Etter dannelsen av forbindelse (3L) kan eventuelle beskyttelsesgrupper fjernes.

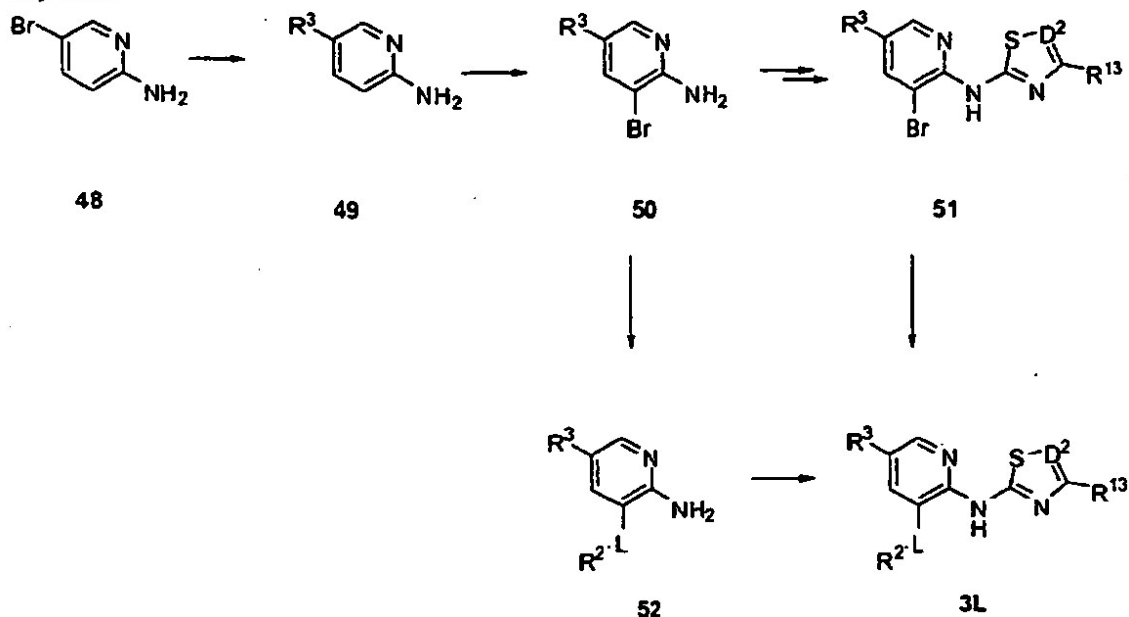
Skjema I



Skjema I viser en alternativ fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse (3L) med formel I. Ifølge skjema I gir reaksjon av forbindelse (43) med R^2LH (hvor L er O) under nærvær av en egnet base slik som cesiumkarbonat eller natriumhydrid enten med eller uten en metallkatalysator (dvs. Pd_2dba_3 eller CuI) i DMSO eller DMF forbindelse (44), hvor L er O.

2-aminopyridin (44) bromineres deretter regioselektivt med et egnet bromineringsmiddel slik som NBS eller brom for å tilveiebringe forbindelse (45). Det brominerte produktet (45) kan omdannes til forbindelse (46) ved fremgangsmåten ifølge skjema A, B eller L. Forbindelse (46) kan omdannes til 5-substituerte forbindelser (3L) med formel I ved fremgangsmåten ifølge skjema E

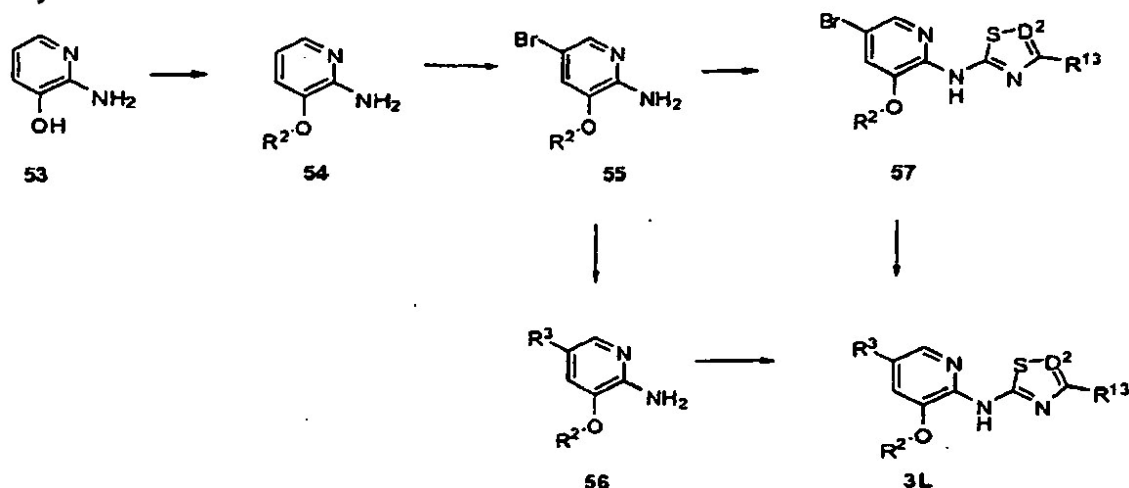
eller F. Det brominerte 2-aminopyridinet (45) kan alternativt omdannes til en 5-substituert forbindelse (47) ved fremgangsmåten ifølge skjema E eller F, og deretter kan tiazolyl- eller tiadiazolylgruppen tilsettes til forbindelse (47) ved fremgangsmåten ifølge skjema A, B eller L for å tilveiebringe forbindelse (3L). Etter dannelse av forbindelse (3L) kan eventuelle beskyttelsesgrupper fjernes.

Skjema J

Skjema J viser en alternativ fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse (3L) med formel I. Ifølge skjema J gir reaksjon av forbindelse (48) (som kan fremstilles fra kommersielle aminopyridiner via regioselektiv brominering hvis den ikke er kommersielt tilgjengelig) under nærvær av en egnet base slik som cesiumkarbonat eller natriumhydrid og med eller uten en metallkatalysator (f.eks. Pd₂dba₃ eller CuI) i DMSO eller DMF forbindelse (49) ved en fremgangsmåte slik som: ipso-utbytting ved hjelp av R⁶SH, Buchwald-tioeterdannelse med R⁶SH osv., ifølge prosedyrer som er velkjent i teknikken. 2-aminopyridin (49) bromineres deretter regioselektivt med et egnet bromineringsmiddel slik som NBS eller brom for å tilveiebringe forbindelse (50). Det brominerte produktet (50) kan omdannes til forbindelse (51) ved fremgangsmåten ifølge skjema A, B eller L. Forbindelse (51) kan omdannes til 5-substituerte forbindelser (3L) med formel I ved Buchwald-eterdannelse med R²OH. Det brominerte 2-aminopyridinet (50) kan alternativt først omdannes til forbindelse (52) ved Buchwald-kjemien, og forbindelse (52) kan omdannes til

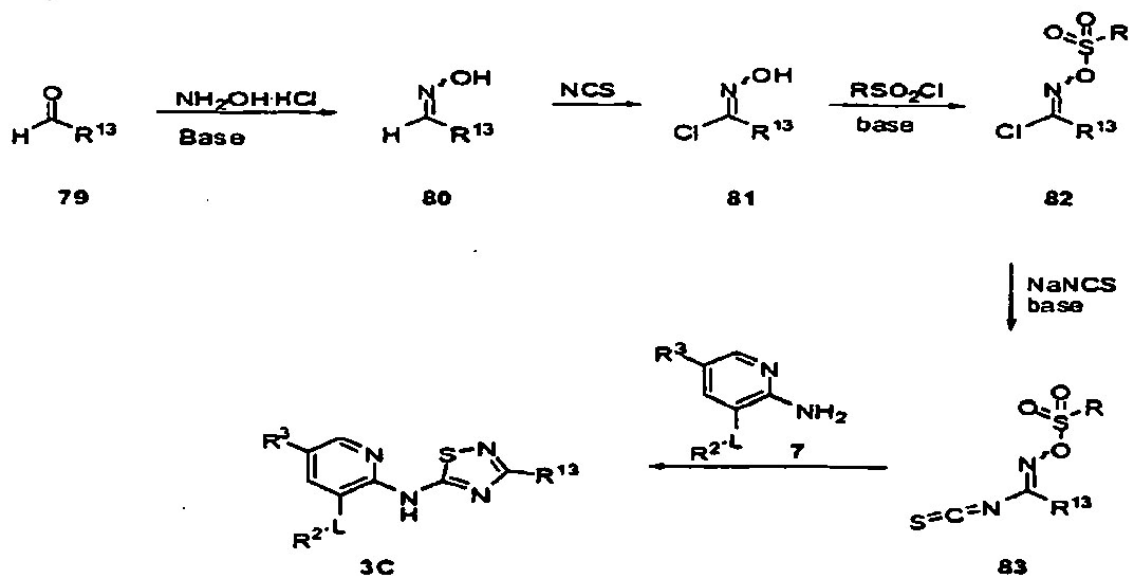
forbindelse (3L) ved fremgangsmåten ifølge skjema A, B eller L. Etter dannelsen av forbindelse (3L) kan eventuelle beskyttelsesgrupper fjernes.

Skjema K

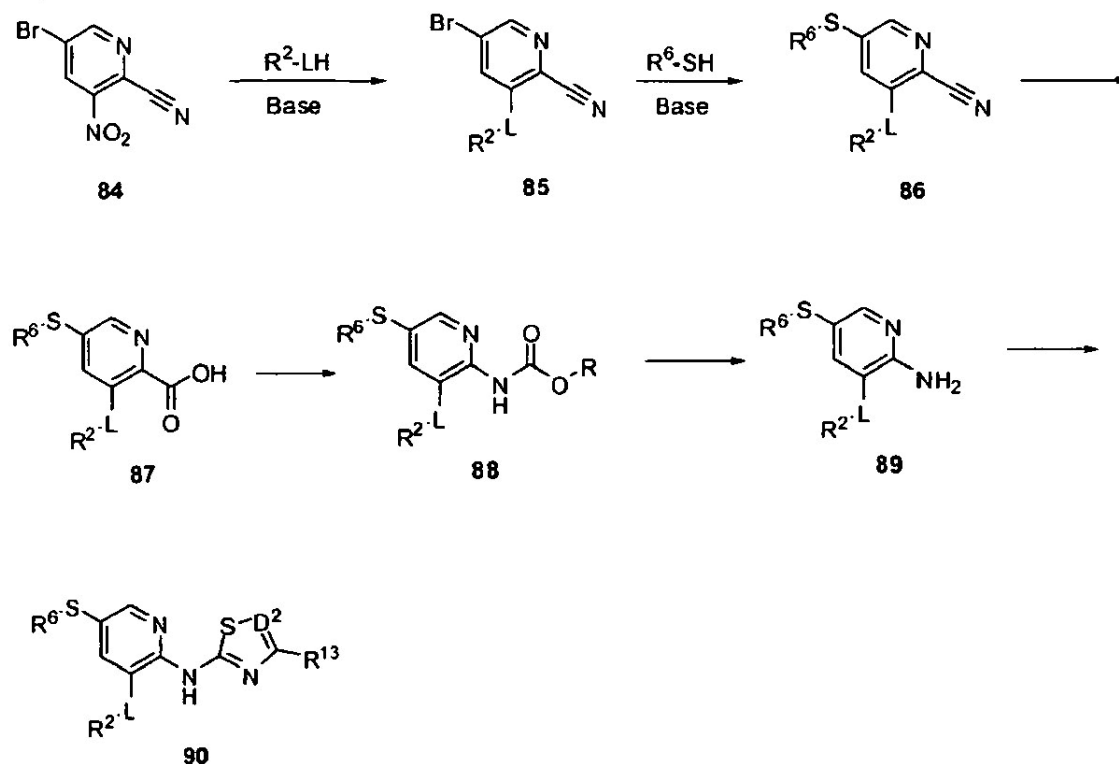


Skjema K viser en alternativ fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse (3L) med formel I. Behandling av forbindelse (53) med R²X under nærvær av en egnet base slik som cesiumkarbonat eller natriumhydrid med eller uten en metallkatalysator, gir forbindelse 54. Deretter kan forbindelse (54) bromineres regioselektivt for å gi forbindelse (55). Denne forbindelsen kan omdannes til forbindelse (56) via fremgangsmåtene beskrevet i skjema E eller F. Forbindelse (56) omdannes deretter til forbindelse (3L) via prosedyrene angitt i skjema A, B eller L. Forbindelse (55) kan alternativt omdannes til forbindelse (57) via prosedyrene angitt i skjema A, B eller L, og deretter omdannes til forbindelse (3L) via prosedyrene angitt i skjema E eller F. Etter dannelsen av forbindelse (3L) kan eventuelle beskyttelsesgrupper fjernes.

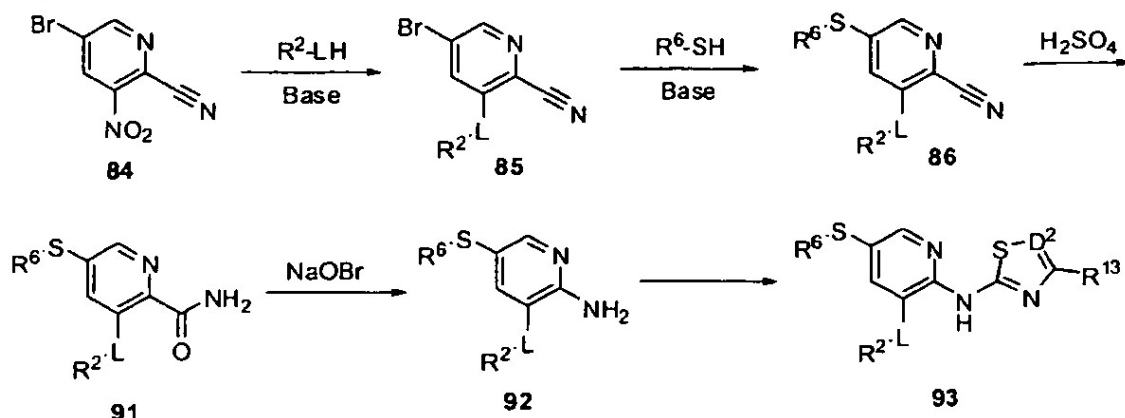
Skjema L



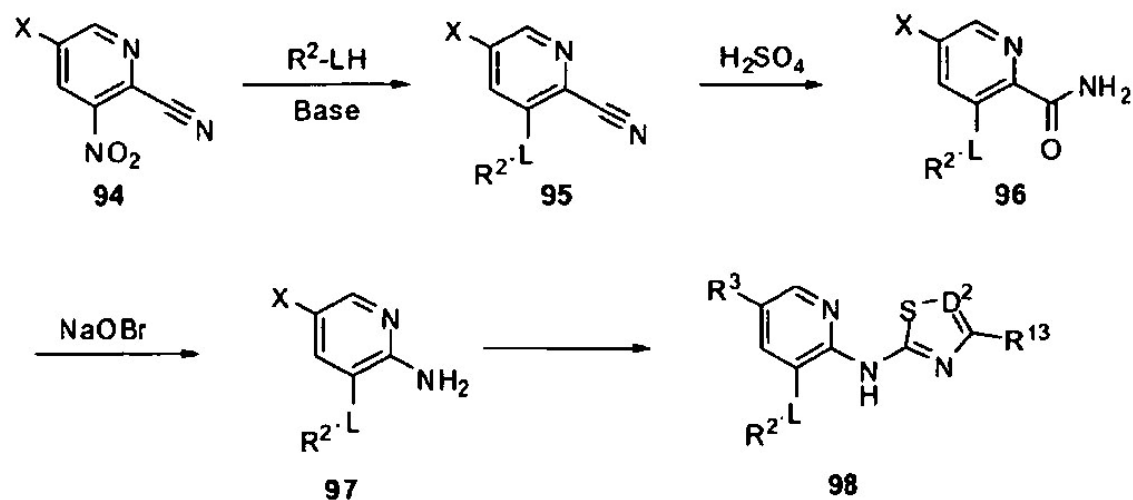
Skjema L viser en alternativ fremgangsmåte for fremstilling av forbindelser med formel **3C** hvor D² er N. Dannelse av oksim (**80**) fra aldehyd (**79**) gir mulighet for klorinering med N-klorsukkinimid i et egnet løsemiddel slik som DMF for fremstilling av forbindelse (**81**). Forbindelse (**81**) sulfonyleres med et sulfonylchlorid med formel R'SO₂Cl hvor R' er, C₁-C₆-alkyl (f.eks. metyl) eller aryl eventuelt substituert med C₁-C₆-alkyl (f.eks. tolyl) under nærvær av en base slik som blant annet trietylamin for å få forbindelse (**82**) (Se for eksempel Gibbons, L. US-patent nr. 3 983 246). Omsetting av forbindelse (**82**) med et tiocyanatsalt slik som NaNCS i et egnet løsemiddel slik som acetonitril og under nærvær av en base slik som blant annet pyridin gir det aktiverte mellomprodukt (**83**) (se for eksempel Takeuchi, K., JP 2001081084). Mellomprodukt (**83**) kan omsettes in situ med en egnet aminoheteroring (**7**) for å få forbindelse (**3C**) med formel I. Etter dannelse av forbindelse (**3C**) kan eventuelle beskyttelsesgrupper fjernes.

Skjema M

Skjema M viser en alternativ fremgangsmåte for konstruksjon av forbindelser med formel I. Med utgangspunkt i det kommersielt tilgjengelige 2-cyanopyridin (84) kan selektiv nukleofil forskyvning oppnås med forbindelser med formel R^2LH og en egnet base slik som natriumhydrid i et egnet løsemiddel slik som DMF for å tilveiebringe forbindelse (85). Tilsetning av en andre nukleofil med formel R^6SH gir under lignende betingelser det funksjonaliserte 2-cyanopyridinet (86). Hydrolyse av nitrilet kan forekomme under mange betingelser, idet NaOH i vandig etanol foretrekkes for å gi pikolinat (87). Curtius-rearrangement under nærvær av et egnet alkohol gir karbamat (88). Karbamatet kan fjernes under forskjellige betingelser, avhengig av den anvendte alkoholen i det forrige trinnet for å tilveiebringe 2-aminopyridin (89). Ved hjelp av fremgangsmåter beskrevet i skjema A, B eller L kan forbindelse (90) med formel I syntetiseres fra forbindelse (89). Etter dannelsen av forbindelse (90) kan eventuelle beskyttelsesgrupper fjernes.

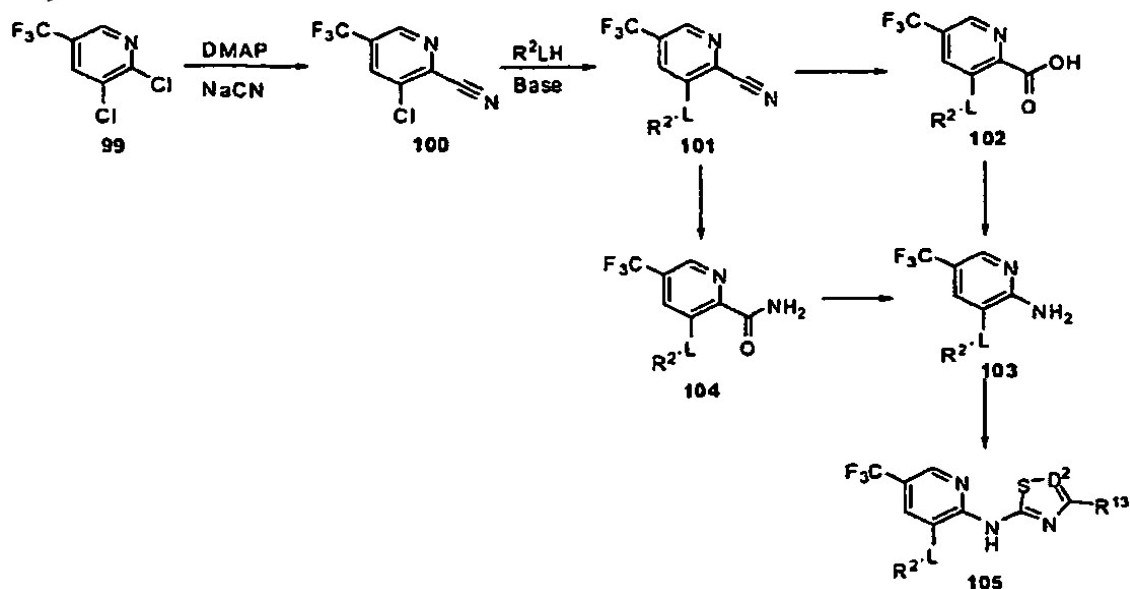
Skjema N

Skjema M viser en alternativ fremgangsmåte for konstruksjon av forbindelser med formel **I**. Med utgangspunkt i det kommersielt tilgjengelige 5-brom-3-nitropikolinonitril (**84**) kan selektiv nukleofil forskyvning oppnås med forbindelser med formel R^2LH og en egnet base slik som natriumhydrid i et egnet løsemiddel slik som DMF, for å tilveiebringe forbindelse (**85**). Tilsetning av en andre nukleofil med formel R^6SH gir under lignende betingelser det funksjonaliserte 2-cyanopyridinet (**86**). Hydrolyse av nitrilet til amid (**91**) kan forekomme under alminnelige betingelser, slik som med konsentrert H_2SO_4 . En Hofmann-reaksjon for å konvertere (**91**) til aminopyridin (**92**) kan forekomme under alminnelige betingelser, slik som med $NaOBr$. Ved hjelp av prosedyrer beskrevet i skjema A, B eller L kan forbindelse (**93**) med formel **I** syntetiseres fra forbindelse (**92**). Etter dannelsen av forbindelse (**93**) kan eventuelle beskyttelsesgrupper fjernes.

Skjema O

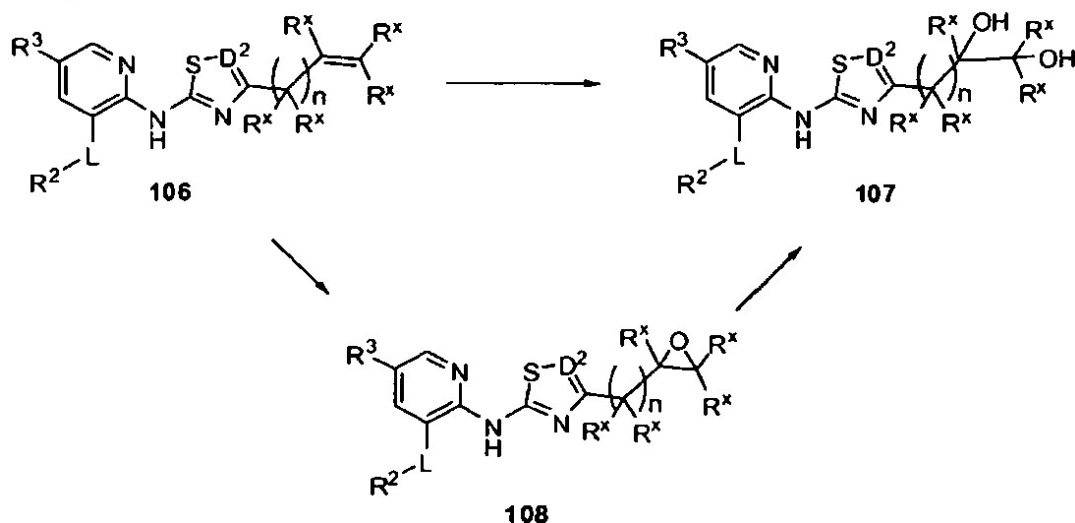
Skjema O viser en alternativ fremgangsmåte for konstruksjon av forbindelser med formel I. Med utgangspunkt i det kommersielt tilgjengelige substituerte pyridin (**94**) hvor X er Br eller Cl, kan selektiv nukleofil forskyvning oppnås med forbindelser med formel R^2LH og en egnet base slik som natriumhydrid i et egnet løsemiddel slik som DMF, for å tilveiebringe forbindelse (**95**). Hydrolyse av nitrilet til amid (**96**) kan forekomme under alminnelige betingelser, slik som med konsentrert H_2SO_4 . En Hofmann-reaksjon for å konvertere (**96**) til aminopyridin (**97**) kan forekomme under alminnelige betingelser, slik som med NaOBr. Ved hjelp av prosedyrer beskrevet i skjema A, B, E, F eller L kan forbindelse (**98**) med formel I syntetiseres fra forbindelse (**97**). Etter dannelse av forbindelse (**98**) kan eventuelle beskyttelsesgrupper fjernes.

Skjema P



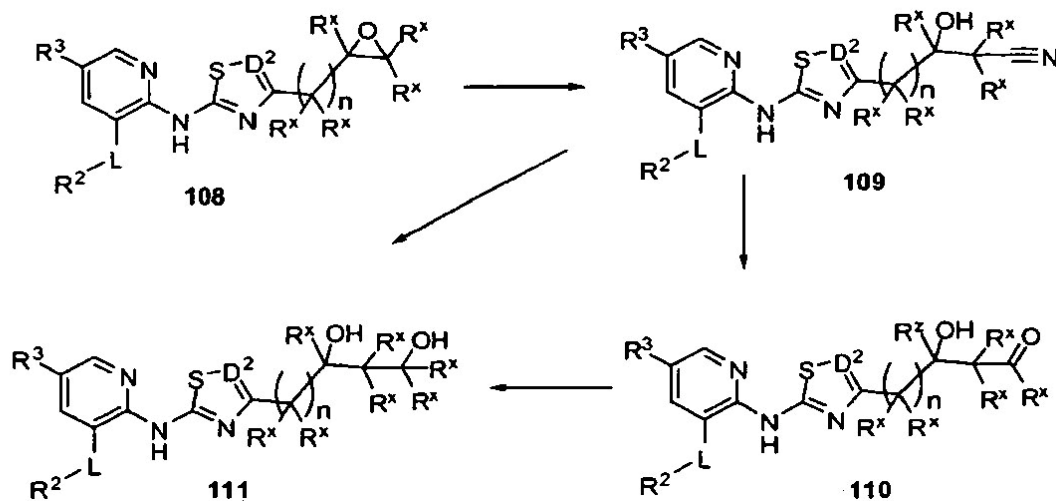
Skjema P viser en fremgangsmåte for syntetisering av forbindelser med formel I hvor R^3 er CF_3 (**105**). 2,3-diklor-5-(trifluormetyl)pyridin (**99**) omsettes med DMAP, etterfulgt av en cyanidkilde, slik som NaCN, for å tilveiebringe cyanopyridin (**100**). Nukleofil forskyvning av klorete med forbindelser med formel R^2LH og en egnet base slik som natriumhydrid i et egnet løsemiddel slik som DMF, gir forbindelse (**101**). Ved anvendelse av veiene i skjema M eller N kan cyanopyridin (**101**) omdannes til aminopyridin (**103**). Ved hjelp av prosedyrer beskrevet i skjema A, B eller L kan forbindelse (**105**) med formel I syntetiseres fra forbindelse (**103**). Etter dannelse av forbindelse (**105**) kan eventuelle beskyttelsesgrupper fjernes.

Skjema Q



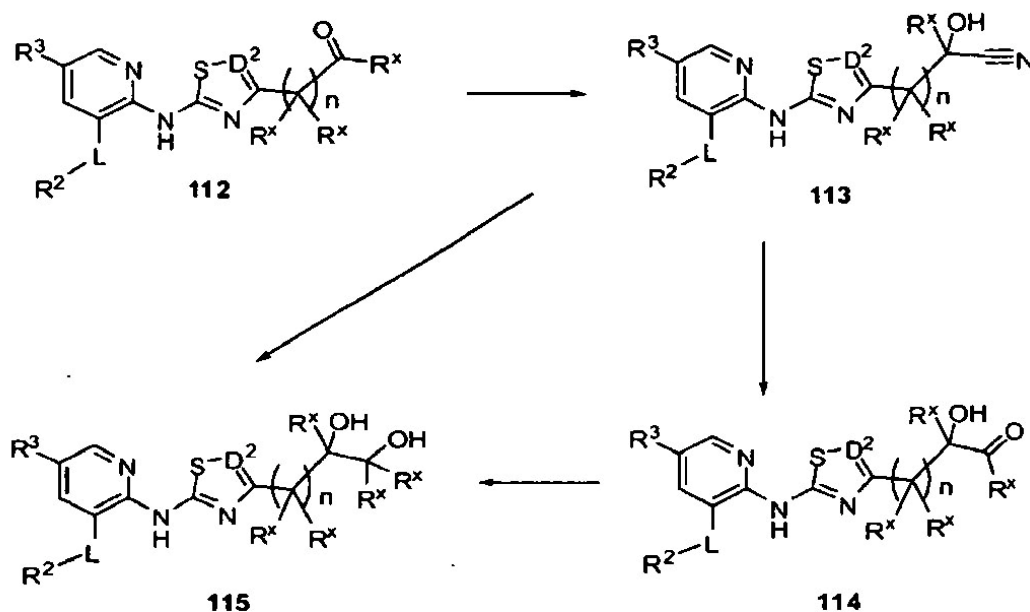
Skjema Q viser en fremgangsmåte for syntetisering av forbindelser med formel I hvor $n = 0-2$ og R^x i hvert tilfelle uavhengig er valgt fra hydrogen eller en (1-2C)alkylgruppe. Det hengende alkenet i forbindelse (106), hvilket kan syntetiseres fra fremgangsmåtene i skjema A, B eller L, kan dihydroksyleres under forskjellige betingelser, slik som blant annet behandling ved forbindelse (106) med et oksideringsmiddel, slik som OsO_4 for å tilveiebringe diol (107). Forbindelse (107) kan alternativt fremstilles på en kiral måte gjennom anvendelse av reagenser eller analysesett slik som blant annet AD-blanding- α ($K_2OsO_2(OH)_4$, (DHQ)₂-PHAL (en kiral kininligand) og enten kaliumferricyanid eller N-metylморфolin N-oksид) og AD-blanding- β ($K_2OsO_2(OH)_4$, (DHQD)₂-PHAL (en kiral kininligand) og enten kaliumferricyanid eller N-metylморфolin N-oksид). Alken (106) kan i tillegg oksideres til epoksid (108), hvilket kan hydrolyseres for å tilveiebringe diol (107).

Skjema R



Skjema R viser en alternativ fremgangsmåte for syntetisering av forbindelser med formel I hvor $n = 0-2$ og R^x i hvert tilfelle uavhengig er valgt fra hydrogen eller en (1-2C)alkylgruppe. Ifølge skjema R kan epoksid (**108**) åpnes med en cyanidkilde slik som NaCN for å få forbindelse (**109**). Forbindelse (**109**) kan omsettes med én eller to ekvivalenter av et alkalimetallhydridreagens (f.eks. $LiAlH_4$, DIBAL-H eller BH_3) eller et metallorganisk reagens R^xM eller $(R^x)_2M$ hvor M er et metall (f.eks. R^xLi , $(R^x)_2Zn$ eller $(R^x)_2CuLi$) for å få henholdsvis forbindelse (**110**) eller (**111**). Forbindelse (**110**) kan alternativt ytterligere reduseres med et alkalimetallhydridreagens (f.eks. $LiAlH_4$, DIBAL-H eller BH_3) eller et metallorganisk reagens R^xM eller $(R^x)_2M$, hvor M er et metall (f.eks. R^xLi , $(R^x)_2Zn$ eller $(R^x)_2CuLi$) for å få forbindelse (**111**).

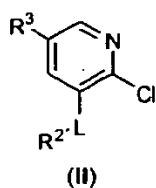
Skjema S



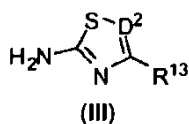
Skjema S viser syntesen av forbindelser med formel I hvor $n = 0-2$ og R^x i hvert tilfelle uavhengig er valgt fra H eller en (1-2C)alkylgruppe. Karbonylforbindelse (**112**), hvilken kan syntetiseres ved fremgangsmåter i skjema A, B eller L, kan omdannes til cyanohydrin (**113**). Cyanohydrin (**113**) kan behandles med 1 eller 2 ekvivalenter av et alkalimetallhydridreagens (f.eks. $LiAlH_4$, DIBAL-H eller BH_3) eller et metallorganisk reagens R^xM eller $(R^x)_2M$ hvor M er et metall (f.eks. R^xLi , $(R^x)_2Zn$ eller $(R^x)_2CuLi$) for å tilveiebringe henholdsvis forbindelse (**114**) eller (**115**). Forbindelse (**114**) kan alternativt videre omsettes med et alkalimetallhydridreagens R^xM eller $(R^x)_2M$ hvor M er et metall (f.eks. $LiAlH_4$, DIBAL-H eller BH_3) eller et metallorganisk reagens (f.eks. R^xLi , $(R^x)_2Zn$ eller $(R^x)_2CuLi$), for å få forbindelse (**115**).

En annen utførelsesform av oppfinnelsen tilveiebringer således en fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel I eller et salt derav, omfattende:

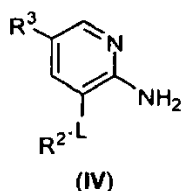
a) omsetting av en tilsvarende forbindelse med formel (II)



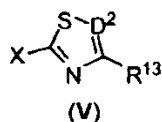
med en forbindelse med formel (III)



under nærvær av en basekatalysator eller metallkatalysator, eller
b) omsetting av en tilsvarende forbindelse med formel (IV)

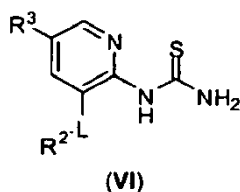


5 med en forbindelse med formel (V)



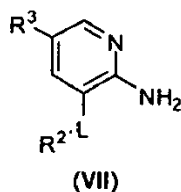
hvor X er et fraspaltelig atom eller en fraspaltelig gruppe under nærvær av en
basekatalysator eller metallkatalysator, eller

10 c) for en forbindelse med formel I hvor D² er CH, omsetting av en tilsvarende
forbindelse med formel (VI)

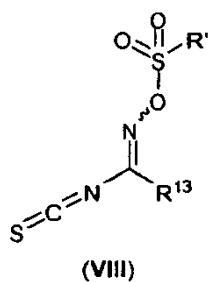


med en forbindelse med formel R¹³COCH₂X, hvor X er en fraspaltelig gruppe eller
et fraspaltelig atom under nærvær av en base, eller

15 d) for en forbindelse med formel I hvor D² er N, omsetting av en tilsvarende
forbindelse med formel (VII)

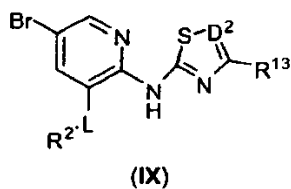


med en forbindelse med formel (VIII)



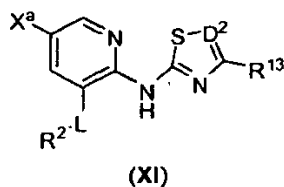
hvor R' er C1-C6-alkyl eller aryl eventuelt substituert med C1-C6-alkyl, under nærvær av en base, eller

- 5 e) for forbindelser med formel I hvor R³ er SR⁶, omsetting av en tilsvarende forbindelse med formel (IX)



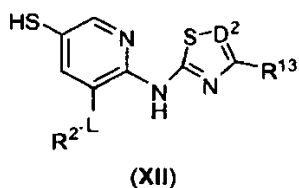
med en forbindelse med formel R⁶SH under nærvær av en egnet base, eller

- f) omsetting av en tilsvarende forbindelse med formel (XI)



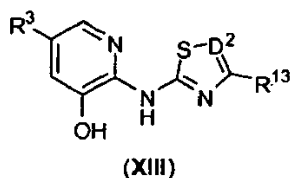
- 10 hvor X^a er et fraspaltelig atom eller gruppe, med en forbindelse med formel R³-X^b hvor X^b er et fraspaltelig atom eller en fraspaltelig gruppe, under nærvær av en egnet base, eller

- 15 g) for forbindelser med formel I hvor R³ er SR⁶, omsetting av en tilsvarende forbindelse med formel (XII)



med en forbindelse med formel R^6-X^c hvor X^c er et fraspaltelig atom eller en fraspaltelig gruppe under nærvær av en egnet base, eller

h) for forbindelser med formel I hvor L er O, omsetting av en tilsvarende forbindelse med formel **(XIII)**

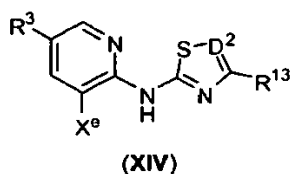


5

med en forbindelse med formel R^2-X^s , hvor X^d er et fraspaltelig atom eller en fraspaltelig gruppe under nærvær av en base eller under nærvær av en kobber- eller palladiumkatalysator, eller

10

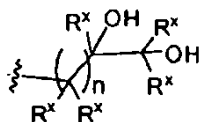
i) omsetting av en tilsvarende forbindelse med formel **(XIV)**



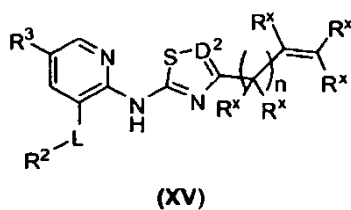
hvor X^e er en fraspaltelig gruppe eller et fraspaltelig atom, med en forbindelse med formel R^2LH hvor L er O eller S, under nærvær av en palladiumkatalysator og en egnet base, eller

15

j) for en forbindelse med formel I hvor R^{13} har formel

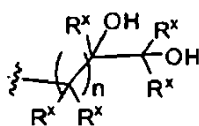


hvor R^x i hvert tilfelle er uavhengig valgt fra hydrogen og en (1-2C-alkyl)-gruppe og n er 0-2, omsetting av en tilsvarende forbindelse med formel **(XV)**

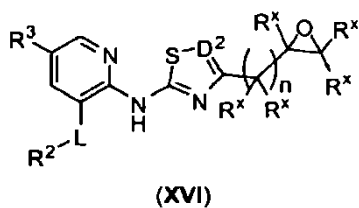


med et oksideringsmiddel, eller

- 5 k) for en forbindelse med formel I hvor R¹³ har formel

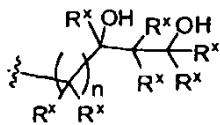


hydrolyse av en tilsvarende forbindelse med formel **(XVI)**

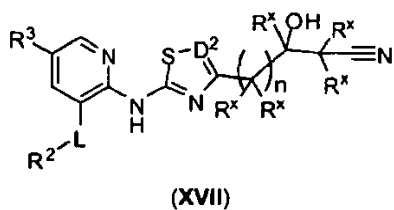


- 10 hvor R^x i hvert tilfælde uafhængig er valgt fra hydrogen og en (1-2C-alkyl)-gruppe og n er 0-2, eller

- I) for en forbindelse med formel I hvor R¹³ har formel

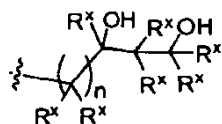


- 15 hvor R^x i hvert tilfælde uafhængig er valgt fra hydrogen og en (1-2C-alkyl)-gruppe og n er 0-2, omsetting av en tilsvarende forbindelse med formel **(XVII)**

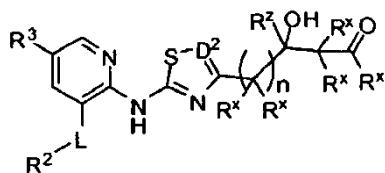


med to ekvivalenter av et metallhydridreagens eller et metallorganisk reagens med formel R^xM eller $(R^x)_2M$ hvor R^x i hvert tilfelle uavhengig er valgt fra hydrogen og en (1-2C-alkyl)-gruppe og M er et metallanion, eller

- 5 m) for en forbindelse med formel **I** hvor R^{13} har formel



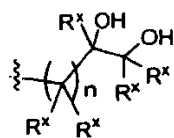
hvor R^x i hvert tilfelle uavhengig er valgt fra hydrogen og en (1-2C-alkyl)-gruppe og n er 0-2, omsetting av en tilsvarende forbindelse med formel **(XVIII)**



(XVIII)

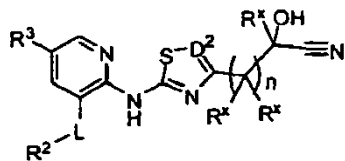
- 10 med et metallhydridreagens eller et metallorganisk reagens med formel R^xM eller $(R^x)_2M$ hvor R^x i hvert tilfelle uavhengig er valgt fra hydrogen og en (1-2C-alkyl)-gruppe og M er et metallanion, eller

- n) for en forbindelse med formel **I** hvor R^{13} har formel



15

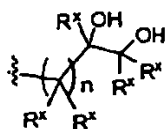
hvor R^x i hvert tilfelle uavhengig er valgt fra hydrogen og en (1-2C-alkyl)-gruppe og n er 0-2, omsetting av en tilsvarende forbindelse med formel **(XIX)**



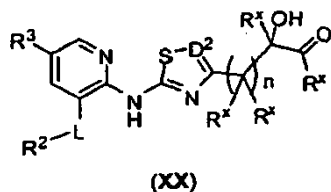
(XIX)

med to ekvivalenter av et metallhydridreagens eller et metallorganisk reagens med formel R^xM eller $(R^x)_2M$ hvor R^x i hvert tilfelle uavhengig er valgt fra hydrogen og en (1-2C-alkyl)-gruppe og M er et metallanion, eller

- 5 o) for en forbindelse med formel I hvor R^{13} har formel



hvor R^x i hvert tilfelle uavhengig er valgt fra hydrogen og en (1-2C-alkyl)-gruppe og n er 0-2, omsetting av en tilsvarende forbindelse med formel (XX)



- 10 med et metallhydridreagens eller et metallorganisk reagens med formel R^xM eller $(R^x)_2M$ hvor R^x i hvert tilfelle uavhengig er valgt fra hydrogen og en (1-2C-alkyl)-gruppe og M er et metallanion, eller

- 15 fjerning av en hvilken som helst beskyttelsesgruppe eller -grupper og om ønskelig dannelse av et salt..

Med henvisning til fremgangsmåte b) kan X være et fraspaltelig atom (f.eks. Cl, Br) eller en fraspaltelig gruppe (f.eks. OTs eller OTf).

- 20 Med henvisning til fremgangsmåte c) kan X være en fraspaltelig gruppe (slik som OTs eller NR_3 hvor R er C_1 - C_6 -alkyl) eller et fraspaltelig atom (f.eks. Cl, Br eller I).

- 25 Med henvisning til fremgangsmåte e) kan en egnet base for eksempel være en alkylitiumbase slik som metyllitium, butyllitium eller en blanding derav.

Med henvisning til fremgangsmåte f) kan X^a være et fraspaltelig atom slik som et halogen (f.eks. F, Cl eller Br) eller en fraspaltelig gruppe slik som et sulfonat

(f.eks. OMs eller OTs). X^b kan være et fraspaltelig atom, slik som et halogen (f.eks. F, Cl eller Br) eller en fraspaltelig gruppe slik som et sulfonat (f.eks. OMs eller OTs). En egnet base kan for eksempel være et alkalimetallalkoksid slik som kalium-t-butoksid.

5

Med henvisning til fremgangsmåte g) kan X^c være et fraspaltelig atom slik som et halogen slik som Br, Cl eller I. En egnet base kan for eksempel være et alkylitium slik som metyllitium, butyl litium eller en kombinasjon derav.

10

Med henvisning til fremgangsmåte h) kan X^d være et fraspaltelig atom slik som et halogen (f.eks. F, Cl eller Br) eller en fraspaltelig gruppe slik som et sulfonat (f.eks. OMs eller OTs).

15

Med henvisning til fremgangsmåte i) kan X^e være en fraspaltelig gruppe eller et fraspaltelig atom, f.eks et halogen slik som Cl eller Br, eller en triflat- eller tosylatgruppe. Egnede baser inkluderer alkalimetallkarbonater slik som CsCO_3 .

Med henvisning til fremgangsmåte j) inkluderer egnede oksideringsmidler OsO_4 , KMnO_4 , AD-mix- α , AD-mix- β og lignende.

20

Med henvisning til fremgangsmåte k) kan hydrolysen av epoksidet foregå under enten sure eller basiske betingelser.

25

Med henvisning til fremgangsmåte l), m), n) og o) inkluderer egnede metallhydridreagenser LiAlH_4 , DIBAL-H og BH_3 .

Med henvisning til fremgangsmåte l), m), n) og o) inkluderer egnede metallorganiske reagenser alkylitium-, alkylsink- og alkylkupratreagenser.

30

Forbindelsene med formel (IX), (XI), (XII), (XIII), (XIV), (XV), (XVI), (XVII), (XVIII), (XIX) og (XX) antas også å være hittil ukjente og er tilveiebrakt som ytterligere aspekter ifølge denne oppfinnelse.

35

Ved fremstilling av forbindelser med formel I kan det være nødvendig med beskyttelse av mellomproduktenes eksterne funksjonaliteter (f.eks. primær- eller sekundæraminer osv.). Behovet for slik beskyttelse vil variere avhengig av den

eksterne funksjonalitetens art og betingelsene for fremstillingsmetodene. Egnede aminobeskyttelsesgrupper (NH-Pg) inkluderer acetyl, trifluoracetyl, t-butoksykarbonyl (BOC), benzyloksykarbonyl (CBz) og 9-fluorenylmetylenoksykarbonyl (Fmoc). Behovet for slik beskyttelse er enkelt å fastslå for en fagperson. En generell beskrivelse av beskyttelsesgrupper og anvendelsen av dem finnes i T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991.

Forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelse kan anvendes som forebyggende eller terapeutiske midler for behandling av sykdommer eller forstyrrelser som er mediert ved manglende nivåer av glukokinaseaktivitet, eller som kan behandles ved aktivering av glukokinase, herunder blant annet diabetes mellitus, nedsatt glukosetoleranse, IFG (svekket fasteglukose) og IFG (svekket fasteglykemi) samt andre sykdommer og forstyrrelser slik som dem beskrevet ovenfor. Forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelse kan videre også anvendes til å forebygge progresjonen av borderlinetypen, nedsatt glukosetoleranse, IFG (svekket fasteglukose) eller IFG (svekket fasteglykemi) til diabetes mellitus.

Beskrevet heri er fremgangsmåter for behandling eller forebygging av heri beskrevne sykdommer eller tilstander ved administrering til et pattedyr slik som et menneske, en terapeutisk virkningsfull mengde av en forbindelse med formel I.

Betegnelsen "terapeutisk virkningsfull mengde" betyr en mengde av en forbindelse ifølge den foreliggende oppfinnelse som i) behandler eller forebygger den særlige sykdom, tilstand eller forstyrrelse, (ii) demper, forbedrer eller eliminerer ett eller flere symptomer på den særlige sykdom, tilstand eller forstyrrelse, eller iii) forhindrer eller forsinker forekomsten av ett eller flere symptomer på den heri beskrevne særlige sykdom, tilstand eller forstyrrelse.

Mengden av en forbindelse med formel I som vil tilsvare en slik mengde, vil variere avhengig av faktorer slik som den særlige forbindelse, sykdomstilstand og dens alvorlighetsgrad, identiteten (f.eks. vekten) til pattedyret som trenger behandling, men kan likevel rutinemessig bestemmes av en fagperson.

Betegnelsene "behandle" og "behandling" viser til både terapeutisk behandling og forebyggende tiltak, hvor formålet er å forebygge eller bremse (minske) en uønsket fysiologisk endring eller forstyrrelse. For formål ifølge denne oppfinnelse inkluderer gunstige eller ønskede kliniske resultater blant annet lindring av symptomer, reduksjon av sykdomsomsfang, stabilisering (dvs. ikke forverring) av sykdomstilstand, forsinkelse eller bremsing av sykdomsprogresjon, forbedring eller lindring av sykdomstilstanden og remisjon (enten partiell eller total), enten den er påvisbar eller upåvisbar. "Behandling" kan også bety forlengelse av overlevelse sammenlignet med forventet overlevelse hvis behandling ikke mottas. De som trenger behandling, inkluderer dem som allerede har tilstanden eller forstyrrelsen, og dem som er tilbøyelig til å få tilstanden eller forstyrrelsen, eller dem som tilstanden eller forstyrrelsen skal forebygges hos.

Som anvendt heri betyr betegnelsen "pattedyr" et varmblodig dyr som har eller står i fare for å utvikle en heri beskrevet sykdom, og inkluderer blant annet marsvin, hunder, katter, rotter, mus, hamstere og primater, herunder mennesker.

I visse utførelsesformer er de heri beskrevne fremgangsmåtene nyttige for behandling av diabetes mellitus. Diabetes mellitus er en tilstand hvor plasmaglukosenivået under faste (glukosekonsentrasjon i venøst plasma) er større enn eller lik 126 mg/dl (testet ved to anledninger) og plasmaglukosenivået to timer etter en 75 g oral glukosetoleransetest (OGTT) er større enn eller lik 200 mg/dl. Ytterligere klassiske symptomer inkluderer polydipsi, polyfagi og polyuri.

I visse utførelsesformer er de heri beskrevne fremgangsmåtene nyttige for behandling av nedsatt glukosetoleransesyndrom (IGT). IGT diagnostiseres ved presentasjon av et plasmaglukosenivå under faste på mindre enn 126 mg/dl og et postoralt glukoseprovokasjonsnivå etter to timer på mer enn 140 mg/dl.

Forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelse kan også anvendes som forebyggende eller terapeutiske midler for diabetiske komplikasjoner slik som blant annet nevropati, nefropati, retinopati, katarakt, makroangiopati, osteopeni, diabetisk hyperosmolært koma), infeksjose sykdommer (f.eks. luftveisinfeksjon, urinveisinfeksjon, mage-tarm-kanal-infeksjon, dermal mykvevsinfeksjon,

infeksjon i underekstremitetene osv.), diabetisk koldbrann, xerostomi, nedsatt hørsel, cerebrovaskulær sykdom, perifer sirkulasjonsforstyrrelse osv.

5 Forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelse kan også anvendes som forebyggende eller terapeutiske midler i behandlingen av sykdommer og forstyrrelser slik som blant annet fedme, metabolsk syndrom (syndrom X), hyperinsulinemi, hyperinsulinemiindusert sensorisk forstyrrelse, dyslipoproteinemi (unormale lipoproteiner i blodet) herunder diabetisk dyslipidemi, hyperlipidemi, hyperlipoproteinemi (overskudd av lipoproteiner i 10 blodet) herunder type I, II-a (hyperkolesterolemi), II-b, III, IV (hypertriglyseridemi) og V (hypertriglyseridemi), lave HDL-nivåer, høye LDL-nivåer, aterosklerose og dens følgesykdom, vaskulær restenose, nevrodegenerativ sykdom, depresjon, CNS-forstyrrelser, leversteatose, osteoporose, hypertensjon, nyresykdommer (f.eks. diabetisk nefropati, 15 glomerulær nefritt, glomerulosklerose, nefrotisk syndrom, hypertensiv nefrosklerose, terminal nyresykdom osv.), hjerteinfarkt, hjertekrampe og cerebrovaskulær sykdom (f.eks. cerebralt infarkt, cerebral apopleksi).

20 Forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelse kan også anvendes som forebyggende eller terapeutiske midler i behandlingen av sykdommer og forstyrrelser slik som blant annet osteoporose, fettlever, hypertensjon, insulinresistanssyndrom, inflammatoriske sykdommer (f.eks kronisk revmatoid artritt, spondylitt deformans, artrose, lumbago, gikt, postoperativ eller traumatisk inflammasjon, remisjon av opphovning, nevralgi, faryngolaryngitt, 25 cystitt, hepatitt (herunder ikke-alkoholisk steatohepatitt), lungebetennelse, inflammatorisk kolitt, ulcerøs kolitt), pankreatitt, visceral fedmesyndrom, kakeksi (f.eks. karsinomkakeksi, tuberkuløs kakeksi, diabetisk kakeksi, hemopatisk kakeksi, endokrinopatisk kakeksi, infeksiøs kakeksi, kakeksi indusert ved ervervet immundefektsyndrom), polycystisk eggstokksyndrom, 30 muskeldystrofi, tumor (f.eks. leukemi, brystkreft, prostatakreft, hudkreft osv.), irritabel tarm-syndrom, akutt eller kronisk diaré, spondylitt deformans, artrose, remisjon av opphovning, nevralgi, faryngolaryngitt, cystitt, SIDS og lignende.

35 Forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelse kan anvendes i kombinasjon med ett eller flere ytterligere legemidler, f.eks. en forbindelse som virker ved den samme eller en annen virkemekanisme, slik som insulinfremstillinger, midler

for forbedring av insulinresistans, alfa-glukosidaseinhibitorer, biguanider, insulinsekreter, dipeptidylpeptidase IV-inhibitorer (DPP IV), beta-3-agonister, amylinagonister, fosfotyrosinfosfataseinhibitorer, glukoneogeneseinhibitorer, natrium-glukosekotransportørinhibitorer, kjente terapeutiske midler for

5 diabetiske komplikasjoner, antihyperlipidemiske midler, hypotensive midler og midler mot fedme. Et eksempel på et middel for forbedring av insulinresistens er en agonist for peroksisomproliferatoraktivert reseptor-gamma (PPAR gamma).

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan administreres ved en hvilken som helst

10 praktisk vei, f.eks. til mage-tarm-kanal (f.eks. rektalt eller oralt), nesen, lungene, muskulaturen eller vaskulaturen eller transdermalt. Forbindelsene kan administreres i en hvilken som helst praktisk administrativ form, f.eks. tabletter, pulvere, kapsler, løsninger, dispergeringer, suspensjoner, siruper, sprayer, stikkpiller, geler, emulsjoner, plastere osv. Slike sammensetninger kan inneholde

15 komponenter som er klassiske i farmasøytiske fremstillinger, f.eks. fortynningsmidler, bærestoffer, pH-modifikasjonsmidler, søtningsmidler, fyllmidler og ytterligere virkemidler. Hvis parenteral administrering er ønskelig, vil sammensetningene være sterile og i en løsnings- eller suspensjonsform egnet til injeksjon eller infusjon. Slike sammensetninger danner et ytterligere aspekt ved

20 oppfinnelsen.

Ifølge et annet aspekt tilveiebringer den foreliggende oppfinnelse en farmasøytisk sammensetning som omfatter en forbindelse med formel I eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, som beskrevet ovenfor. I en utførelsesform

25 inkluderer den farmasøytiske sammensetningen forbindelsen med formel I sammen med et farmasøytisk akseptabelt fortynningsmiddel eller bærestoff.

Denne oppfinnelse tilveiebringer også anvendelsen av en forbindelse med formel I i behandlingen av sykdommer eller forstyrrelser som er mediert ved

30 manglende nivåer av glukokinasaktivitet, eller som kan behandles ved aktivering av glukokinas.

Et ytterligere aspekt ved oppfinnelsen er anvendelsen av en forbindelse med formel I i fremstillingen av et legemiddel for behandling eller forebygging av

35 sykdommer eller forstyrrelser som er mediert ved manglende nivåer av glukokinasaktivitet, eller som kan behandles ved aktivering av glukokinas.

EKSEMPLER

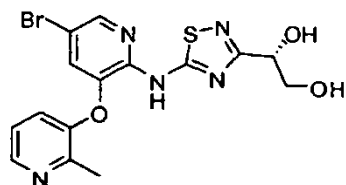
Følgende eksempler illustrerer oppfinnelsen. I de nedenfor beskrevne eksemplene er alle temperaturene angitt i grader Celsius, med mindre annet er angitt. Reagenser ble kjøpt fra kommersielle leverandører slik som Aldrich Chemical Company, Lancaster, TCI eller Maybridge, og ble anvendt uten ytterligere rensing, med mindre annet er angitt. Tetrahydrofuran (THF), diklormetan (CH_2Cl_2 , metylenklorid), toluen og dioksan ble kjøpt fra Aldrich i sikre, forseglede flasker og anvendt som mottatt.

De nedenfor angitte reaksjonene ble generelt utført under et overtrykk av nitrogen eller argon eller med et tørkerør (med mindre annet er angitt) i vannfrie løsemidler, og reaksjonsflaskene ble typisk utstyrt med gummisepta for introduksjon av substrater og reagenser via sprøyte. Glasstøy ble ovnstørket og/eller varmetørket.

^1H NMR-spektra ble oppnådd som CDCl_3 -, CD_3OD -, D_2O - eller d_6 -DMSO-løsninger (rapportert i ppm) ved anvendelse av tetrametylsilan (0,00 ppm) eller restløsemiddel (CDCl_3 : 7,25 ppm, CD_3OD : 3,31 ppm, D_2O : 4,79 ppm, d_6 -DMSO: 2,50 ppm) som referansestandard. Når toppmultiplisiteter rapporteres, anvendes følgende forkortelser: s (singlett), d (dublett), t (triplett), m (multiplett), br (utvidet), dd (dublett av dubletter), dt (dublett av tripletter). Koblingskonstanter rapporteres i Hertz (Hz).

Eksempel 1

(S)-1-(5-(5-brom-3-(2-metylpyridin-3-yloksy)pyridin-2-ylamino)-1,2,4-tiadiazol-3-yl)etan-1,2-diol



Trinn A: Til en løsning av (R)-1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-2-karbaldehyd (9,0 g, 52,9 mmol) i THF (120 ml og 60 ml vann) ble det tilsatt

hydroksylaminhydroklorid (3,73 g, 52,9 mmol), og reaksjonen ble omrørt inntil den var klar (10 minutter). Natriumkarbonat (2,75g, 25,9 mmol) ble satt til, og reaksjonen ble omrørt natten over ved omgivelsestemperatur. Reaksjonen ble helt i etylacetat (500 ml) og sjiktene ble separert. De organiske sjiktene ble vasket med vann (200 ml), saltløsning (200 ml), tørket over magnesiumsulfat og konsentrert in vacuo for å gi (S)-1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-2-karbaldehydoksim (9,08 g, 49 mmol, 92,7 %).

Trinn B: Til en løsning av (S)-1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-2-karbaldehydoksim (9,08g, 49 mmol) i DMF (50 ml) ble det tilsatt 1-klorpyrrolidin-2,5-dion (7,20 g, 53,9 mmol), og reaksjonen ble omrørt natten over ved omgivelsestemperatur. Reaksjonen ble helt i vann (500 ml), ekstrahert med eter. De organiske sjiktene ble vasket med saltløsning og tørket over magnesiumsulfat. Materialet ble konsentrert in vacuo for å gi (R)-N-hydroksy-1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-2-karbimidoylchlorid (10,4 g, 47 mmol, 96,6 %).

Trinn C: Til en løsning av (R)-N-hydroksy-1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-2-karbimidoylchlorid (10,4g, 47,3 mmol) avkjølt til 0 °C i THF (150 ml) ble det tilsatt metansulfonylchlorid (5,97g, 52,1 mmol) fulgt av N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (6,73 g, 52,1 mmol), og reaksjonen ble omrørt i 1 t ved omgivelsestemperatur. Reaksjonen ble konsentrert in vacuo. Materialet ble løst i diklormetan og kromatografert ved anvendelse av 8:1 heksan/EtOAc til 4:1 heksan/EtOAc (2 kolonner) for å gi (R)-N-(metylsulfonyloksy)-1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-2-karbimidoylchloridet som en viskøs olje som størknet da den fikk stå (12 g, 40 mmol, 85 % utbytte).

Trinn D: En kolbe ble fylt med 2-metylpyridin-3-ol (3,0 g, 27,5 mmol) og DMF (100 ml). Natriumhydrid (0,760 g, 30,2 mmol) ble satt til og omrørt i 5 minutter. 5-brom-3-nitropikolinonitril (6,26 g, 27,5 mmol) ble satt til og omrørt i 10 minutter. Reaksjonen ble helt i en kolbe inneholdende 300 ml mettet NH₄Cl og 300 ml vann med kraftig omrøring. Faststoffene ble filtrert og tørket under høyvakuum for å gi 5-brom-3-(2-metylpyridin-3-yloksy)pikolinonitril (7,78 g, 97,6 % utbytte) som lys brunt faststoff.

Trinn E: En kolbe ble fylt med 5-brom-3-(2-metylpyridin-3-yloksy)pikolinonitril (60 g, 207 mmol) og svovelsyre (203 g, 2068 mmol). Reaksjonen ble omrørt

ved omgivelsestemperatur natten over. Vann (500 ml) ble forsiktig satt til og nøytralisert ved anvendelse av 50 % natriumhydroksid til pH 5,0. Blandingen ble ekstrahert med diklormetan og etylacetat, tørket og konsentrert for å gi 5-brom-3-(2-metylpyridin-3-yloksy)pikolinamid (63,0 g, 204 mmol), 98,9 % utbytte) som gult faststoff.

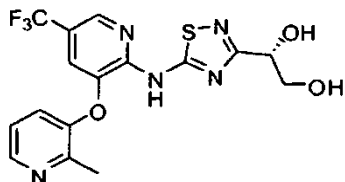
Trinn F: En kolbe ble fylt med 2M natriumhydroksid (256 ml, 511 mmol) og avkjølt til 0 °C. Brom (7,85 ml, 153 mmol) ble satt til og omrørt i 15 minutter. 5-brom-3-(2-metylpyridin-3-yloksy)pikolinamid (31,5 g, 102 mmol) i dioksan (650 ml) ble satt til og omrørt ved omgivelsestemperatur natten over. Det vandige sjiktet ble ekstrahert med etylacetat og CH₂Cl₂. De organiske sjiktene ble vasket med vann, saltløsning, tørket, konsentrert og rensset over silikagel (25-50-75-100 % etylacetat i heksaner) for å gi 5-brom-3-(2-metylpyridin-3-yloksy)pyridin-2-amin (12 g, 43 mmol), 41,9 % utbytte) som et gult faststoff.

Trinn G: (R)-N-(metylsulfonyloksy)-1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-2-karbimidoylchlorid (1,86 g, 6,25 mmol), pyridin (1,13 g, 14,3 mmol) og natriumtiocyanat (0,58 g, 7,14 mmol) ble løst i acetonitril (45 ml). Løsningen ble oppvarmet til 40 °C i 40 minutter. 5-brom-3-(2-metylpyridin-3-yloksy)pyridin-2-amin (1,0 g, 3,57 mmol) ble satt til, og reaksjonen ble oppvarmet ved 60 °C natten over. Løsningen ble avkjølt til 0 °C, filtrert, og faststoffet ble tørket for å gi (S)-N-(5-brom-3-(2-metylpyridin-3-yloksy)pyridin-2-yl)-3-(1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-2-yl)-1,2,4-tiadiazol-5-amin (0,90 g, 1,78 mmol, 50 % utbytte) som et hvitt faststoff.

Trinn H: Til en løsning av (S)-N-(5-brom-3-(2-metylpyridin-3-yloksy)pyridin-2-yl)-3-(1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-2-yl)-1,2,4-tiadiazol-5-amin (0,072 g, 0,20 mmol) i metanol (10 ml) ble det tilsatt konsentrert HCl (3 dråper), og reaksjonen ble oppvarmet til 80 °C i 3 t. Reaksjonen ble konsentrert in vacuo. Materialet ble trituret med etylacetat/metanol 1/1 (10 ml) for å gi (S)-1-(5-(5-brom-3-(2-metylpyridin-3-yloksy)pyridin-2-ylamino)-1,2,4-tiadiazol-3-yl)etan-1,2-diol (0,070 g, 0,16 mmol, 83 %) som et hvitt faststoff (APCI POS 424,426 M+H).

Eksempel 2

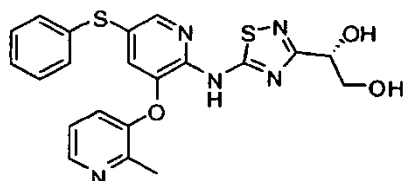
(S)-1-(5-(5-trifluormetyl-3-(2-metylpyridin-3-yloksy)pyridin-2-ylamino)-1,2,4-tiadiazol-3-yl)etan-1,2-diol



- 5 (S)-1-(5-(5-trifluormetyl-3-(2-metylpyridin-3-yloksy)pyridin-2-ylamino)-1,2,4-tiadiazol-3-yl)etan-1,2-diol (APCI POS 414 M+H) ble syntetisert ifølge prosedyren i eksempel 1 ved å substituere 5-trifluormetyl-3-klorpikolinonitril for 5-brom-3-nitropikolinonitril i trinn D.

Eksempel 3

- 10 **(S)-1-(5-(5-fenyltio-3-(2-metylpyridin-3-yloksy)pyridin-2-ylamino)-1,2,4-tiadiazol-3-yl) etan-1,2-diol**

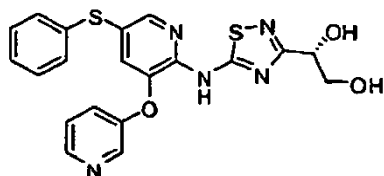


- 15 Trinn A: Til en løsning av 2-metylpyridin-3-ol (0,96 g, 8,8 mmol) i DMF (10 ml) avkjølt til 0 °C ble det tilsatt NaH (0,35 g, 8,8 mmol) porsjonsvis og reaksjonen oppvarmet til omgivelsestemperatur. Til denne blandingen ble det tilsatt 5-brom-3-nitropikolinonitril (2,0 g, 8,8 mmol), og reaksjonen ble omrørt natten over ved omgivelsestemperatur. Til reaksjonen ble det tilsatt tiofenol (0,96 g, 8,8 mmol) og reaksjonen ble avkjølt til 0 °C. NaH (0,35 g, 8,8 mmol) ble satt til og
- 20 reaksjonen oppvarmet til omgivelsestemperatur og reaksjonen omrørt ved omgivelsestemperatur natten over. Reaksjonen ble helt i vann (1000 ml) og det vandige sjiktet ble ekstrahert med eter (3 x 100 ml). De organiske sjiktene ble vasket med 1N NaOH (100 ml), vann (2 x 100 ml) saltløsning (100 ml), tørket over MgSO₄ og konsentrert in vacuo for å gi 5-fenyltio-3-(2-metylpyridin-3-yloksy)pikolinonitril (2,8 g, 8,8 mmol, 100 %) som et faststoff.
- 25

Trinn B: (S)-1-(5-(5-fenyltio-3-(2-metylpyridin-3-yloksy)pyridin-2-ylamino)-1,2,4-tiadiazol-3-yl)etan-1,2-diol (APCI POS 454 M+H) ble syntetisert ifølge prosedyren i eksempel 1 ved å substituere 5-fenyltio-3-(2-metylpyridin-3-yloksy)pikolinonitril for 5-brom-3-(2-metylpyridin-3-yloksy)pikolinonitril i trinn E.

5 Eksempel 4

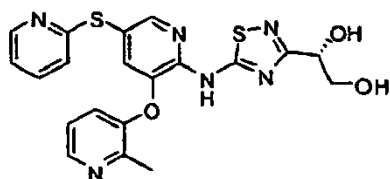
(S)-1-(5-(5-fenyltio-3-(pyridin-3-yloksy)pyridin-2-ylamino)-1,2,4-tiadiazol-3-yl)piperidin-1-yl)etan-1,2-diol



10 (S)-1-(5-(5-fenyltio-3-(pyridin-3-yloksy)pyridin-2-ylamino)-1,2,4-tiadiazol-3-yl)piperidin-1-yl)etan-1,2-diol (APCI POS 440 M+H) ble syntetisert ifølge prosedyren i eksempel 3 ved å substituere pyridin-3-ol for 2-metylpyridin-3-ol i trinn A.

Eksempel 5

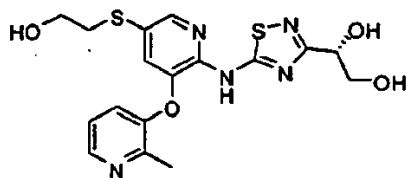
(S)-1-(5-(3-(2-metylpyridin-3-yloksy)-5-(pyridin-2-yltio)pyridin-2-ylamino)-1,2,4-tiadiazol-3-yl)etan-1,2-diol



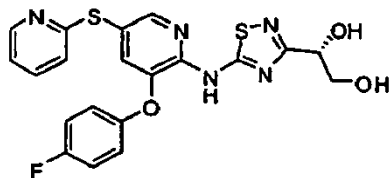
20 (S)-1-(5-(3-(2-metylpyridin-3-yloksy)-5-(pyridin-2-yltio)pyridin-2-ylamino)-1,2,4-tiadiazol-3-yl)etan-1,2-diol (APCI POS 455 M+H) ble syntetisert ifølge prosedyren i eksempel 3 ved å substituere 2-tiopyridin for tiofenol i trinn A.

Eksempel 6

(S)-1-(5-5-(2-hydroksyetyltio)-3-(2-metylpyridin-3-yloksy)pyridin-2-ylamino)-1,2,4-tiadiazol-3-yl)etan-1,2-diol



- 5 Trinn A: Til dioksaner (50 ml) kontinuerlig gjennomboblet med N₂ ble det tilsatt, i denne rekkefølgen, Pd₂dba₃ (0,041 g, 0,046 mmol), xantfos (0,055 g, 0,091 mmol), (S)-N-(5-brom-3-(2-metylpyridin-3-yloksy)pyridin-2-yl)-3-(1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-2-yl)-1,2,4-tiadiazol-5-amin (0,46 g, 0,091 mmol), etyl 2-merkaptacetat (0,11 g, 0,091 mmol) og Hünigs base (0,12 g, 0,091 mmol),
- 10 og reaksjonen ble oppvarmet til 80 °C i 6 t. Reaksjonen ble konsentrert in vacuo og materialet kromatografert ved anvendelse av 40 % EtOAc som eluent for å gi (S)-etyl-2-(6-(3-(1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-2-yl)1,2,4-tiadiazol-5-ylamino)-5-(2-metylpyridin-3-yloksy)pyridin-3-yltio)acetat (0,30 g, 0,55 mmol).
- 15 Trinn B: Til en løsning av (S)-etyl-2-(6-(3-(1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-2-yl)1,2,4-tiadiazol-5-ylamino)-5-(2-metylpyridin-3-yloksy)pyridin-3-yltio)acetat (0,30 g, 0,55 mmol) i THF (20 ml) avkjølt til 0 °C ble det tilsatt LiAlH₄ (1 M løsning i THF) (0,55 ml, 0,55 mmol), og reaksjonen ble omrørt i 3 timer under oppvarming til omgivelsestemperatur. Reaksjonen ble stanset ved tilsetningen
- 20 av vann og helt i etylacetat (100 ml), og sjiktene ble separert. De organiske sjiktene ble vasket med saltløsning, tørket over MgSO₄ og konsentrert in vacuo for å gi (S)-2-(6-(3-(1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-2-yl)1,2,4-tiadiazol-5-ylamino)-5-(2-metylpyridin-3-yloksy)pyridin-3-yltio)etanol (0,28 g, 0,55 mmol).
- 25 Trinn C: (S)-1-(5-(5-(2-hydroksyetyltio)-3-(2-metylpyridin-3-yloksy)pyridin-2-ylamino)-1,2,4-tiadiazol-3-yl)etan-1,2-diol (APCI POS 422 M+H) ble syntetisert ifølge prosedyren i eksempel 1 ved å substituere (S) 2-(6-(3-(1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-2-yl)1,2,4-tiadiazol-5-ylamino)-5-(2-metylpyridin-3-yloksy)pyridin-3-yltio)etanol for 2. i trinn H.

Eksempel 7**3.**

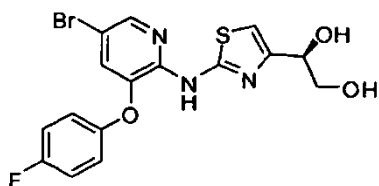
5 Trinn A: En kolbe ble fylt med 4-fluorfenol (44 g, 365 mmol) og DMF (500 ml). Reaksjonen ble avkjølt til 0 °C. Natriumhydrid (16,6 g, 414 mmol) ble satt til og omrørt i 10 minutter. 5-brom-3-nitropikolinonitril (90 g, 395 mmol) ble satt til og blandingen omrørt ved omgivelsestemperatur i 30 minutter. Reaksjonen ble helt i en kolbe inneholdende vann (5000 ml) og omrørt i 10 minutter. pH ble
10 justert til 10 for å gi 5-brom-3-(4-fluorfenoksy)pikolinonitril (121 g, 413 mmol, 105 % utbytte) som et faststoff.

Trinn B: Til en løsning av pyridin-2-tiol (2,5 g, 23 mmol) i DMA (25 ml) avkjølt til 0 °C ble det tilsatt NaH (0,90 g, 23 mmol), og reaksjonen ble omrørt ved
15 omgivelsestemperatur i 20 min, etterfulgt av tilsetning av 5-brom-3-(4-fluorfenoksy)pikolinonitril (6,6 g, 23 mmol) og omrøring natten over ved omgivelsestemperatur. Reaksjonen ble helt i vann (250 ml), og det ble dannet et faststoff. Faststoffet ble samlet, vasket med vann og tørket in vacuo for å gi 3-(4-fluorfenoksy)-5-(pyridin-2-yltio)pikolinonitril (5 g, 16 mmol, 70 %).

20 Trinn C: 3. (APCI POS 458 M+H) ble syntetisert ifølge prosedyren i eksempel 1 ved å substituere 4. for 5-brom-3-(2-metylpyridin-3-yloksy)pikolinonitril i trinn E.

Eksempel 8

25 **(R)-1-(2-(5-brom-3-(4-fluorfenoksy)pyridin-2-ylamino)thiazol-4-yl)etan-1,2-diol**



5 Trinn A: En kolbe ble fylt med 5-brom-3-(4-fluorfenoksy)pikolinonitril (10 g, 34 mmol)) og svovelsyre (50 ml). Reaksjonen ble omrørt ved omgivelsestemperatur natten over. Vann (500 ml) ble forsiktig satt til og blandingen ble justert til pH 5,0 ved anvendelse av 50 % natriumhydroksid. Blandingen ble ekstrahert med diklormetan og etylacetat, tørket og konsentrert for å gi 5-brom-3-(4-fluorfenoksy)pikolinamid (10,6 g, 34 mmol, 100 % utbytte) som gult faststoff.

10 Trinn B: En kolbe ble fylt med 2M natriumhydroksid (115 ml, 230 mmol) og avkjølt til 0 °C. Brom (9,3 g, 58 mmol) ble satt til og blandingen omrørt i 15 minutter. 5-brom-3-(4-fluorfenoksy)pikolinamid (15,8 g, 51 mmol) i dioksan (200 ml) ble tilsatt og blandingen omrørt ved omgivelsestemperatur natten over. Det vandige sjiktet ble ekstrahert med etylacetat og CH₂Cl₂. De organiske sjiktene ble vasket med vann, saltløsning, tørket over MgSO₄, konsentrert og rensert ved kromatografi (25-50-75-100 % etylacetat i heksaner) for å gi 5-brom-3-(2-fluorfenoksy)pyridin-2-amin (12 g, 42 mmol, 82 % utbytte) som et gult faststoff.

20 Trinn C: Til en løsning av 5-brom-3-(2-fluorfenoksy)pyridin-2-aminet (17 g, 60 mmol, i THF (500 ml) ble det tilsatt benzoylisotiocyanat (9,8 g, 60 mmol), og reaksjonen ble omrørt ved omgivelsestemperatur natten over. Reaksjonen ble helt i heksaner (2 l), faststoffet ble samlet og tørket in vacuo for å gi N-(5-brom-3-(4-fluorfenoksy)pyridin-2-ylkarbamotiolyl)benzamid (25 g, 56 mmol, 93 % utbytte).

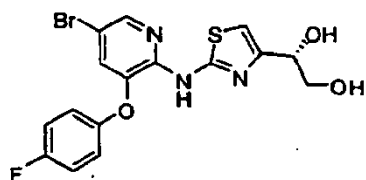
30 Trinn D: Til en løsning av N-(5-brom-3-(4-fluorfenoksy)pyridin-2-ylkarbamotiolyl)benzamid (25 g, 56 mmol) i etanol (150 ml) ble det tilsatt NaOH (2 M) (56 ml, 112 mmol), og reaksjonen ble omrørt over natten ved 80 °C. Blandingen ble helt i vann og slurryen filtrert. Det samlede faststoffet ble tørket in vacuo for å gi 1-(5-brom-3-(4-fluorfenoksy)pyridin-2-yl)tiourea (15,4 g, 45 mmol).

Trinn E: Til en løsning av (S)-metyl 2,2-dimetyl-1,3-dioksolan-4-karboksylat (1,3 g, 8,1 mmol) og kloriodometan (4,3 g, 24 mmol) i THF (50 ml) ved -78 °C ble det satt til en løsning av LDA (16,2 ml, 24 mmol) porsjonsvis i løpet av 10 minutter. Reaksjonen ble omrørt ved -78 °C i 10 minutter. Til denne blandingen ble det tilsatt en 10 % løsning av eddiksyre (50 ml) i THF ved -78 °C. Etter tilsetning ble slurrien oppvarmet til omgivelsestemperatur. Reaksjonen ble helt i EtOAc (200 ml) og det vandige sjiktet basifisert ved anvendelse av 1 N NaOH. De organiske sjiktene ble separert og vasket med saltløsning, tørket over MgSO₄ og konsentrert in vacuo. Materialet ble renset ved kromatografi ved anvendelse av DCM som eluent for å gi (S)-2-klor-1-(2,2-dimetyl-1,3-dioksolan-4-yl)etanon (0,60 g, 3,4 mmol, 42 % utbytte) som en olje.

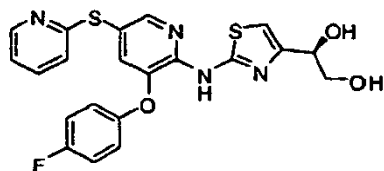
Trinn F: Til 1-(5-brom-3-(4-fluorfenoksy)pyridin-2-yl)tiourea (0,5 g, 1,5 mmol) i etanol (50 ml) ble det tilsatt (S)-2-klor-1-(2,2-dimetyl-1,3-dioksolan-4-yl)etanon (0,34 g, 1,9 mmol), og reaksjonen ble omrørt ved 80 °C i 1 t. Reaksjonen ble helt i vann (250 ml) og filtrert. Faststoffet ble triturerert med etylacetat og metanol. Faststoffet ble suspendert i etylacetat (500 ml) og vasket med 1 N NaOH (500 ml). De organiske sjiktene ble konsentrert og råmaterialet ble renset ved kromatografi ved anvendelse av 3 til 10 % MeOH/CH₂Cl₂ som eluent for å gi (R)-1-(2-(5-brom-3-(4-fluorfenoksy)pyridin-2-ylamino)thiazol-4-yl)etan-1,2-diol (0,043 g, 0,10 mmol, 7 %) (APCI POS 426, 428 M+H).

Eksempel 9

(S)-1-(2-(5-brom-3-(4-fluorfenoksy)pyridin-2-ylamino)thiazol-4-yl)etan-1,2-diol



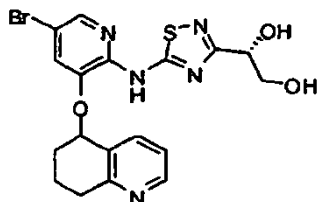
(S)-1-(2-(5-brom-3-(4-fluorfenoksy)pyridin-2-ylamino)thiazol-4-yl)etan-1,2-diol (APCI POS 426, 428 M+H) ble syntetisert ifølge prosedyren i eksempel 8 ved å substituere (R)-metyl 2,2-dimetyl-1,3-dioksolan-4-karboksylat for (S)-metyl 2,2-dimetyl-1,3-dioksolan-4-karboksylat i trinn E.

Eksempel 10**(R)-1-(2-(3-(4-fluorfenoksy)-5-(pyridin-2-yltio)pyridin-2-ylamino)thiazol-4-yl)etan-1,2-diol**

5

(R)-1-(2-(3-(4-fluorfenoksy)-5-(pyridin-2-yltio)pyridin-2-ylamino)thiazol-4-yl)etan-1,2-diol (APCI POS 457 M+H) ble syntetisert ifølge prosedyren i eksempel 8 ved å substituere 5. pyridin-2-amin for 5-brom-3-(2-fluorfenoksy)pyridin-2-amin i trinn C.

10

Eksempel 11**(1S)-1-(5-(5-brom-3-(5,6,7,8-tetrahydrokinolin-5-yloksy)pyridin-2-ylamino)-1,2,4-tiadiazol-3-yl)etan-1,2-diol**

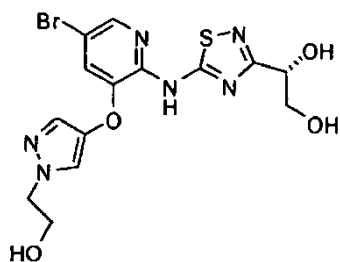
15

(1S)-1-(5-(5-brom-3-(5,6,7,8-tetrahydrokinolin-5-yloksy)pyridin-2-ylamino)-1,2,4-tiadiazol-3-yl)etan-1,2-diol ble syntetisert ifølge prosedyren i eksempel 1 ved å substituere 5,6,7,8-tetrahydrokinolin-5-ol for 2-metylpyridin-3-ol i trinn D. M+H (apci) = 464, 466.

Eksempel 12

20

(S)-1-(5-(5-brom-3-(1-(2-hydroksyetyl)-1H-pyrazol-4-yloksy)pyridin-2-ylamino)-1,2,4-tiadiazol-3-yl)etan-1,2-diol

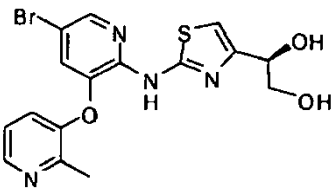
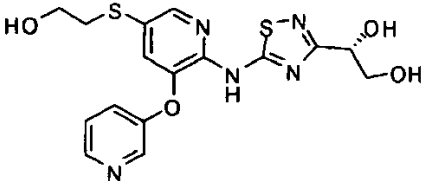
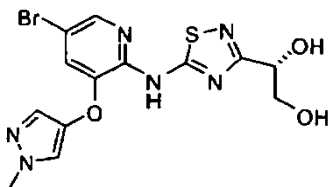
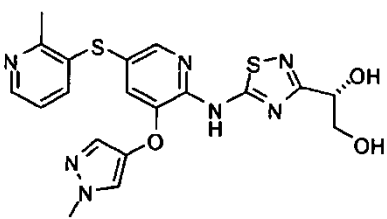
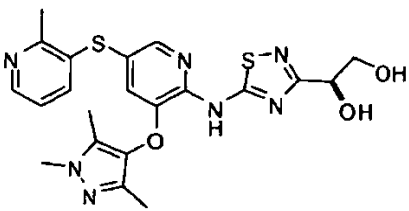


Trinn A: POCl₃ (12,9 ml, 141,2 mmol) ble satt til DMF (10,9 ml, 141,2 mmol) ved 0 °C. Reaksjonen ble umiddelbart oppvarmet til omgivelsestemperatur og omrørt i 30 minutter. ((2,2-dietoksyetoksy)metyl)benzen (10,6 g, 47,1 mmol) ble satt til som en løsning i 80 ml kloroform. Løsningen ble omrørt ved 75 °C i 3,5 timer. Løsningen ble avkjølt, helt over isvann og nøytralisert med Na₂CO₃. Resten ble ekstrahert med kloroform og det organiske sjiktet ble tørket med Na₂SO₄ og konsentrert. Resten ble løst på nytt i MeOH (450 ml). NaOMe (25 % i MeOH, 58 ml, 253 mmol) ble satt til fulgt av 2-hydrazinyletanol (10,6 g, 139 mmol). Reaksjonen omrørt natten over ved omgivelsestemperatur. Materialet ble konsentrert *in vacuo* fulgt av fortynning med mettet NH₄Cl løsning. Materialet ble ekstrahert med EtOAc, tørket (Mg₂SO₄) og konsentrert. Flashkromatografi ga 2-(4-(benzyloksy)-1H-pyrazol-1-yl)etanol (1,81 g, 13 % utbytte).

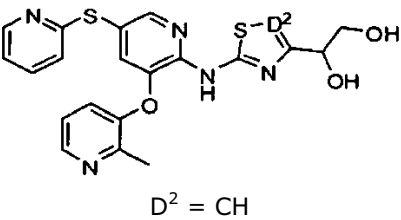
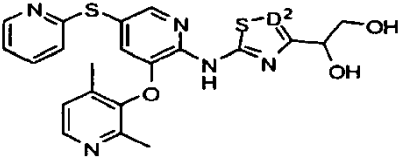
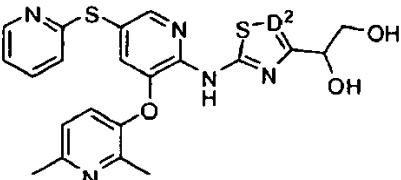
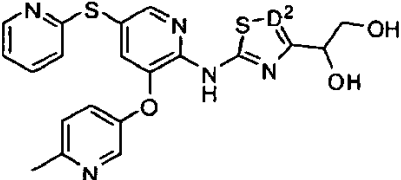
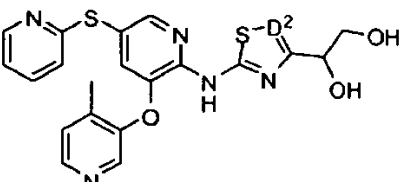
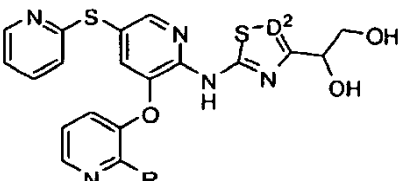
Trinn B: 2-(4-(benzyloksy)-1H-pyrazol-1-yl)etanol (1,81 g, 8,3 mmol) ble løst i THF (15 ml) under nitrogen. Pd/C (0,22 g, 0,21 mmol) ble satt til og løsningen ble plassert under vakuum og fylt med en hydrogenballong. Blandingen omrørt ved omgivelsestemperatur natten over under denne hydrogenatmosfæren. Løsningen ble filtrert gjennom GF/F/papir og konsentrert for å gi 1-(2-hydroksyetyl)-1H-pyrazol-4-ol (1,8 g, kvantitativ).

Trinn C: (S)-1-(5-(5-brom-3-(1-(2-hydroksyetyl)-1H-pyrazol-4-yloksy)pyridin-2-ylamino)-1,2,4-tiadiazol-3-yl)etan-1,2-diol (APCI POS 443, 445 M+H) ble syntetisert ifølge prosedyren i eksempel 1 ved å substituere 1-(2-hydroksyetyl)-1H-pyrazol-4-ol for 2-metyl pyridin-3-ol i Trinn D.

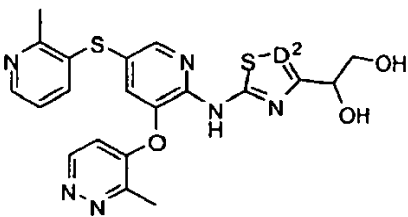
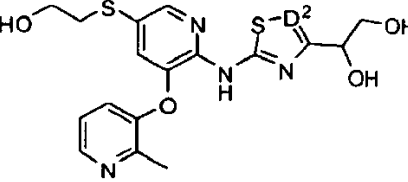
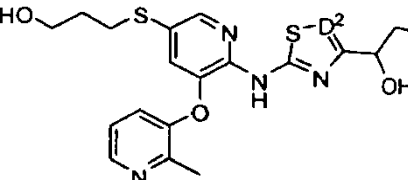
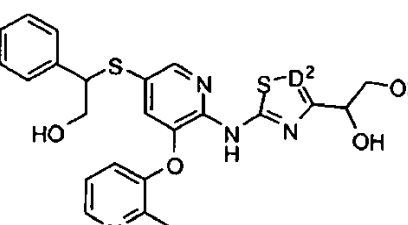
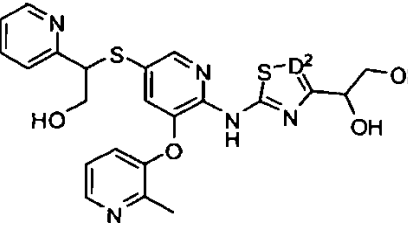
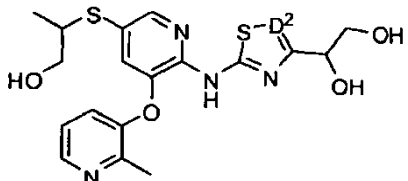
De følgende forbindelsene ble også fremstilt ifølge de ovenfor beskrevne fremgangsmåtene.

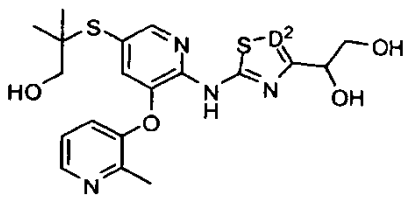
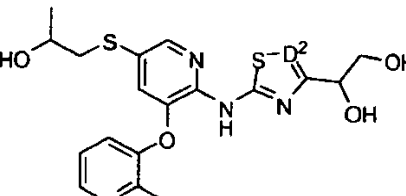
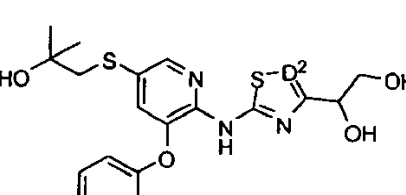
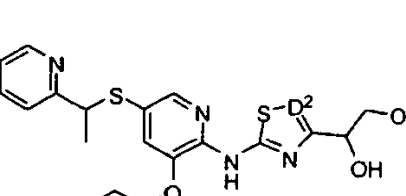
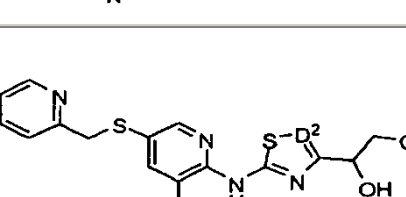
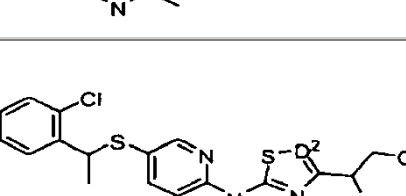
Eksempel	Struktur	Navn	M+H
13		(R)-1-(2-(5-brom-3-(2-metylpyridin-3-yloksy)pyridin-2-ylamino)tiazol-4-yl)etan-1,2-diol	424
14		(S)-1-(5-(5-(2-hydroksyetyltio)-3-(pyridin-3-yloksy)pyridin-2-ylamino)-1,2,4-tiadiazol-3-yl)etan-1,2-diol	408
15		(S)-1-(5-(5-brom-3-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yloksy)pyridin-2-ylamino)-1,2,4-tiadiazol-3-yl)etan-1,2-diol	413,415
16		(S)-1-(5-(3-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yloksy)-5-(2-metylpyridin-3-ylio)pyridin-2-ylamino)-1,2,4-tiadiazol-3-yl)etan-1,2-diol	458
17		(S)-1-(5-(5-(2-metylpyridin-3-ylio)-3-(1,3,5-trimetyl-1H-pyrazol-4-yloksy)pyridin-2-ylamino)-1,2,4-tiadiazol-3-yl)etan-1,2-diol	486

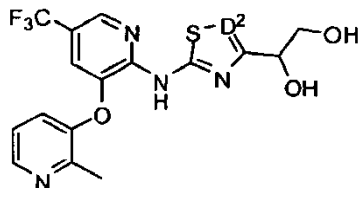
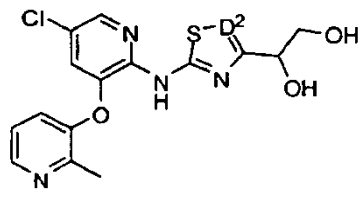
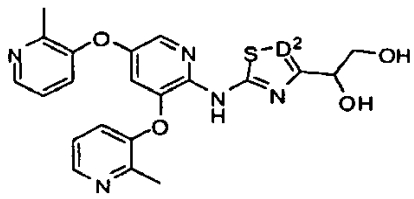
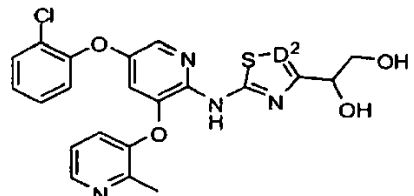
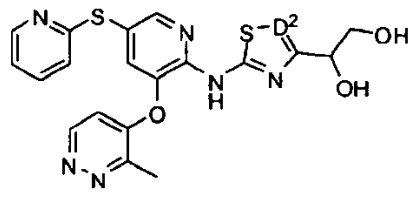
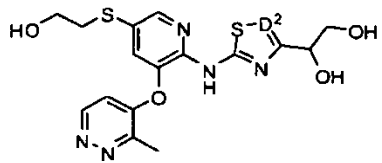
Den foreliggende oppfinnelsen behandler videre fremstilling av de følgende forbindelser med formel I.

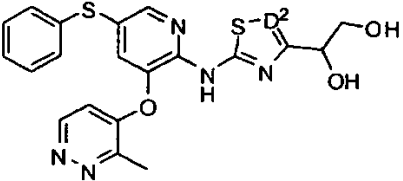
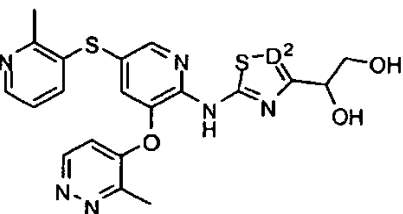
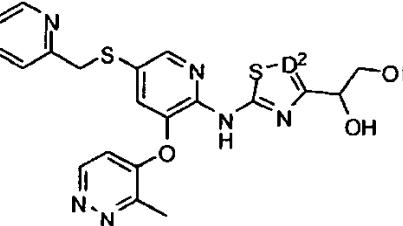
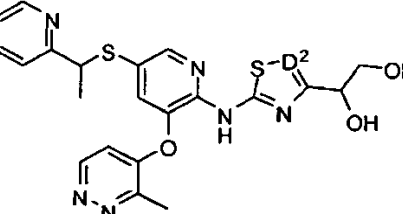
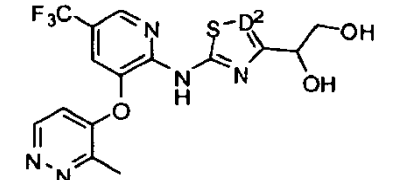
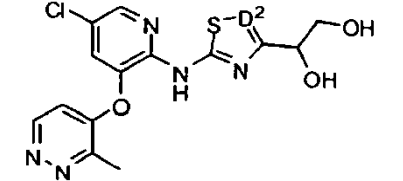
Eksempel	Struktur	
18		
18A	 $D^2 = \text{CH}$	$D^2 = \text{N}$
19		$D^2 = \text{CH}$
19A	 $D^2 = \text{CH}$	$D^2 = \text{N}$
20		$D^2 = \text{CH}$
20A	 $D^2 = \text{CH}$	$D^2 = \text{N}$
21		$D^2 = \text{CH}$
21A	 $D^2 = \text{CH}$	$D^2 = \text{N}$
22		$D^2 = \text{CH}$
22A	 $D^2 = \text{CH}$	$D^2 = \text{N}$
23		$D^2 = \text{CH}$ R = Et, iPr, CH_2OH , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ eller CF_3
23A	 $D^2 = \text{CH}$	$D^2 = \text{N}$ R = Et, iPr, CH_2OH , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ eller CF_3

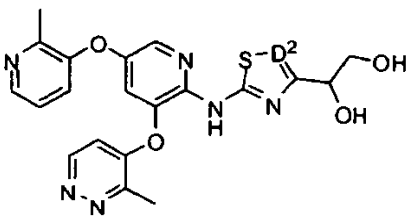
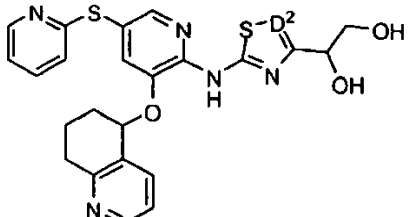
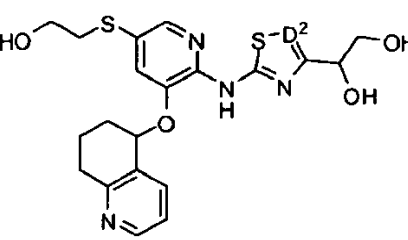
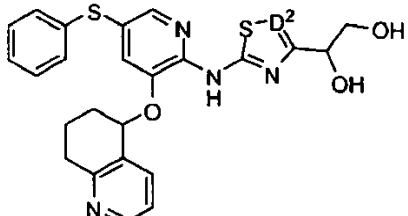
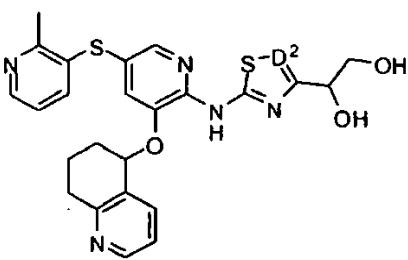
Eksempel	Struktur	
24		$D^2 = \text{CH}$
24A		$D^2 = \text{N}$
25		$D^2 = \text{CH}$
25A		$D^2 = \text{N}$
26		$D^2 = \text{CH}$
26A		$D^2 = \text{N}$
27		$D^2 = \text{CH}$
27A		$D^2 = \text{N}$
28		$D^2 = \text{CH}$
28A		$D^2 = \text{N}$
29		$D^2 = \text{CH}$
29A		$D^2 = \text{N}$

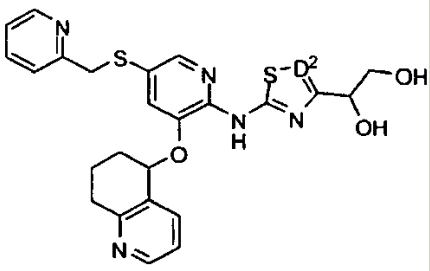
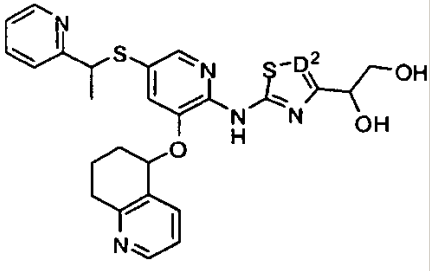
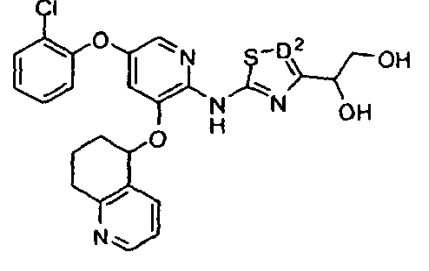
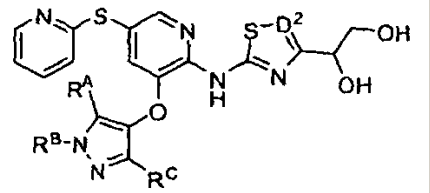
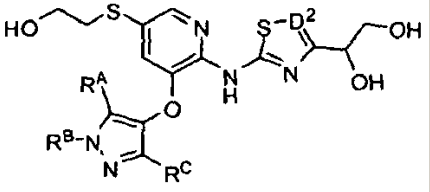
Eksempel	Struktur	
30		$D^2 = CH$
30A		$D^2 = N$
31		$D^2 = CH$
31A		$D^2 = N$
32		$D^2 = CH$
32A		$D^2 = N$
33		$D^2 = CH$
33A		$D^2 = N$
34		$D^2 = CH$
34A		$D^2 = N$
35		$D^2 = CH$
35A		$D^2 = N$

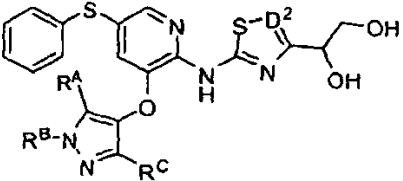
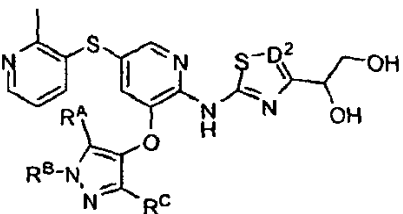
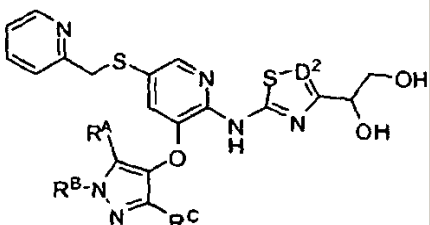
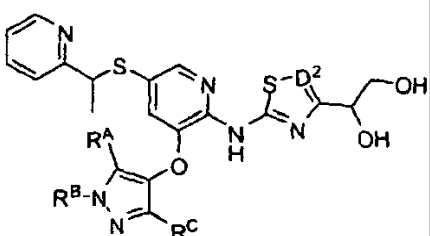
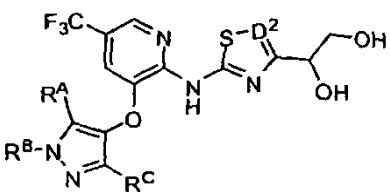
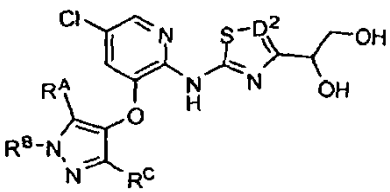
Eksempel	Struktur	
36		$D^2 = \text{CH}$
36A		$D^2 = \text{N}$
37		$D^2 = \text{CH}$
37A		$D^2 = \text{N}$
38		$D^2 = \text{CH}$
38A		$D^2 = \text{N}$
39		$D^2 = \text{CH}$
39A		$D^2 = \text{N}$
40		$D^2 = \text{CH}$
40A		$D^2 = \text{N}$
41		$D^2 = \text{CH}$
41A		$D^2 = \text{N}$

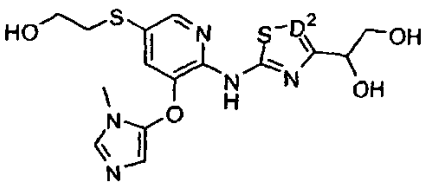
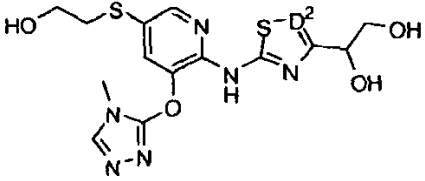
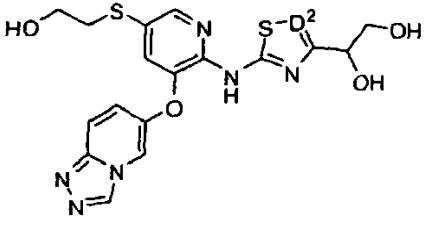
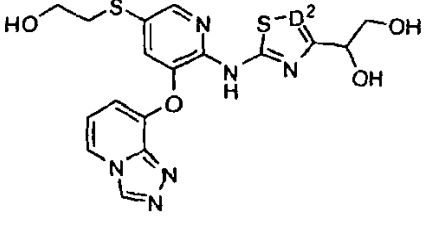
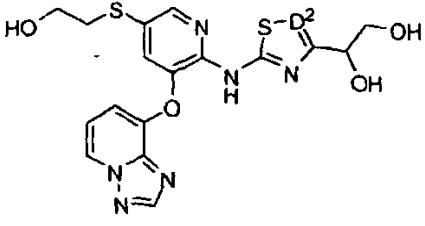
Eksempel	Struktur	
42		$D^2 = \text{CH}$
42A		$D^2 = \text{N}$
43		$D^2 = \text{CH}$
43A		$D^2 = \text{N}$
44		$D^2 = \text{CH}$
44A		$D^2 = \text{N}$
45		$D^2 = \text{CH}$
45A		$D^2 = \text{N}$
46		$D^2 = \text{CH}$
46A		$D^2 = \text{N}$
47		$D^2 = \text{CH}$
47A		$D^2 = \text{N}$

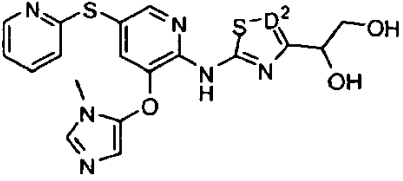
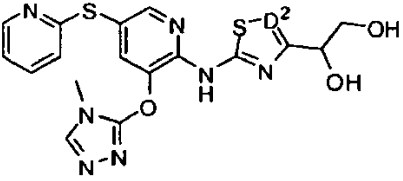
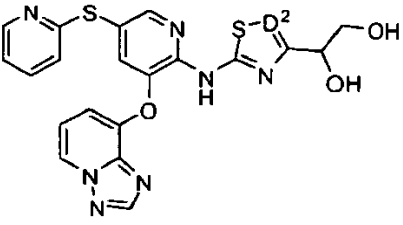
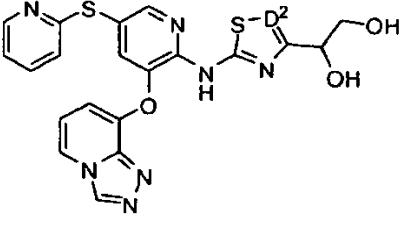
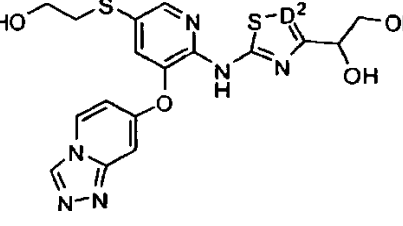
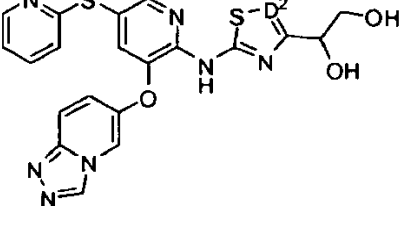
Eksempel	Struktur	
48		$D^2 = \text{CH}$
48A		$D^2 = \text{N}$
49		$D^2 = \text{CH}$
49A		$D^2 = \text{N}$
50		$D^2 = \text{CH}$
50A		$D^2 = \text{N}$
51		$D^2 = \text{CH}$
51A		$D^2 = \text{N}$
52		$D^2 = \text{CH}$
52A		$D^2 = \text{N}$
53		$D^2 = \text{CH}$
53A		$D^2 = \text{N}$

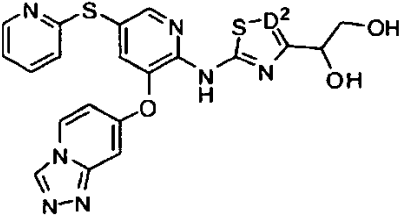
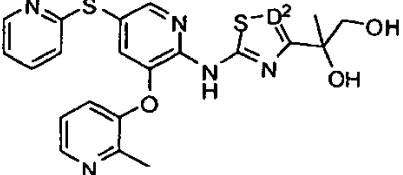
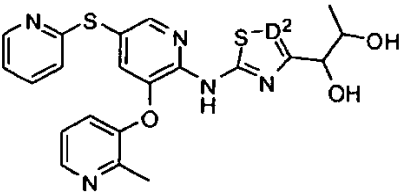
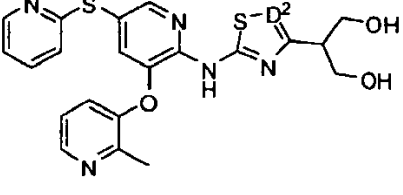
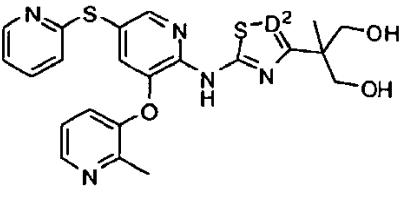
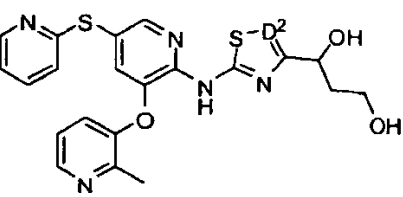
Eksempel	Struktur	
54		$D^2 = \text{CH}$
54A		$D^2 = \text{N}$
55		$D^2 = \text{CH}$
55A		$D^2 = \text{N}$
56		$D^2 = \text{CH}$
56A		$D^2 = \text{N}$
57		$D^2 = \text{CH}$
57A		$D^2 = \text{N}$
58		$D^2 = \text{CH}$
58A		$D^2 = \text{N}$

Eksempel	Struktur	
59		$D^2 = \text{CH}$
59A		$D^2 = \text{N}$
60		$D^2 = \text{CH}$
60A		$D^2 = \text{N}$
61		$D^2 = \text{CH}$
61A		$D^2 = \text{N}$
62		$D^2 = \text{CH } R^A, R^B, R^C \text{ er uavhengig H eller Me}$
62A		$D^2 = \text{N } R^A, R^B, R^C \text{ er uavhengig H eller Me}$
63		$D^2 = \text{CH } R^A, R^B, R^C \text{ er uavhengig H eller Me}$
63A		$D^2 = \text{N } R^A, R^B, R^C \text{ er uavhengig H eller Me}$

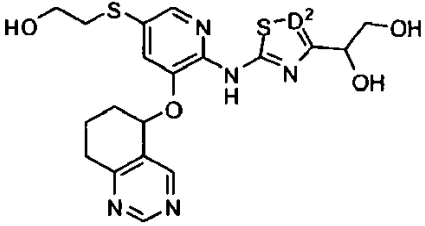
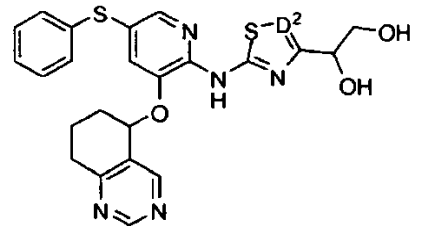
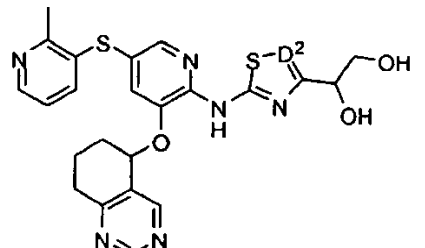
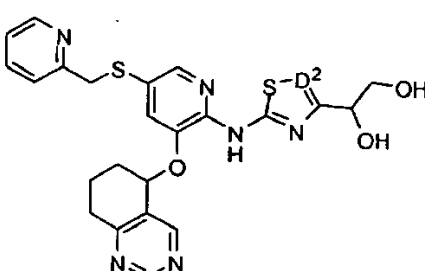
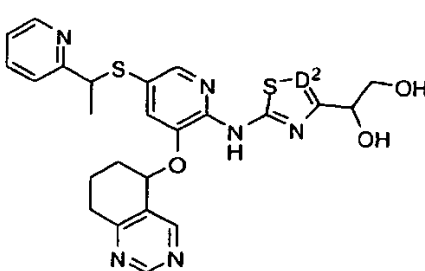
Eksempel	Struktur	
64		$D^2 = \text{CH } R^A, R^B, R^C \text{ er uavhengig H eller Me}$
64A		$D^2 = \text{N } R^A, R^B, R^C \text{ er uavhengig H eller Me}$
65		$D^2 = \text{CH } R^A, R^B, R^C \text{ er uavhengig H eller Me}$
65A		$D^2 = \text{N } R^A, R^B, R^C \text{ er uavhengig H eller Me}$
66		$D^2 = \text{CH } R^A, R^B, R^C \text{ er uavhengig H eller Me}$
66A		$D^2 = \text{N } R^A, R^B, R^C \text{ er uavhengig H eller Me}$
67		$D^2 = \text{CH } R^A, R^B, R^C \text{ er uavhengig H eller Me}$
67A		$D^2 = \text{N } R^A, R^B, R^C \text{ er uavhengig H eller Me}$
68		$D^2 = \text{CH } R^A, R^B, R^C \text{ er uavhengig H eller Me}$
68A		$D^2 = \text{N } R^A, R^B, R^C \text{ er uavhengig H eller Me}$
69		$D^2 = \text{CH } R^A, R^B, R^C \text{ er uavhengig H eller Me}$
69A		$D^2 = \text{N } R^A, R^B, R^C \text{ er uavhengig H eller Me}$

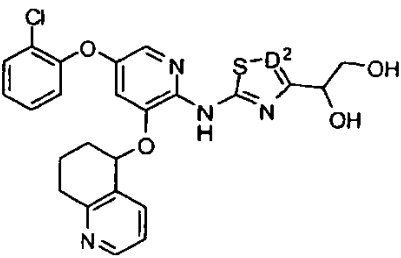
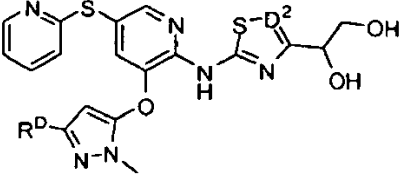
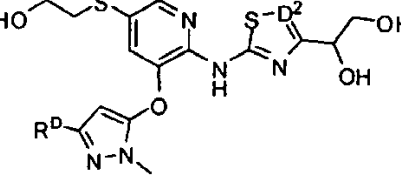
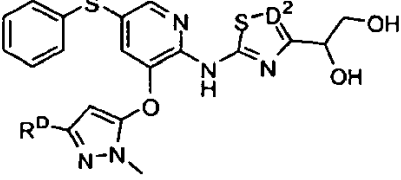
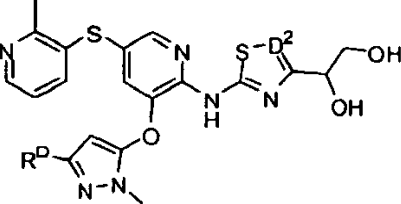
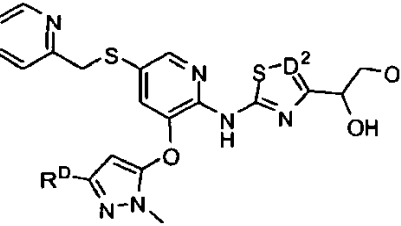
Eksempel	Struktur	
70		$D^2 = \text{CH}$
70A		$D^2 = \text{N}$
71		$D^2 = \text{CH}$
71A		$D^2 = \text{N}$
72		$D^2 = \text{CH}$
72A		$D^2 = \text{N}$
73		$D^2 = \text{CH}$
73A		$D^2 = \text{N}$
74		$D^2 = \text{CH}$
74A		$D^2 = \text{N}$

Eksempel	Struktur	
75		$D^2 = \text{CH}$
75A		$D^2 = \text{N}$
76		$D^2 = \text{CH}$
76A		$D^2 = \text{N}$
77		$D^2 = \text{CH}$
77A		$D^2 = \text{N}$
78		$D^2 = \text{CH}$
78A		$D^2 = \text{N}$
79		$D^2 = \text{CH}$
79A		$D^2 = \text{N}$
80		$D^2 = \text{CH}$
80A		$D^2 = \text{N}$

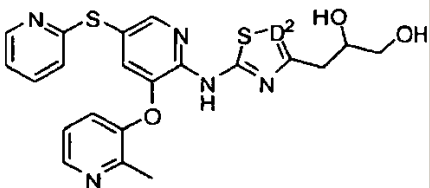
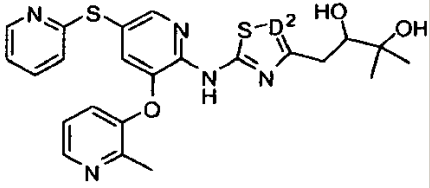
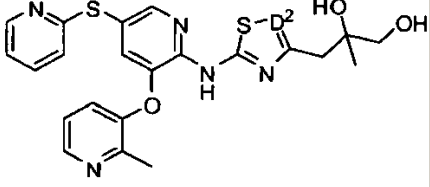
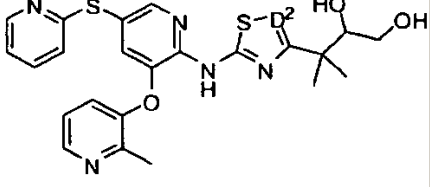
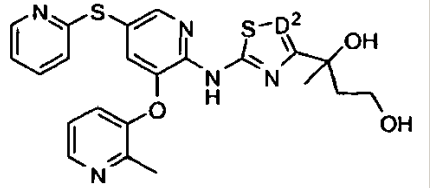
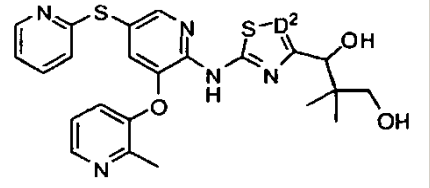
Eksempel	Struktur	
81		$D^2 = CH$
81A		$D^2 = N$
82		$D^2 = CH$
82A		$D^2 = N$
83		$D^2 = CH$
83A		$D^2 = N$
84		$D^2 = CH$
84A		$D^2 = N$
85		$D^2 = CH$
85A		$D^2 = N$
86		$D^2 = CH$
86A		$D^2 = N$

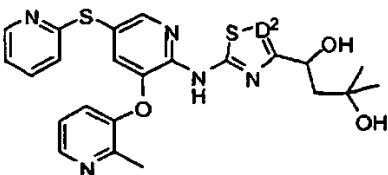
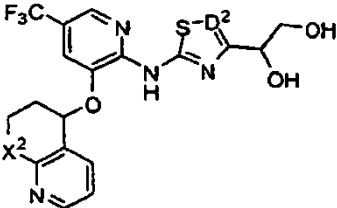
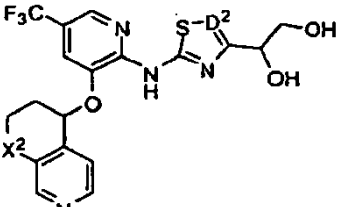
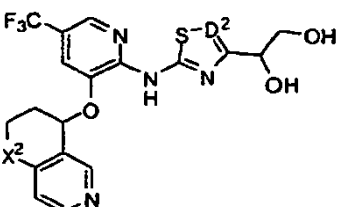
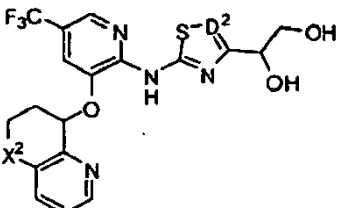
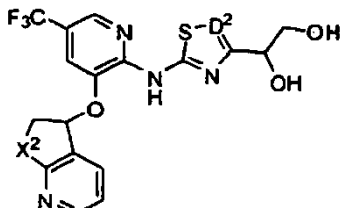
Eksempel	Struktur	
87		$D^2 = \text{CH}$
87A		$D^2 = \text{N}$
88		$D^2 = \text{CH}$ R = S-pyrid-2-yl, CF_3 , S-2-methylpyrid-3-yl
88A		$D^2 = \text{N}$ R = S-pyrid-2-yl, CF_3 , S-2-methylpyrid-3-yl
89		$D^2 = \text{CH}$ R = S-pyrid-2-yl, CF_3 , S-2-methylpyrid-3-yl
89A		D = N R = S-pyrid-2-yl, CF_3 , S-2-methylpyrid-3-yl
90		$D^2 = \text{CH}$ R = S-pyrid-2-yl, CF_3 , S-2-methylpyrid-3-yl
90A		$D^2 = \text{N}$ R = S-pyrid-2-yl, CF_3 , S-2-methylpyrid-3-yl
91		$D^2 = \text{CH}$ R = S-pyrid-2-yl, CF_3 , S-2-
91A		R = S-pyrid-2-yl, CF_3 , S-2-methylpyrid-3-yl
92		$D^2 = \text{CH}$
92A		$D^2 = \text{N}$

Eksempel	Struktur	
93		$D^2 = \text{CH}$
93A		$D^2 = \text{N}$
94		$D^2 = \text{CH}$
94A		$D^2 = \text{N}$
95		$D^2 = \text{CH}$
95A		$D^2 = \text{N}$
96		$D^2 = \text{CH}$
96A		$D^2 = \text{N}$
97		$D^2 = \text{CH}$
97A		$D^2 = \text{N}$

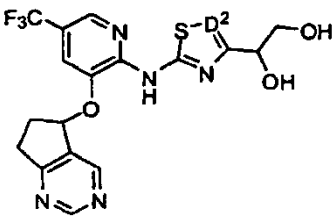
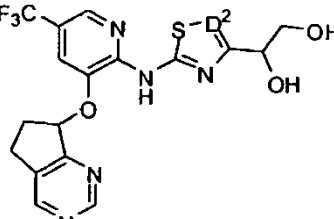
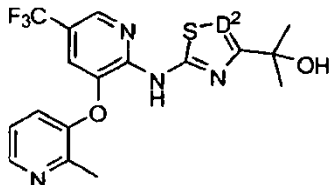
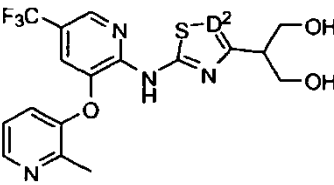
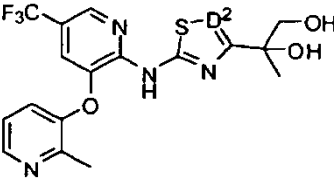
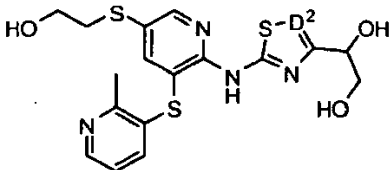
Eksempel	Struktur	
98		$D^2 = \text{CH}$
98A		$D^2 = \text{N}$
99		$D^2 = \text{CH } R^D = \text{H, Me eller } \text{CF}_3$
99A		$D^2 = \text{N } R^D = \text{H, Me eller } \text{CF}_3$
100		$D^2 = \text{CH } R^D \text{ er H, CF}_3 \text{ eller (1-6C-alkyl)}$
100A		$D^2 = \text{N } R^D \text{ er H, CF}_3 \text{ eller (1-6C-alkyl)}$
101		$D^2 = \text{CH } R^D \text{ er H, CF}_3 \text{ eller (1-6C-alkyl)}$
101A		$D^2 = \text{N } R^D \text{ er H, CF}_3 \text{ eller (1-6C-alkyl)}$
102		$D^2 = \text{CH } R^D \text{ er H, CF}_3 \text{ eller (1-6C-alkyl)}$
102A		$D^2 = \text{N } R^D \text{ er H, CF}_3 \text{ eller (1-6C-alkyl)}$
103		$D^2 = \text{CH } R^D \text{ er H, CF}_3 \text{ eller (1-6C-alkyl)}$
103A		$D^2 = \text{N } R^D \text{ er H, CF}_3 \text{ eller (1-6C-alkyl)}$

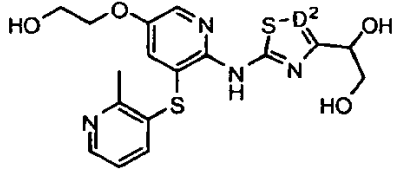
Eksempel	Struktur	
104		$D^2 = \text{CH R}^D \text{ er H, CF}_3 \text{ eller (1-6C-alkyl)}$
104A		$D^2 = \text{N R}^D \text{ er H, CF}_3 \text{ eller (1-6C-alkyl)}$
105		$D^2 = \text{CH R}^D \text{ er H, CF}_3 \text{ eller (1-6C-alkyl)}$
105A		$D^2 = \text{N R}^D \text{ er H, CF}_3 \text{ eller (1-6C-alkyl)}$
106		$D^2 = \text{CH}$
106A		$D^2 = \text{N}$
107		$D^2 = \text{CH}$
107A		$D^2 = \text{N}$
108		$D^2 = \text{CH}$
108A		$D^2 = \text{N}$
109		$D^2 = \text{CH}$
109A		$D^2 = \text{N}$

Eksempel	Struktur	
110		$D^2 = CH$
110A		$D^2 = N$
111		$D^2 = CH$
111A		$D^2 = N$
112		$D^2 = CH$
112A		$D^2 = N$
113		$D^2 = CH$
113A		$D^2 = N$
114		$D^2 = CH$
114A		$D^2 = N$
115		$D^2 = CH$
115A		$D^2 = N$

Eksempel	Struktur	
116		$D^2 = CH$
116A		$D^2 = N$
117		$D^2 = CH \quad x^{2*} = CH_2$
117A		$D^2 = CH_2 \quad x^{2*} = O$
117B		$D^2 = N \quad x^{2*} = CH_2$
117C		$D^2 = N \quad x^{2*} = O$
118		$D^2 = CH \quad x^{2*} = CH_2$
118A		$D^2 = CH_2 \quad x^{2*} = O$
118B		$D^2 = N \quad x^{2*} = CH_2$
118C		$D^2 = N \quad x^{2*} = O$
119		$D^2 = CH \quad x^{2*} = CH_2$
119A		$D^2 = CH_2 \quad x^{2*} = O$
119B		$D^2 = N \quad x^{2*} = CH_2$
119C		$D^2 = N \quad x^{2*} = O$
120		$D^2 = CH \quad x^{2*} = CH_2$
120A		$D^2 = CH_2 \quad x^{2*} = O$
120B		$D^2 = N \quad x^{2*} = CH_2$
120C		$D^2 = N \quad x^{2*} = O$
121		$D^2 = CH \quad x^{2*} = CH_2$
121A		$D^2 = CH_2 \quad x^{2*} = O$
121B		$D^2 = N \quad x^{2*} = CH_2$
121C		$D^2 = N \quad x^{2*} = O$

Eksempel	Struktur	
122		$D^2 = \text{CH } x^{2*} = \text{CH}_2$
122A		$D^2 = \text{CH}_2 \ x^{2*} = \text{O}$
122B		$D^2 = \text{N } x^{2*} = \text{CH}_2$
122C		$D^2 = \text{N } x^{2*} = \text{O}$
123		$D^2 = \text{CH } x^{2*} = \text{CH}_2$
123A		$D^2 = \text{CH}_2 \ x^{2*} = \text{O}$
123B		$D^2 = \text{N } x^{2*} = \text{CH}_2$
123C		$D^2 = \text{N } x^{2*} = \text{O}$
124		$D^2 = \text{CH } x^{2*} = \text{CH}_2$
124A		$D^2 = \text{CH}_2 \ x^{2*} = \text{O}$
124B		$D^2 = \text{N } x^{2*} = \text{CH}_2$
124C		$D^2 = \text{N } x^{2*} = \text{O}$
125		$D^2 = \text{CH}$
125A		$D^2 = \text{N}$
126		$D^2 = \text{CH}$
126A		$D^2 = \text{N}$

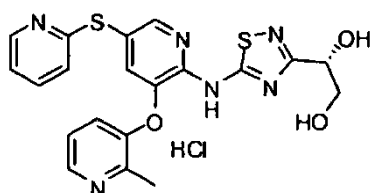
Eksempel	Struktur	
127		$D^2 = CH$
127A		$D^2 = N$
128		$D^2 = CH$
128A		$D^2 = N$
129		$D^2 = CH$
129A		$D^2 = N$
130		$D^2 = CH$
130A		$D^2 = N$
131		$D^2 = CH$
131A		$D^2 = N$
132		$D^2 = CH$
132A		$D^2 = N$

Eksempel	Struktur	
133		$D^2 = \text{CH}$
133A		$D^2 = \text{N}$

Eksempel 134

(S)-1-(5-(3-(2-metylpyridin-3-yloksy)-5-(pyridin-2-yltio)pyridin-2-ylamino)-1,2,4-tiadiazol-3-yl)etan-1,2-diolhydroklorid

5



Trinn A: Til 600 ml DMF i en 4-halset 3000 ml rundbunnet kolbe utstyrt med en overliggende omrøringsmekanisme under nitrogen ble det tilsatt 2-metylpyridin-3-ol (71,8 g, 658 mmol) og reaksjonen ble avkjølt til 2 °C. 60 % natriumhydrid (26,3 g, 658 mmol) ble satt til ved en slik hastighet at den interne temperaturen ikke overskred 10 °C over et tidsrom på 30 minutter. Reaksjonen ble omrørt under oppvarming til omgivelsestemperatur i 1 time. Til reaksjonen ble det tilsatt 5-brom-3-nitropikolinonitril (150 g, 658 mmol) i en løsning av 400 ml DMF i to porsjoner og reaksjonen holdt ved omgivelsestemperatur i 1,5 timer. Til reaksjonen ble det ved omgivelsestemperatur satt til pyridin-2-tiol (73,1 g, 658 mmol) porsjonsvis som et faststoff, og reaksjonen ble omrørt i 15 minutter for å oppløse materialet. Reaksjonen ble avkjølt til 3 °C og natriumhydrid (26,3 g, 658 mmol) ble på nytt satt til porsjonsvis slik at den interne temperaturen ikke oversteg 10 °C (35 minutter ytterligere tid). Reaksjonen ble fjernet fra isbadet og oppvarmet til omgivelsestemperatur under omrøring i 12 timer. Reaksjonen ble fortynnet med 4 volumer (8 l) saltløsning. Blandingen ble omrørt i 30 minutter, på hvilket punkt det ble dannet et faststoff. Faststoffet ble filtrert av og filtratet ekstrahert med MTBE (10 l totalt). MTBE-fasen ble konsentrert in vacuo.

Faststoffet ble kombinert med konsentrert materiale og løst i etylacetat (3 l). EtOAc ble vasket med saltløsning (4x1L), tørket over MgSO_4 , filtrert og konsentrert in vacuo. Faststoffet som ble dannet, ble malt til et pulver og tørket in vacuo i 4 timer. Materialet ble tatt opp i 30 ml MTBE/10 g produkt, og reaksjonen ble omrørt i 30 minutter. Faststoffet ble filtrert og tørket in vacuo (2 timer). Moderluten ble konsentrert og trituret med MTBE (samme fortynningsrate). Faststoffene ble kombinert og tørket i 3 timer in vacuo for å gi 3-(2-metylpyridin-3-yloksy)-5-(pyridin-2-yltio)pikolinonitril (181 g, 85 %)

Trinn B: Til konsentrert H_2SO_4 (90 ml) avkjølt i et isbad ble det porsjonsvis satt til 3-(2-metylpyridin-3-yloksy)-5-(pyridin-2-yltio)pikolinonitril (43 g, 130 mmol) slik at den interne temperaturen ikke overskred 50°C , men ikke gikk under 25°C . Etter fullstendig tilsetning ble blandingen omrørt i isbadet inntil reaksjonen begynte å avkjøles, på hvilket punkt reaksjonen ble fjernet fra isbadet og blandingen ble oppvarmet til 50°C . Reaksjonen ble avkjølt til omgivelsestemperatur og langsomt satt til isvann i løpet av 3 minutter (ca. 1400 ml 30 % is i vann). Blandingen ble ytterligere avkjølt i et isbad til 5°C og nøytralisert til $\text{pH} \sim 10$ med 4M NaOH (ca. 800 ml) mens den interne temperaturen ble holdt under 20°C , på hvilket punkt det ble dannet et faststoff. Blandingen ble omrørt i 20 minutter. Blandingen ble filtrert og vasket med MTBE (5 x 150 ml), heksaner (5 x 100 ml) og tørket under vakuum for å gi 3-(2-metylpyridin-3-yloksy)-5-(pyridin-2-yltio)pikolinamid (43 g, 96 %).

Trinn C: Til en 3-halset 2 l rundbunnet kolbe ble det satt til 2M vandig natriumhydroksid (343 ml, 686 mmol) og løsningen ble avkjølt i et isbad. Brom (12 ml, 257 mmol) ble satt til og blandingen ble omrørt i 30 minutter mens isbadet ble fjernet. 3-(2-metylpyridin-3-yloksy)-5-(pyridin-2-yltio)pikolinamid (58 g, 171 mmol) ble satt til som en slurry i ca. 600 ml dioksan i 1 porsjon. Etter 30 minutter ble konsentrert HCl satt til i 1 ml-porsjoner til en $\text{pH} \sim 1$. Reaksjonen ble omrørt i 15 minutter og 4N NaOH ble satt til løsningen til $\text{pH} \sim 10$. Den vandige blandingen ble ekstrahert med EtOAc (3 x 750 ml), vasket med vann (2 x 250 ml) og saltløsning (300 ml), tørket over MgSO_4 , filtrert og konsentrert. Materialet ble tørket in vacuo at 50°C , på hvilket punkt det ble dannet et rødt, faststoff. Faststoffet ble trituret med CH_2Cl_2 (ca. 40 ml CH_2Cl_2 til 5 g materiale), og faststoffet filtrert. Faststoffet ble vasket med CH_2Cl_2 og tørket under vakuum ved 50°C . Filtratet ble konsentrert in vacuo og materialet renses over silikagel

(3 % MeOH/CH₂Cl₂) for å gi et rødt faststoff. De to utbyttene ble kombinert for å gi 3-(2-metylpyridin-3-yloksy)-5-(pyridin-2-yltio)pyridin-2-amin (24 g, 45 %).

5 Trinn D: Til 1000 ml DI vann ble det satt til hydroksylaminhydroklorid (51,0 g, 734 mmol) og blandingen ble omrørt i 5 minutter. Natriumkarbonat (38,1 g, 360 mmol) ble satt til i 3 store porsjoner, og reaksjonen ble omrørt i 15 minutter. THF (700 ml) ble tilsatt reaksjonen og (R)-1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-2-karbaldehyd (125 g, 734 mmol) ble satt til i 1 porsjon i 800 ml THF. Reaksjonen ble omrørt i 4 timer og helt i en 4 l separasjonstrakt, og sjiktene ble separert. 10 Det vandige sjiktet ble ekstrahert to ganger med MTBE (ca. 3000 ml total). De kombinerte organiske sjiktene ble vasket med vann (700 ml) og saltløsning (300 ml), tørket over MgSO₄ og konsentrert in vacuo for å gi (S)-1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-2-karbaldehydoksim (135 g, 99 %) som en klar viskøs olje.

15

Trinn E: Til en 4-halset 2 l rundbunnet kolbe ble det satt til (S)-1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-2-karbaldehydoksim (135,1 g, 729,4 mmol) og 750 ml DMF. Reaksjonen ble plassert i et vannbad og 1-klorpyrrolidin-2,5-dion (97,40 g, 729,4 mmol) ble satt til porsjonsvis i løpet av 2 minutter. Reaksjonen ble omrørt i vannbadet i 3 timer, deretter fortynnet med 2 l MTBE og vasket med 1 l vann. 20 Vannet ble ekstrahert med 500 ml MTBE. De kombinerte organiske sjiktene ble vasket med vann (5 X 800 ml) og saltløsning (300 ml), tørket over MgSO₄ og konsentrert in vacuo for å gi ytterligere (R)-N-hydroksy-1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-2-karbimidoylchlorid (158 g, 98 %) som en grønn viskøs olje. 25

Trinn F: I en 4-halset 5 l kolbe ble det satt til (R)-N-hydroksy-1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-2-karbimidoylchlorid (158 g, 719 mmol) i 2,5 l THF. Materialet ble avkjølt til 3 °C og metansulfonylchlorid (56,1 ml, 719 mmol) tilsatt i 30 10 ml porsjoner i løpet av 10 minutter. N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (126 ml, 719 mmol) ble satt til gjennom en ekstra trakt i løpet av 12 minutter. Reaksjonen ble omrørt i isbadet i 30 minutter og deretter ved omgivelsestemperatur i 1 time. Reaksjonen ble filtrert og faststoffene vasket med MTBE (ca. 3 l). Filtratet ble konsentrert og resten ble renset over silikagel 35 (7:1 til 3:1 heksaner/EtOAc) for å gi en olje som langsomt størknet under vakuum. Faststoffene ble malt ved anvendelse av en morter og støter, vasket

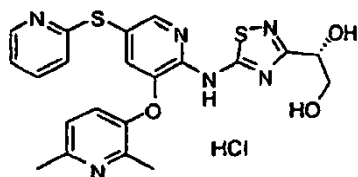
med heksaner (ca. 1000ml) og tørket for å gi (R)-N-(metylsulfony)oksy)-1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-2-karbimidoylklorid (158 g, 531 mmol, 73,8 % utbytte) som et hvitt faststoff.

5 Trinn G: Til 700 ml acetonitril ble det satt til natriumisotiocyanat (12,5 g, 155 mmol), pyridin (25,2 ml, 309 mmol) og (R)-N-(metylsulfonyloksyl)-4-dioksaspiro[4.5]dekan-2-karbimidoylklorid (38,4 g, 129 mmol) og reaksjonen oppvarmet til 60 °C i 15 minutter (hvitt faststoff ble dannet). Til blandingen ble det satt til 3-(2-metylpyridin-3-yloksy)-5-(pyridin-2-yltio)pyridin-2-amin (32 g, 103 mmol) som et faststoff, og reaksjonen ble omrørt i 14 timer ved 60 °C. Reaksjonen ble avkjølt og konsentrert in vacuo. Resten ble fordelt mellom EtOAc og 1 N NaOH. Den vandige blandingen (basisk, ca. 700 ML) ble ekstrahert to ganger med EtOAc (3000 ml totalt volum). De kombinerte organiske sjiktene ble vasket med 1 N NaOH (300 ml) og saltløsning (300 ml), tørket over MgSO₄ og konsentrert in vacuo. Resten ble renset ved kromatografi på ca. 1 kg silikagel ved anvendelse av 1:1 EtOAc/CH₂Cl₂ med 1 % MeOH som eluent for å gi (S)-N-(3-(2-metylpyridin-3-yloksy)-5-(pyridin-2-yltio)pyridin-2-yl)-3-(1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-2-yl)-1,2,4-tiadiazol-5-amin (38,7 g, 72,4 mmol, 70,2 % utbytte).

20 Trinn H: I 1 l absolutt etanol ble det satt til (S)-N-(3-(2-metylpyridin-3-yloksy)-5-(pyridin-2-yltio)pyridin-2-yl)-3-(1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-2-yl)-1,2,4-tiadiazol-amin (41 g, 76,7 mmol), og reaksjonen ble oppvarmet til 80 °C. 41 ml vandig HCl (11,6 ml konsentrert HCl fortynnet i vann) ble satt til. Etter 2 timer ble det resulterende faste materialet varmfiltrert, vasket med etanol (200 ml) og tørket in vacuo for å gi ubearbeidet produkt som et faststoff som inneholdt ca. 2 % utgangsmateriale. Faststoffene ble suspendert i EtOH (1 l) og oppvarmet til 80 °C fulgt av 41 ml vandig HCl (11,6 ml konsentrert HCl fortynnet i vann). Etter 3,5 timer ble det resulterende faste materialet varmfiltrert, vasket med etanol (200 ml) og tørket in vacuo og for å gi (S)-1-(5-(3-(2-metylpyridin-3-yloksy)-5-(pyridin-2-yltio)pyridin-2-ylamino)-1,2,4-tiadiazol-3-yl)etan-1,2-diolhydroklorid (35 g, 85 %). Massespekter (apci) m/z = 455,2 (M+H-HCl).

Eksempel 135

(S)-1-(5-(3-(2,6-dimetylpyridin-3-yloksy)-5-(pyridin-2-yltio)pyridin-2-ylamino)-1,2,4-tiadiazol-3-yl)etan-1,2-diolhydroklorid



Trinn A: Til en 0 °C løsning av 2,6-dimetylpyridin-3-ol (10g, 81,2 mmol) i DMF (50ml) ble det tilsatt natriumhydrid (60 % dispersjon i olje, 3,4 g, 85 mmol). Etter 15 minutter ble 5-brom-3-nitropikolinonitril (18,5 g, 81 mmol) satt til og blandingen ble tillatt å oppvarmes langsomt til omgivelsestemperatur. Reaksjonsblandingen ble langsomt satt til 500 ml hurtig omrørt vann. Det ble dannet et rødt, faststoff, og deretter dannet materialet en gummi. Gummien ble ekstrahert i etylacetat og det organiske vasket med saltløsning, tørket over MgSO₄ og konsentrert in vacuo for å gi 5-brom-3-(2,6-dimetylpyridin-3-yloksy)pikolinonitril (25 g, 82 mmol, 101 % utbytte).

Trinn B: Til 5-brom-3-(2,6-dimetylpyridin-3-yloksy)pikolinonitril (25 g, 82 mmol) ble det satt til konsentrert svovelsyre (25 ml) og blandingen ble omrørt ved omgivelsestemperatur natten over. Blandingen ble helt over is (500 ml) og den vandige blandingen nøytralisert ved anvendelse av 50 % NaOH. Det ble dannet et faststoff ved pH 7. Faststoffet ble samlet og tørket in vacuo for å gi 3-(2,6-dimetylpyridin-3-yloksy)-5- 6. (24,2 g. 92 %).

Trinn C: Til en 0 °C løsning av NaOH (150 ml, 2M) ble det satt til brom (14,4 g, 90 mmol), etterfulgt av 3-(2,6-dimetylpyridin-3-yloksy)-5- 6. (24 g, 75 mmol) løst i dioksaner (300 ml). Reaksjonen ble omrørt ved omgivelsestemperatur i 1 time og deretter ved 80 °C i 1 time. Reaksjonen ble avkjølt til omgivelsestemperatur og surgjort til pH 1 med konsentrert HCl. Blandingen ble omrørt ved omgivelsestemperatur i 1 time og basifisert til pH 10 ved anvendelse av 2M NaOH. Det vandige sjiktet ble ekstrahert i etylacetat. De kombinerte organiske sjiktene ble vasket med saltløsning, tørket over MgSO₄ og konsentrert in vacuo for å gi 5-brom-3-(2,6-dimetylpyridin-3-yloksy)pyridin-2-amin (20,5g, 92 %).

Trinn D: En 250 ml kolbe ble fylt med 5-brom-3-(2,6-dimetylpyridin-3-yloksy)pyridin-2-amin (5,00 g, 17,66 mmol) og THF (100 ml) og rensset med nitrogen. Løsningen ble avkjølt til -78 °C, metyllitium (1,6 M i heksaner, 12,7 ml,

20,4 mmol) ble satt til, og reaksjonen ble omrørt i 5 minutter. Butyllitium (2,5 M i heksaner, 8,1 ml, 20,4 mmol) ble satt til, og reaksjonen ble omrørt i 10 minutter at -78 °C (det ble dannet faststoffer). 2-(2-(pyridin-3-yl)disulfanyl)pyridin (4,49 g, 20,4 mmol) ble satt til, og reaksjonen ble oppvarmet til omgivelsestemperatur og omrørt i 18 timer. Reaksjonen ble helt i vandig NH₄Cl, ekstrahert med EtOAc, vasket med saltløsning, tørket over MgSO₄ og konsentrert in vacuo. Resten ble renset over silikagel (5 % MeOH i CH₂Cl₂) for å gi 3-(2,6-dimetylpyridin-3-yloksy)-5-(pyridin-2-yltio)pyridin-2-amin (3,5 g, 63 %).

Trinn E: I 1000 ml DI vann ble det satt til hydroksylaminhydroklorid (51,0 g, 734 mmol), og reaksjonen ble omrørt i 5 minutter. Natriumkarbonat (38,1 g, 360 mmol) ble satt til i 3 store porsjoner, og reaksjonen ble omrørt i 15 minutter. THF (700 ml) ble tilsatt reaksjonen og (R)-1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-2-karbaldehyd (125 g, 734 mmol) ble satt til i 1 porsjon i 800 ml THF. Reaksjonen ble omrørt i 4 timer og helt i en 4 l separasjonstrakt, og sjiktene ble separert. Det vandige sjiktet ble ekstrahert to ganger med MTBE (ca. 3000 ml total). De kombinerte organiske sjiktene ble vasket med vann (700 ml) og saltløsning (300 ml), tørket over MgSO₄ og konsentrert in vacuo for å gi (S)-1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-2-karbaldehydoksime (135 g, 99 %) som en klar viskøs olje.

Trinn F: Til en 4-halset 2 l rundbunnet kolbe ble det satt til (S)-1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-2-karbaldehydoksime (135,1 g, 729,4 mmol), og blandingen ble løst i 750 ml DMF. Reaksjonen ble plassert i et vannbad og 1-klorpyrrolidin-2,5-dion (97,40 g, 729,4 mmol) ble satt til porsjonsvis i løpet av 2 minutter. Reaksjonen ble omrørt i vannbadet i 3 timer, deretter fortynnet med 2 l MTBE og vasket med 1 l vann. Vannet ble ekstrahert med 500 ml MTBE. De kombinerte organiske sjiktene ble vasket med vann (5 x 800 ml) og saltløsning (300 ml), tørket over MgSO₄ og konsentrert in vacuo for å gi ytterligere (R)-N-hydroksy-1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-2-karbimidoylchlorid (158g, 98 %) som en grønn viskøs olje.

Trinn G: I en 4-halset 5 l kolbe ble det satt til (R)-N-hydroksy-1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-2-karbimidoylchlorid (158 g, 719 mmol) i 2,5 l THF. Materialet ble avkjølt til 3 °C og metansulfonylchlorid (56,1 ml, 719 mmol) tilsatt i

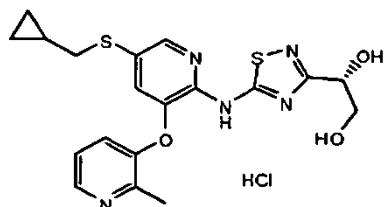
10 ml porsjoner i løpet av 10 minutter. Deretter ble N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (126 ml, 719 mmol) satt til gjennom en ekstra trakt i løpet av 12 minutter. Reaksjonen ble omrørt i isbadet i 30 minutter og deretter ved omgivelsestemperatur i 1 time. Reaksjonen ble filtrert og faststoffene vasket med MTBE (ca. 3 l). Filtratet ble konsentrert og resten ble renset over silikagel (7:1 til 3:1 Heks/EtOAc) for å gi en olje som langsomt størknet under vakuum. Faststoffene ble malt ved anvendelse av en morter og støter, vasket med heksaner (ca. 1000 ml) og tørket for å gi (R)-N-(metylsulfonyloksy)-1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-2-karbimidoylchlorid (158 g, 531 mmol, 73,8 % utbytte) som et hvitt faststoff.

Trinn H: Til en løsning av natriumisotiocyanat (0,24 g, 3,0 mmol) i acetonitril (30 ml) ble det tilsatt pyridin (0,51 g, 6,5 mmol) fulgt av (R)-N-(metylsulfonyloksy)-1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-2-karbimidoylchlorid (0,77 g, 2,6 mmol), og reaksjonen ble omrørt ved 60 °C i 20 minutter, etterfulgt av tilsetning av 3-(2,6-dimetylpyridin-3-yloksy)-5-(pyridin-2-yltio)pyridin-2-amin (0,70 g, 2,2 mmol), og reaksjonen ble omrørt natten over ved 60 °C. Reaksjonen ble konsentrert in vacuo og resten fordelt mellom EtOAc og 2 M NaOH. De kombinerte organiske sjiktene ble vasket med saltløsning, tørket over MgSO₄ og konsentrert in vacuo. Materialet ble renset over silikagel (30 % EtOAc i CH₂Cl₂) for å gi (S)-N-(3-(2,6-dimetylpyridin-3-yloksy)-5-(pyridin-2-yltio)pyridin-2-yl)-3-(1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-2-yl)-1,2,4-tiadiazol-5-amin (0,50 g, 0,91 mmol, 42 % utbytte).

Trinn I: Til en løsning av (S)-N-(3-(2,6-dimetylpyridin-3-yloksy)-5-(pyridin-2-yltio)pyridin-2-yl)-3-(1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-2-yl)-1,2,4-tiadiazol-5-amin (0,70 g, 1,3 mmol) i etanol (20 ml) ble det tilsatt konsentrert HCl (2,4 ml), og reaksjonen ble oppvarmet til 80 °C i 2 timer. Reaksjonen ble konsentrert og materialet triturerert med EtOH. Faststoffet ble ytterligere renset ved omvendt fase-HPLC for å gi rent produkt. Produktet ble tatt opp i etanol og, HCl (2M i eter) ble satt til. Blandingen ble omrørt i 2 timer og konsentrert in vacuo og tørket in vacuo for å gi produktet som HCl-saltet (73,2 mg, 12 %). Massespekter (apci) m/z = 469,2 (M+H-HCl).

Eksempel 136

(S)-1-(5-(5-(syklopropylmetyltio)-3-(2-metylpyridin-3-yloksy)pyridin-2-ylamino)-1,2,4-tiadiazol-3-yl)etan-1,2-diolhydroklorid



- 5 Trinn A: Til en løsning av 2-metylpyridin-3-ol (11,8 g, 108 mmol) i DMF ved 0 °C ble det satt til natriumhydrid (60 % dispersjon i olje, 4,32 g, 108 mmol) i små porsjoner, og reaksjonen ble oppvarmet til omgivelsestemperatur. Til denne blandingen ble det tilsatt 5-brom-3-nitropikolinonitril (24,6 g, 108 mmol), og reaksjonen ble omrørt natten over ved omgivelsestemperatur. Reaksjonen ble
- 10 helt i vann (1000 ml) og det vandige sjiktet ekstrahert med EtOAc. De kombinerte organiske sjiktene ble vasket med vann (3x) og saltløsning, tørket over MgSO₄ og konsentrert in vacuo for å gi 5-brom-3-(2-metylpyridin-3-yloksy)pikolinonitril (15 g, 48 %).
- 15 Trinn B: Til 5-brom-3-(2-metylpyridin-3-yloksy)pikolinonitril (15 g, 52 mmol) ble det satt til konsentrert H₂SO₄ (30 ml) og slurryen ble satt til omrøring natten over, på hvilket punkt materialet ble helt løst. Reaksjonen ble helt i 0 °C vann i små porsjoner. Mens temperaturen ble holdt under 20 °C ble det vandige sjiktet gjort basisk ved tilsetningen av NaOH-pellets, til en pH på ~5, på hvilket punkt
- 20 det ble dannet et faststoff. Faststoffet ble filtrert og det gjenværende vandige sjiktet ble ekstrahert med EtOAc. De organiske sjiktene, kombinert med faststoffet, ble vasket med saltløsning, tørket over MgSO₄ og konsentrert in vacuo for å gi 5-brom-3-(2-metylpyridin-3-yloksy)pikolinamid (11 g, 69 %).
- 25 Trinn C: Til en løsning av NaOH (2M, 90 ml, 182 mmol) ved 0 °C ble det satt til brom (8,71 g, 54 mmol), og reaksjonen ble omrørt ved 0 °C i 30 minutter. Til denne blandingen ble det tilsatt 5-brom-3-(2-metylpyridin-3-yloksy)pikolinamid (11,2 g, 36,3 mmol) i dioksaner (100 ml), og reaksjonen ble omrørt ved omgivelsestemperatur i 1 time fulgt av oppvarming til 80 °C i 1 time.
- 30 Reaksjonen ble avkjølt til omgivelsestemperatur og surgjort til pH 1 ved anvendelse av konsentrert HCl. Reaksjonen ble gjort basisk og et faststoff skilt

ut. Faststoffet ble filtrert og tørket in vacuo for å gi 5-brom-3-(2-metylpyridin-3-yloksy)pyridin-2-amin (4,1 g, 41 %).

5 Trinn D: I 1000 ml DI vann ble satt til hydroksylaminhydroklorid (51,0 g, 734 mmol), og reaksjonen ble omrørt i 5 minutter. Natriumkarbonat (38,1 g, 360 mmol) ble satt til i 3 store porsjoner, og reaksjonen ble omrørt i 15 minutter. THF (700 ml) ble satt til reaksjonen, og (R)-1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-2-karbaldehyd (125 g, 734 mmol) i 800 ml THF ble satt til i 1 porsjon. Reaksjonen ble omrørt i 4 timer, deretter helt i en 4 l separasjonstrakt. Sjøktene ble separert
10 og det vandige sjiktet ble ekstrahert to ganger med MTBE (ca. 3000 ml total). De kombinerte organiske sjiktene ble vasket med vann (700 ml) og saltløsning (300 ml), tørket over MgSO₄ og konsentrert in vacuo for å gi (S)-1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-2-karbaldehydoksim (135 g, 99 %) som en klar viskøs olje.

15

Trinn E: Til en 4-halset 2 l rundbunnet kolbe ble det satt til (S)-1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-2-karbaldehydoksim (135,1 g, 729,4 mmol) løst i 750 ml DMF. Reaksjonen ble plassert i et vannbad og 1-klorpyrrolidin-2,5-dion (97,40 g, 729,4 mmol) ble satt til porsjonsvis over 2 minutter. Reaksjonen ble omrørt i
20 vannbadet i 3 timer. Reaksjonen ble fortynnet med 2 l MTBE og vasket med 1 l vann. Vannet ble ekstrahert med 500 ml MTBE. De kombinerte organiske sjiktene ble vasket med vann (5 x 800 ml) og saltløsning (300 ml), tørket over MgSO₄ og konsentrert in vacuo for å gi ytterligere (R)-N-hydroksy-1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-2-karbimidoylchlorid (158g, 98 %) som en grønn viskøs
25 olje.

Trinn F: I en 4-halset 5 l kolbe ble det satt til (R)-N-hydroksy-1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-2-karbimidoylchlorid (158 g, 719 mmol) i 2,5 l THF. Materialet ble avkjølt til 3 °C og metansulfonylchlorid (56,1 ml, 719 mmol) tilsatt i
30 10 ml porsjoner i løpet av 10 minutter. Deretter ble N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (126 ml, 719 mmol) satt til gjennom en ekstra trakt i løpet av 12 minutter. Reaksjonen ble omrørt i isbadet i 30 minutter og deretter ved omgivelsestemperatur i 1 time. Reaksjonen ble filtrert og faststoffene vasket med MTBE (ca. 3 l). Filtratet ble konsentrert og resten ble rensset over silikagel
35 (3 kg silika, 7:1 til 3:1 Heks/EtOAc) for å gi en olje som langsomt størknet under vakuum. Faststoffene ble malt ved anvendelse av en morter og støter og vasket

med heksaner (ca. 1000 ml) og tørket for å gi (R)-N-(metylsulfonyloksy)-1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-2-karbimidoylchlorid (158 g, 531 mmol, 73,8 % utbytte) som et hvitt faststoff.

5 Trinn G: I 100 ml acetonitril ble det satt til natriumtioisocyanat (1,5 g, 20 mmol), pyridin (3,5 g, 44 mmol), etterfulgt av (R)-N-(metylsulfonyloksy)-1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-2-karbimidoylchlorid (5,2g, 18 mmol), og reaksjonen ble oppvarmet til 60 °C i 30 minutter. 5-brom-3-(2-metylpyridin-3-yloksy)pyridin-2-amin (4,1 g, 15 mmol) ble satt til, og reaksjonen ble oppvarmet natten over ved
10 60 °C. Reaksjonen ble konsentrert til en fjerdedel av volumet og resten fordelt mellom EtOAc og vann som var gjort basisk med 1N NaOH. Det organiske sjiktet ble separert og det vandige sjiktet ekstrahert med EtOAc. De kombinerte organiske sjiktene ble vasket med saltløsning, tørket over MgSO₄ og konsentrert in vacuo. Materialet ble rensset på silikagel (25 % EtOAc i CH₂Cl₂) for å gi (S)-N-
15 (5-brom-3-(2-metylpyridin-3-yloksy)pyridin-2-yl)-3-(1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-2-yl)-1,2,4-tiadiazol-5-amin (5,4 g, 73 %).

Trinn H: Til en løsning av (S)-N-(5-brom-3-(2-metylpyridin-3-yloksy)pyridin-2-yl)-3-(1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-2-yl)-1,2,4-tiadiazol-5-amin (3,1g, 6,14 mmol)
20 i dioksaner (30 ml) kontinuerlig rensset med nitrogen ble det satt til xantfos (0,177 g, 0,303 mmol), Pd₂dba₃ (0,14 g, 0,153 mmol), metyl-3-merkaptopropanoat (0,73 g, 6,14 mmol) og N,N-diisopropyletylamin (1,17 ml, 6,45 mmol) og reaksjonen oppvarmet natten over ved 80 °C. Reaksjonen ble konsentrert in vacuo og resten rensset over silikagel (5 % MeOH/CH₂Cl₂) for å gi
25 (S)-metyl-3-(6-(3-(1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-2-yl)-1,2,4-tiadiazol-5-ylamino)-5-(2-metylpyridin-3-yloksy)pyridin-3-yltio)propanoat (2,3 g, 68 %).

Trinn I: Til en løsning av (S)-metyl-3-(6-(3-(1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-2-yl)-1,2,4-tiadiazol-5-ylamino)-5-(2-metylpyridin-3-yloksy)pyridin-3-yltio)propanoat
30 (0,428 g, 0,787 mmol) i THF (20 ml) ble det tilsatt kalium-2-metylpropan-2-olat (1M i THF, 2,36 ml, 2,36 mmol), og reaksjonen ble omrørt ved omgivelsestemperatur i 5 minutter. (Brommetyl)syklopropan (0,106 g, 0,787 mmol) ble satt til, fulgt av DMF (5 ml), og reaksjonen ble omrørt i 1 time ved omgivelsestemperatur. Reaksjonen ble helt i EtOAc (500 ml) og det organiske
35 sjiktet ble vasket med en 1:1 løsning av vann, 1N NaOH (100 ml total) og saltløsning, tørket over MgSO₄ og konsentrert in vacuo. Resten ble rensset over

silikagel (40 % EtOAc/CH₂Cl₂) for å gi (S)-N-(5-(syklopropylmetyltio)-3-(2-metylpyridin-3-yloksy)pyridin-2-yl)-3-(1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-2-yl)-1,2,4-tiadiazol-5-amin (0,30 g, 0,586 mmol, 74,5 % utbytte).

- 5 Trinn J: Til en løsning av (S)-N-(5-(syklopropylmetyltio)-3-(2-metylpyridin-3-yloksy)pyridin-2-yl)-3-(1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-2-yl)-1,2,4-tiadiazol-5-amin (0,30 g, 0,586 mmol) i etanol (20 ml) ble det tilsatt 1 M HCl (0,87 ml) og reaksjonen oppvarmet til 80 °C i 2 timer. Reaksjonen ble avkjølt og konsentrert in vacuo og faststoffet triturert med etanol. Faststoffet ble tørket in vacuo for å
- 10 gi (S)-1-(5-(5-(syklopropylmetyltio)-3-(2-metylpyridin-3-yloksy)pyridin-2-ylamino)-1,2,4-tiadiazol-3-yl)etan-1,2-diol (0,146 g, 0,338 mmol, 57,7 % utbytte) som mono-HCl-saltet. Massespekter (apci) m/z = 432,0 (M+H-HCl).

Eksempel 137

- 15 **(S)-1-(5-(3-(2-etylpyridin-3-yloksy)-5-(pyridin-2-yltio)pyridin-2-ylamino)-1,2,3,4-tiadiazol-3-yl)etan-1,2-diol**

- Trinn A: 2-brompyridin-3-yloksy (10 g, 46 mmol) ble løst i THF (80 ml) og trietylamin (32 ml, 231 mmol), etynyltrimetylsilan (19,5 ml, 139 mmol) og CuI (0,44 g, 2,3 mmol) ble satt til. Blandingen ble avgasset med argon i 15 minutter, deretter ble PdCl₂(PPh₃)₂ (1,6 g, 2,3 mmol) satt til og blandingen ble omrørt
- 20 under argon ved omgivelsestemperatur i 18 timer. Reaksjonen ble konsentrert in vacuo, løst i 25 % EtOAc i heksaner, filtrert og renses over silikagel (25 % etylacetat/heksaner) for å gi 2-((trimetylsilyl)etynyl)pyridin-3-yloksy (9,7 g, 41 mmol).

- 25 Trinn B: Til en løsning av 2-((trimetylsilyl)etynyl)pyridin-3-yloksy (9,5 g, 41 mmol) i THF (200 ml) ble det tilsatt vann (25 ml). Reaksjonen ble avkjølt til 0 °C og TBAF (1M, 45 ml, 45 mmol) ble satt til. Blandingen ble oppvarmet til omgivelsestemperatur og omrørt i 1 time. Vann (100 ml) ble tilsatt og volumet ble redusert til det halve. Produktet ble ekstrahert i eter (3 x 100 ml), vasket
- 30 med saltløsning og tørket over MgSO₄. Løsningen ble konsentrert in vacuo for å gi 2-etylpyridin-3-yloksy (5,5 g, 34 mmol) som en lys brun olje.

Trinn C: Til en løsning av 2-etylpyridin-3-yloksy (5,0 g, 31 mmol) i etanol (50 ml) ble det tilsatt PtO₂ (0,50 g, 2,2 mmol). Blandingen ble avgasset med

nitrogen og plassert under en tolags ballong med hydrogen. Reaksjonen ble omrørt ved omgivelsestemperatur i 30 minutter, deretter filtrert og konsentrert in vacuo for å gi 2-etylpyridin-3-ylacetat (5,1 g, 31 mmol) som ble anvendt i det neste trinnet uten ytterligere rensing.

5 Trinn D: Til en løsning av 2-etylpyridin-3-ylacetat (5,1 g, 31 mmol) i etanol (50 ml) ble det tilsatt 3M LiOH (50 ml, 150 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved omgivelsestemperatur i 30 minutter. Blandingen ble konsentrert til tørrhet og renses over silikagel (10 % MeOH i CH₂Cl₂) for å gi 2-etylpyridin-3-ol (2,5 g, 20 mmol).

10

Trinn E: Til en løsning av 2-etylpyridin-3-ol (2,5 g, 20,3 mmol) i DMF (20 ml) ved 0 °C ble det satt til natriumhydrid (0,512 g, 21,3 mmol). Etter 15 minutter ble 5-brom-3-nitropikolinonitril (4,63 g, 20,3 mmol) satt til og blandingen ble tillatt å oppvarmes langsomt til omgivelsestemperatur og omrørt i 2 timer. 15 Pridin-2-tiol (0,804 g, 7,23 mmol) ble satt til, fulgt av natriumhydrid (0,182 g, 7,60 mmol), og blandingen ble omrørt ved omgivelsestemperatur natten over. Vann (200 ml) ble tilsatt og blandingen ble ekstrahert med dietyleter (3 x 100 ml), vasket med saltløsning, tørket over MgSO₄, filtrert og konsentrert in vacuo. Resten ble renses over silikagel (25 til 75 % EtOAc i heksaner) for å gi 3-(2-etylpyridin-3-yloksy)-5-(pyridin-2-yltio)pikolinonitril (1,4 g, 4,19 mmol). 20

Trinn F: 3-(2-etylpyridin-3-yloksy)-5-(pyridin-2-yltio)pikolinonitril (1,4 g, 4,19 mmol) ble omrørt i konsentrert svovelsyre (10 ml) natten over ved omgivelsestemperatur. Is (100 g) ble satt til og løsningen ble nøytralisert ved 25 anvendelse av 4M NaOH. Is ble satt til som nødvendig for å holde temperaturen under 20 °C. Produktet ble ekstrahert i etylacetat, vasket med saltløsning, tørket over MgSO₄, filtrert og konsentrert for å gi 3-(2-etylpyridin-3-yloksy)-5-(pyridin-2-yltio)pikolinamid (1,5g, 4,2 mmol).

30 Trinn G: A 1 M løsning av NaOH (10,6 ml, 21,2 mmol) ble avkjølt til 0 °C og brom (0,38 ml, 7,4 mmol) ble satt til. Denne blandingen ble omrørt ved omgivelsestemperatur i 30 minutter. Dioksan (15 ml) ble tilsatt fulgt av 3-(2-etylpyridin-3-yloksy)-5-(pyridin-2-yltio)pikolinamid (1,50 g, 4,25 mmol). Blandingen ble omrørt ved omgivelsestemperatur i 30 minutter. Konsentrert HCl 35 ble satt til inntil løsningen fikk pH 1, og blandingen ble omrørt i 5 minutter. Reaksjonen ble gjort basisk med 1M NaOH, og produktet ble ekstrahert i

etylacetat (3 x 100 ml). De kombinerte organiske sjiktene ble vasket med saltløsning og tørket over MgSO_4 . Løsningen ble konsentrert og rensset over silikagel (50 til 100 % EtOAc i heksaner) for å gi 3-(2-etylpyridin-3-yloksy)-5-(pyridin-2-yltio)pyridin-2-amin (0,620 g, 1,91 mmol).

5

Trinn H: I 1000 ml DI vann ble satt til hydroksylaminhydroklorid (51,0 g, 734 mmol), og reaksjonen ble omrørt i 5 minutter. Natriumkarbonat (38,1 g, 360 mmol) ble satt til i 3 store porsjoner, og reaksjonen ble omrørt i 15 minutter. THF (700 ml) ble tilsatt reaksjonen og (R)-1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-2-karbaldehyd (125 g, 734 mmol) ble satt til i 1 porsjon i 800 ml THF. Reaksjonen ble omrørt i 4 timer, deretter helt i en 4 l separasjonstrakt og sjiktene separert. Det vandige sjiktet ble ekstrahert to ganger med MTBE (ca. 3000 ml total). De kombinerte organiske sjiktene ble vasket med vann (700 ml) og saltløsning (300 ml), tørket over MgSO_4 og konsentrert in vacuo for å gi (S)-1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-2-karbaldehydoksimer (135 g, 99 %) som en klar viskøs olje.

10

15

Trinn I: Til en 4-halset 2 l rundbunnet kolbe ble det satt til (S)-1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-2-karbaldehydoksimer (135,1 g, 729,4 mmol) og 750 ml DMF. Reaksjonen ble plassert i et vannbad og 1-klorpyrrolidin-2,5-dion (97,40 g, 729,4 mmol) ble satt til porsjonsvis i løpet av 2 minutter. Reaksjonen ble omrørt i vannbadet i 3 timer. Reaksjonen ble fortynnet med 2 l MTBE og vasket med 1 l vann. Vannet ble ekstrahert med 500 ml MTBE og de kombinerte organiske sjiktene ble vasket med vann (5 x 800 ml) og saltløsning (300 ml), tørket over MgSO_4 og konsentrert in vacuo for å gi ytterligere (R)-N-hydroksy-1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-2-karbimidoylchlorid (158 g, 98 %) som en grønn viskøs olje.

20

25

Trinn J: Til en 4-halset 5 l kolbe ble det satt til (R)-N-hydroksy-1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-2-karbimidoylchlorid (158 g, 719 mmol) i 2,5 l THF. Materialet ble avkjølt til 3 °C og metansulfonylchlorid (56,1 ml, 719 mmol) tilsatt i 10 ml porsjoner i løpet av 10 minutter. Deretter ble N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (126 ml, 719 mmol) satt til gjennom en ekstra trakt i løpet av 12 minutter. Reaksjonen ble omrørt i isbadet i 30 minutter og deretter ved omgivelsestemperatur i 1 time. Reaksjonen ble filtrert og faststoffene vasket med MTBE (ca. 3 l). Filtratet ble konsentrert og resten ble rensset ved

30

35

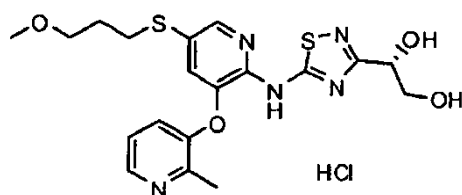
kromatografi (3 kg silika, 7:1 til 3:1 Heks/EtOAc) for å gi en olje som langsomt størknet under vakuum. Faststoffene ble malt ved anvendelse av en morter og støter, vasket med heksaner (ca. 1000 ml) og tørket for å gi (R)-N-(metylsulfonyloksy)-1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-2-karbimidoylchlorid (158 g, 531 mmol, 73,8 % utbytte) som et hvitt faststoff.

Trinn K: (R)-N-(metylsulfonyloksy)-1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-2-karbimidoylchlorid (0,854 g, 2,87 mmol), pyridin (0,618 ml, 7,64 mmol) og natriumtiocyanat (0,310 g, 3,82 mmol) ble løst i acetonitril (10 ml). Løsningen ble oppvarmet til 60 °C i 30 minutter. 3-(2-etylpyridin-3-yloksy)-5-(pyridin-2-yltio)pyridin-2-amin (0,620 g, 1,91 mmol) ble satt til, og reaksjonen ble oppvarmet ved 60 °C natten over. Løsningen ble stanset med mettet vandig NaHCO₃ løsning, ekstrahert med EtOAc (3 x 100 ml), vasket med saltløsning, tørket over MgSO₄ og konsentrert. Materialet ble renset over silikagel (25 til 100 % etylacetat i heksaner) for å gi (S)-N-(3-(2-etylpyridin-3-yloksy)-5-(pyridin-2-yltio)pyridin-2-yl)-3-(1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-2-yl)-1,2,4-tiadiazol-5-amin (0,600 g, 1,09 mmol).

Trinn L: (S)-N-(3-(2-etylpyridin-3-yloksy)-5-(pyridin-2-yltio)pyridin-2-yl)-3-(1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-2-yl)-1,2,4-tiadiazol-5-amin (0,600 g, 1,09 mmol) ble løst i etanol (25 ml) og vann (600 mg) og konsentrert HCl (600 mg) ble satt til. Blandingen ble oppvarmet til tilbakebøyd i 2 timer, konsentrert in vacuo, løst og konsentrert med EtOH (2 x 50 ml). Materialet ble tritureert fra acetonitril for å gi (S)-1-(5-(3-(2-etylpyridin-3-yloksy)-5-(pyridin-2-yltio)pyridin-2-ylamino)-1,2,4-tiadiazol-3-yl)etan-1,2-diol (0,420 g, 0,90 mmol, 82 %) som et faststoff. Massespekter (apci) m/z = 469,1 (M+H-HCl).

Eksempel 138

(S)-1-(5-(5-(3-metoksypropyltio)-3-(2-metylpyridin-3-yloksy)pyridin-2-ylamino)-1,2,4-tiadiazol-3-yl)etan-1,2-diolhydroklorid



Trinn A: Til en løsning av 2-metylpyridin-3-ol (11,8 g, 108 mmol) i DMF ved 0 °C ble det satt til natriumhydrid (60 % dispersjon i olje, 4,32 g, 108 mmol) i små porsjoner og reaksjonen oppvarmet til omgivelsestemperatur. Til denne blandingen ble det tilsatt 5-brom-3-nitropikolinonitril (24,6 g, 108 mmol), og reaksjonen ble omrørt natten over ved omgivelsestemperatur. Reaksjonen ble helt i vann (1000 ml) og det vandige sjiktet ekstrahert med EtOAc. De kombinerte organiske sjiktene ble vasket med vann og saltløsning, tørket over MgSO₄ og konsentrert in vacuo for å gi 5-brom-3-(2-metylpyridin-3-yloksy)pikolinonitril (15 g, 48 %).

Trinn B: Til 5-brom-3-(2-metylpyridin-3-yloksy)pikolinonitril (15 g, 52 mmol) ble det satt til konsentrert H₂SO₄ (30 ml) og slurryen ble omrørt natten over, på hvilket punkt materialet ble helt løst. Reaksjonen ble helt i 0 °C vann i små porsjoner. Mens temperaturen ble holdt under 20 °C ble det vandige sjiktet gjort basisk til ca. en pH på 5 ved tilsetningen av NaOH-pellets, på hvilket punkt det ble dannet et faststoff. Faststoffet ble filtrert og det gjenværende vandige sjiktet ble ekstrahert med EtOAc. De organiske sjiktene, kombinert med faststoffet, ble vasket med saltløsning, tørket over MgSO₄ og konsentrert in vacuo for å gi 5-brom-3-(2-metylpyridin-3-yloksy)pikolinamid (11 g, 69 %).

Trinn C: Til en løsning av NaOH (2M, 90 ml, 182 mmol) ved 0 °C ble det satt til brom (8,71 g, 54 mmol), og reaksjonen ble omrørt ved 0 °C i 30 minutter. Til denne blandingen ble det tilsatt 5-brom-3-(2-metylpyridin-3-yloksy)pikolinamid (11,2 g, 36,3 mmol) i dioksaner (100 ml), og reaksjonen ble omrørt ved omgivelsestemperatur i 1 time fulgt av oppvarming til 80 °C i 1 time. Reaksjonen ble avkjølt til omgivelsestemperatur og surgjort til pH 1 ved anvendelse av konsentrert HCl. Reaksjonen ble gjort basisk og et faststoff skilt ut. Faststoffet ble filtrert og tørket in vacuo for å gi produktet 5-brom-3-(2-metylpyridin-3-yloksy)pyridin-2-amin (4,1 g, 41 %).

Trinn D: I 1000 ml DI vann ble det satt til hydroksylaminhydroklorid (51,0 g, 734 mmol), og reaksjonen ble omrørt i 5 minutter. Natriumkarbonat (38,1 g, 360 mmol) ble satt til i 3 store porsjoner, og reaksjonen ble omrørt i 15 minutter. THF (700 ml) ble tilsatt reaksjonen og (R)-1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-2-karbaldehyd (125 g, 734 mmol) ble satt til i 1 porsjon i 800 ml THF. Reaksjonen ble omrørt i 4 timer og helt i en 4 l separasjonstrakt, og sjiktene ble

separert. Det vandige sjiktet ble ekstrahert to ganger med MTBE (ca. 3000 ml total). De kombinerte organiske sjiktene ble vasket med vann (700 ml) og saltløsning (300 ml), tørket over MgSO_4 og konsentrert in vacuo for å gi (S)-1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-2-karbaldehydoksim (135 g, 99 %) som en klar viskøs olje.

Trinn E: Til en 4-halset 2 l rundbunnet kolbe ble det satt til (S)-1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-2-karbaldehydoksim (135,1 g, 729,4 mmol) løst i 750 ml DMF. Reaksjonen ble plassert i et vannbad og 1-klorpyrrolidin-2,5-dion (97,40 g, 729,4 mmol) ble satt til porsjonsvis i løpet av 2 minutter. Reaksjonen ble omrørt i vannbadet i 3 timer, deretter fortynnet med 2 l MTBE og vasket med 1 l vann. Vannet ble ekstrahert med 500 ml MTBE. De kombinerte organiske sjiktene ble vasket med vann (5 x 800 ml) og saltløsning (300 ml), tørket over MgSO_4 og konsentrert in vacuo for å gi ytterligere (R)-N-hydroksy-1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-2-karbimidoylchlorid (158g, 98 %) som en grønn viskøs olje.

Trinn F: I en 4-halset 5 l kolbe ble det satt til (R)-N-hydroksy-1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-2-karbimidoylchlorid (158 g, 719 mmol) i 2,5 l THF. Materialet ble avkjølt til 3 °C og metansulfonylchlorid (56,1 ml, 719 mmol) tilsatt i 10 ml porsjoner i løpet av 10 minutter. Deretter ble N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (126 ml, 719 mmol) satt til gjennom en ekstra trakt i løpet av 12 minutter. Reaksjonen ble omrørt i isbadet i 30 minutter og deretter ved omgivelsestemperatur i 1 time. Reaksjonen ble filtrert og faststoffene vasket med MTBE (ca. 3 l). Filtratet ble konsentrert og resten ble rensset over silikagel (3 kg silika, 7:1 til 3:1 heksan/EtOAc) for å gi en olje som langsomt størknet under vakuum. Faststoffene ble malt ved anvendelse av en morter og støter, vasket med heksaner (ca. 1000ml) og tørket for å gi (R)-N-(metylsulfonyloksy)-1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-2-karbimidoylchlorid (158 g, 531 mmol, 73,8 % utbytte) som et hvitt faststoff.

Trinn G: I 100 ml acetonitril ble det satt til natriumtioisocyanat (1,5 g, 20 mmol), pyridin (3,5 g, 44 mmol), etterfulgt av (R)-N-(metylsulfonyloksy)-1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-2-karbimidoylchlorid (5,2 g, 18 mmol), og reaksjonen ble oppvarmet til 60 °C i 30 minutter. 5-brom-3-(2-metylpyridin-3-yloksy)pyridin-2-amin (4,1g, 15 mmol) ble satt til, og reaksjonen ble oppvarmet natten over ved

60 °C. Reaksjonen ble konsentrert til ca. kvart volum, resten ble fordelt mellom EtOAc og vannet layer ble gjort basisk med 1 N NaOH. Det organiske sjiktet ble separert og det vandige sjiktet ekstrahert med EtOAc. De kombinerte organiske sjiktene ble vasket med saltløsning, tørket over MgSO₄ og konsentrert in vacuo.

5 Materialet ble rensset på silikagel (25 % EtOAc i CH₂Cl₂) for å gi (S)-N-(5-brom-3-(2-metylpyridin-3-yloksy)pyridin-2-yl)-3-(1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-2-yl)-1,2,4-tiadiazol-5-amin (5,4 g, 73 %).

10 Trinn H: Til en løsning av (S)-N-(5-brom-3-(2-metylpyridin-3-yloksy)pyridin-2-yl)-3-(1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-2-yl)-1,2,4-tiadiazol-5-amin (3,1 g, 6,14 mmol) i dioksaner (30 ml) kontinuerlig rensset med nitrogen ble det satt til xantfos (0,177 g, 0,303 mmol), Pd₂dba₃ (0,14 g, 0,153 mmol), metyl-3-merkaptopropanoat (0,73 g, 6,14 mmol) og N,N-diisopropyletylamin (1,17 ml, 6,45 mmol), og reaksjonen ble oppvarmet natten over ved 80 °C. Reaksjonen

15 ble konsentrert in vacuo og resten rensset over silikagel (5 % MeOH/CH₂Cl₂) for å gi (S)-metyl-3-(6-(3-(1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-2-yl)-1,2,4-tiadiazol-5-ylamino)-5-(2-metylpyridin-3-yloksy)pyridin-3-yltio)propanoat (2,3 g, 68 %).

20 Trinn I: (S)-metyl-3-(6-(3-(1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-2-yl)-1,2,4-tiadiazol-5-ylamino)-5-(2-metylpyridin-3-yloksy)pyridin-3-yltio)propanoat (105 mg, 0,19 mmol) ble løst i THF (5 ml) og KOtBu (65 mg, 0,58 mmol) ble satt til. Blandingen ble omrørt i 30 minutter og 1-brom-3-metoksypropan (37 mg, 0,24 mmol) ble satt til. Blandingen ble omrørt i 1 time, fortynnet med etylacetat, vasket med natriumbikarbonatløsning og saltløsning, tørket over natriumsulfat,

25 filtrert og inndampet. Resten ble rensset over silikagel (60–75 % etylacetat/heksaner) for å gi (S)-N-(5-(3-metoksypropyltio)-3-(2-metylpyridin-3-yloksy)pyridin-2-yl)-3-(1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-2-yl)-1,2,4-tiadiazol-5-amin (85 mg, 83 % utbytte) som et glassaktig, fargeløst faststoff.

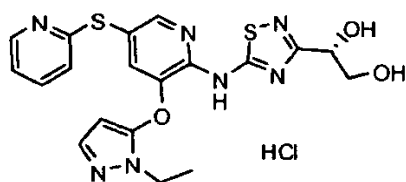
30 Trinn J: (S)-N-(5-(3-metoksypropyltio)-3-(2-metylpyridin-3-yloksy)pyridin-2-yl)-3-(1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-2-yl)-1,2,4-tiadiazol-5-amin (85 mg, 0,16 mmol) ble løst i etanol (5 ml) og 1 M HCl (0,5 ml) ble satt til. Blandingen ble oppvarmet til 70 °C og omrørt i 3 timer. Etter avkjøling ble reaksjonen fortynnet med etylacetat, basifisert med natriumkarbonatløsning og vasket med vann og

35 saltløsning, tørket (MgSO₄), filtrert og inndampet. Det resulterende faststoffet ble løst i en liten mengde diklormetan og behandlet med 1 M HCl i eter. Etter

inndamping ble (S)-1-(5-(5-(3-metoksypropyltio)-3-(2-metylpyridin-3-yloksy)pyridin-2-ylamino)-1,2,4-tiadiazol-3-yl)etan-1,2-diolhydroklorid (65 mg, 90 % utbytte) oppnådd som hvitt faststoff. Massespekter (apci) $m/z = 450,1$ (M+H-HCl).

5 Eksempel 139

(S)-1-(5-(3-(1-etyl-1H-pyrazol-5-yloksyl-5-(pyridin-2-yltio)pyridin-2-ylamino)-1,2,4-tiadiazol-3-yl)etan-1,2-diolhydroklorid



Trinn A: I 1 l glassbeger ble etylhydrazinoksalat (51,4 g, 342 mmol) kombinert med vann (300 ml). Til den resulterende slurrien ble det satt til en 50 % vekt/volum NaOH-løsning (75,5 g) for å justere pH til 9,5 (med pH-måler). Blandingen ble oppvarmet til 40 °C og metyltrans-3-metoksyakrylat (24,5 ml, 228 mmol) ble satt til dråpevis over 1 time. pH ble justert med jevne mellomrom til området 9,0–9,5 ved å sette til 50 % vekt/volum NaOH-løsning. Etter fullførelsen av tilsetningen ble blandingen omrørt i ytterligere 3 timer ved 40 °C og pH ble justert fra tid til annen til ca. 9,0–9,5. Blandingen ble avkjølt til 5 °C og filtrert. Filtratet ble inndampet til ca. 150 ml, avkjølt til 5 °C og filtrert på nytt. Filtratet ble surgjort til pH 3–4 med 6M HCl (45 ml) og ekstrahert 8 ganger med 3:1 blanding av kloroform/isopropanol. De kombinerte ekstraktene ble tørket ($MgSO_4$), filtrert og inndampet. Det ubearbeidede produktet ble rensset over silikagel (20 % MeOH/EtOAc) for å gi 1-etyl-1H-pyrazol-5-ol (18,3 g, 71 % utbytte) som et gult faststoff.

Trinn B: 5-brom-3-nitropikolinonitril (24,0 g, 105 mmol), 1-etyl-1H-pyrazol-5-ol (13,0 g, 116 mmol) og natriumkarbonat (11,2 g, 105 mmol) ble kombinert med acetonitril (400 ml). Blandingen ble oppvarmet til tilbakeløp i 20 timer, deretter avkjølt til omgivelsestemperatur, filtrert og inndampet. Resten ble løst i etylacetat (800 ml) og vasket med vann (3 x 200 ml) og saltløsning, tørket ($MgSO_4$), filtrert og inndampet. Råmaterialet ble rensset over silikagel (15:35:50,

deretter 20:30:50 etylacetat/kloroform/heksan) for å gi 5-brom-3-(1-etyl-1H-pyrazol-5-yloksy)pikolinonitril (16,4 g, 53 % utbytte) som et hvitt faststoff.

Trinn C: 5-brom-3-(1-etyl-1H-pyrazol-5-yloksy)pikolinonitril (16,1 g, 55 mmol) og cesiumkarbonat (17,9 g, 55 mmol) ble kombinert med DMF (160 ml) og pyridin-2-tiol (6,1 g, 55 mmol) løst i DMF (40 ml) ble tilsatt dråpevis i løpet av 30 minutter. Blandingen ble omrørt i 1 time, stanset med mettet ammoniumkloridløsning og ekstrahert med etylacetat. De kombinerte organiske ekstraktene ble vasket med vann og saltløsning, tørket (MgSO_4), filtrert og inndampet. Resten ble renset over silikagel (20-35 % etylacetat/heksaner) for å gi 3-(1-etyl-1H-pyrazol-5-yloksy)-5-(pyridin-2-yltio)pikolinonitril (16,6 g, 93 % utbytte) som et hvitt faststoff.

Trinn D: 3-(1-etyl-1H-pyrazol-5-yloksy)-5-(pyridin-2-yltio)pikolinonitril (16,6 g, 51,33 mmol) ble avkjølt til $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ og konsentrert HCl (120 ml, 1440 mmol), avkjølt til den samme temperaturen, ble langsomt satt til. Blandingen ble omrørt i det avkjølede badet inntil faststoffene for det meste var løst (30 minutter). Badet ble fjernet og blandingen ble omrørt i 24 timer. Blandingen ble deretter avkjølt til $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ og en blanding av is (150 g) og 50 % vekt/volum NaOH (120 ml) ble langsomt satt til mens temperaturen ble holdt under $20\text{ }^{\circ}\text{C}$, for å justere pH til ca. 12–13. Blandingen ble deretter ekstrahert to ganger med diklormetan, og de kombinerte organiske ekstraktene ble vasket med natriumbikarbonatløsning, tørket (MgSO_4), filtrert og inndampet for å gi 3-(1-etyl-1H-pyrazol-5-yloksy)-5-(pyridin-2-yltio)pikolinamid (16,5 g, 94 % utbytte) som tykk, ravfarget olje som senere størknet.

Trinn E: En 3 M-løsning av KOH (15,99 ml, 47,98 mmol) ble avkjølt i et $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ bad, brom (0,5120 ml, 9,996 mmol) ble satt til i én porsjon og blandingen ble omrørt 15 minutter. En løsning av 3-(1-etyl-1H-pyrazol-5-yloksy)-5-(pyridin-2-yltio)pikolinamid (1,365 g, 3,998 mmol) løst i dioksan (10 ml) ble tilsatt og den resulterende blandingen ble omrørt natten over ved omgivelsestemperatur. Mesteparten av dioksanet ble fjernet in vacuo og den resulterende vandige blandingen ble ekstrahert med EtOAc. Det organiske ekstraktet ble vasket med vann, tørket over Na_2SO_4 , filtrert og konsentrert for å gi ubearbeidet 3-(1-etyl-1H-pyrazol-5-yloksy)-5-(pyridin-2-yltio)pyridin-2-amin (1,12 g, 3,574 mmol, 89,39 % utbytte) (82 % produkt og 18 % utgangsmateriale ved LC.). Det

ubearbeidede produktet ble tatt direkte videre til neste trinn uten ytterligere rensing.

Trinn F: I 1000 ml DI vann ble det satt til hydroksylaminhydroklorid (51,0 g, 734 mmol), og reaksjonen ble omrørt i 5 minutter. Natriumkarbonat (38,1 g, 360 mmol) ble satt til i 3 store porsjoner, og reaksjonen ble omrørt i 15 minutter. THF (700 ml) ble tilsatt reaksjonen og (R)-1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-2-karbaldehyd (125 g, 734 mmol) ble satt til i 1 porsjon i 800 ml THF. Reaksjonen ble omrørt i 4 timer og helt i en 4 l separasjonstrakt, og sjiktene ble separert. Det vandige sjiktet ble ekstrahert to ganger med MTBE (ca. 3000 ml total). De kombinerte organiske sjiktene ble vasket med vann (700 ml) og saltløsning (300 ml), tørket over MgSO_4 og konsentrert in vacuo for å gi (S)-1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-2-karbaldehydoksim (135 g, 99 %) som en klar, viskøs olje.

Trinn G: Til en 4-halset 2 l rundbunnet kolbe ble det satt til (S)-1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-2-karbaldehydoksim (135,1 g, 729,4 mmol) løst i 750 ml DMF. Reaksjonen ble plassert i et vannbad og 1-klorpyrrolidin-2,5-dion (97,40 g, 729,4 mmol) ble satt til porsjonsvis i løpet av 2 minutter. Reaksjonen ble omrørt i vannbadet i 3 timer, deretter fortynnet med 2 l MTBE og vasket med 1 l vann. Vannet ble ekstrahert med 500 ml MTBE. De kombinerte organiske sjiktene ble vasket med vann (5 x 800 ml) og saltløsning (300 ml), tørket over MgSO_4 og konsentrert in vacuo for å gi ytterligere (R)-N-hydroksy-1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-2-karbimidoylchlorid (158 g, 98 %) som en grønn viskøs olje.

Trinn H: I en 4-halset 5 l kolbe ble det satt til (R)-N-hydroksy-1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-2-karbimidoylchlorid (158 g, 719 mmol) i 2,5 l THF. Materialet ble avkjølt til 3 °C og metansulfonylchlorid (56,1 ml, 719 mmol) tilsatt i 10 ml porsjoner i løpet av 10 minutter. Deretter ble N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (126 ml, 719 mmol) satt til gjennom en ekstra trakt i løpet av 12 minutter. Reaksjonen ble omrørt i isbadet i 30 minutter og deretter ved omgivelsestemperatur i 1 time. Reaksjonen ble filtrert og faststoffene vasket med MTBE (ca. 3 l). Filtratet ble konsentrert og resten ble renses ved kromatografi (3 kg silika, 7:1 til 3:1 heksan/EtOAc) for å gi en olje som langsomt størknet under vakuum. Faststoffene ble malt ved anvendelse av en

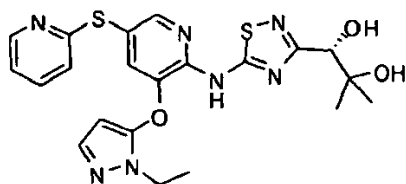
morter og støter, vasket med heksaner (ca. 1000 ml) og tørket for å gi (R)-N-(metylsulfonyloksy)-1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-2-karbimidoylchlorid (158 g, 531 mmol, 73,8 % utbytte) som et hvitt faststoff.

- 5 Trinn I: Til 75 ml EtOAc ble det satt til natriumisotiocyanat (0,579 g, 7,15 mmol), pyridin (0,874 ml, 10,7 mmol) og (R)-N-(metylsulfonyloksy)-1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-2-karbimidoylchlorid (2,13 g, 7,15 mmol), og reaksjonen ble oppvarmet til 50 °C i 30 minutter. Reaksjonsblandingen ble satt til 3-(1-etyl-1H-pyrazol-5-yloksy)-5-(pyridin-2-yltio)pyridin-2-amin (1,12 g, 3,57 mmol), og
- 10 reaksjonen ble omrørt i 65 timer ved 75 °C. Reaksjonen ble avkjølt og fortynnet med 50 ml EtOAc og 75 ml 1 N NaOH. Det vandige sjiktet ble ekstrahert med EtOAc. Det organiske sjiktet ble tørket over Na₂SO₄, filtrert og konsentrert. Resten ble rensert over silikagel (75 % EtOAc/heksaner) for å gi (S)-N-(3-(1-etyl-1H-pyrazol-5-yloksy)-5-(pyridin-2-yltio)pyridin-2-yl)-3-(1,4-
- 15 dioksaspiro[4.5]dekan-2-yl)-1,2,4-tiadiazol-5-amin (1,24 g, 2,31 mmol, 64,5 % utbytte) som et brunt faststoff.

- Trinn J: Til en blanding av (S)-N-(3-(1-etyl-1H-pyrazol-5-yloksy)-5-(pyridin-2-yltio)pyridin-2-yl)-3-(1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-2-yl)-1,2,4-tiadiazol-5-amin
- 20 (1,24 g, 2,31 mmol) i EtOH (25 ml) og H₂O (1,09 ml, 2,31 mmol) ble det satt til konsentrert HCl (0,480 ml, 5,77 mmol), og reaksjonen ble oppvarmet ved tilbaketilbake i 8 timer. Reaksjonen ble tillatt å avkjøles til omgivelsestemperatur og omrørt natten over. Blandingen ble konsentrert til en rest som ble løst i EtOAc og mettet vandig NaHCO₃. De kombinerte organiske sjiktene ble vasket med vann,
- 25 tørket over Na₂SO₄, filtrert og konsentrert. Resten ble rensert over silikagel (3 % MeOH/CH₂Cl₂) for å gi (S)-1-(5-(3-(1-etyl-1H-pyrazol-5-yloksy)-5-(pyridin-2-yltio)pyridin-2-ylamino)-1,2,4-tiadiazol-3-yl)etan-1,2-diol som kremfargede faststoffer. Faststoffene ble løst i CH₂Cl₂ (25 ml) og 1N HCl i Et₂O (20 ml) ble satt til. Blandingen ble konsentrert til tørrhet og tørket i vakuumovnen for å gi
- 30 (S)-1-(5-(3-(1-etyl-1H-pyrazol-5-yloksy)-5-(pyridin-2-yltio)pyridin-2-ylamino)-1,2,4-tiadiazol-3-yl)etan-1,2-diolhydroklorid (0,569 g, 49,9 % utbytte) som et offwhite faststoff. Massespekter (apci) m/z = 458,1 (M+H-HCl).

Eksempel 140

- 35 (S)-1-(5-(3-(1-etyl-1H-pyrazol-5-yloksy)-5-(pyridin-2-yltio)pyridin-2-ylamino)-1,2,4-tiadiazol-3-yl)-2-metylpropan-1,2-diol



Trinn A: I 1 l glassbeger ble etylhydrazinoksalat (51,4 g, 342 mmol) kombinert med vann (300 ml). Til den resulterende slurryen ble 50 % vekt/volum NaOH-løsning satt til (75,5 g) for å justere pH til 9,5 (ved pH-måler). Blandingen ble oppvarmet til 40 °C og metyltrans-3-metoksyakrylat (24,5 ml, 228 mmol) ble satt til dråpevis over 1 time. pH ble justert med jevne mellomrom til ca. 9,0–9,5 ved tilsetningen av en 50 % vekt/volum NaOH-løsning. Etter fullførelsen av tilsetningen ble blandingen omrørt i ytterligere 3 timer ved 40 °C og pH ble justert fra tid til annen til ca. 9,0–9,5. Blandingen ble avkjølt til 5 °C og filtrert. Filtratet avdampet til ca. 150 ml, avkjølt til 5 °C og filtrert. Filtratet ble surgjort til pH 3–4 med 6M HCl (45 ml) og ekstrahert 8 ganger med en 3:1-blanding av kloroform/isopropanol. De kombinerte ekstraktene ble tørket (MgSO₄), filtrert og konsentrert. Det ubearbeidede produktet ble rensset over silikagel (20 % MeOH/EtOAc) for å gi 1-etyl-1H-pyrazol-5-ol (18,3 g, 71 % utbytte) som et gult faststoff.

Trinn B: 5-brom-3-nitropikolinonitril (24,0 g, 105 mmol), 1-etyl-1H-pyrazol-5-ol (13,0 g, 116 mmol) og natriumkarbonat (11,2 g, 105 mmol) ble kombinert med acetonitril (400 ml). Blandingen ble oppvarmet til tilbakeløp i 20 timer. Blandingen ble deretter avkjølt til omgivelsestemperatur, filtrert og inndampet. Resten ble løst i etylacetat (800 ml) og vasket med vann (3 x 200 ml) og saltløsning, tørket (MgSO₄), filtrert og inndampet. Råmaterialet ble rensset over silikagel (15:35:50, deretter 20:30:50 etylacetat/kloroform/heksan) for å gi 5-brom-3-(1-etyl-1H-pyrazol-5-yloksy)pikolinonitril (16,4 g, 53 % utbytte) som et hvitt faststoff.

Trinn C: 5-brom-3-(1-etyl-1H-pyrazol-5-yloksy)pikolinonitril (16,1 g, 55 mmol) og cesiumkarbonat (17,9 g, 55 mmol) ble kombinert med DMF (160 ml) og pyridin-2-tiol (6,1 g, 55 mmol) løst i DMF (40 ml) ble tilsatt dråpevis i løpet av 30 minutter. Blandingen ble deretter omrørt i 1 time, stanset med mettet ammoniumkloridløsning og ekstrahert med etylacetat. De kombinerte organiske ekstraktene ble vasket med vann og saltløsning, tørket (MgSO₄), filtrert og

inndampet. Resten ble rensert over silikagel (20-35 % etylacetat/heksaner) for å gi 3-(1-etyl-1H-pyrazol-5-yloksy)-5-(pyridin-2-yltio)pikolinonitril (16,6 g, 93 % utbytte) som et hvitt faststoff.

5 Trinn D: Preparat av 3-(1-etyl-1H-pyrazol-5-yloksy)-5-(pyridin-2-yltio)pikolinamid: 3-(1-etyl-1H-pyrazol-5-yloksy)-5-(pyridin-2-yltio)pikolinonitril (16,6 g, 51,33 mmol) ble avkjølt til -10 °C og konsentrert HCl (120 ml, 1440 mmol), avkjølt til den samme temperaturen, ble langsomt satt til. Blandingen ble
10 omrørt i det avkjølede badet inntil faststoffer for det meste var løst (30 minutter). Badet ble fjernet og blandingen ble omrørt i 24 timer. Den ble deretter avkjølt til -10 °C og en blanding av is (150 g) og 50 % vekt/volum NaOH (120 ml) ble langsomt satt til mens temperaturen ble holdt under 20 °C, for å justere pH til 12-13. Blandingen ble ekstrahert to ganger med diklormetan
15 og de kombinerte organiske ekstraktene ble vasket med natriumbikarbonatløsning, tørket (MgSO₄), filtrert og inndampet for å gi 3-(1-etyl-1H-pyrazol-5-yloksy)-5-pyridin-2-yltio)pikolinamid (16,5 g, 94 % utbytte) som tykk, ravfarget olje som senere størknet.

Trinn E: En 3 M-løsning av KOH (15,99 ml, 47,98 mmol) ble avkjølt i et 0 °C
20 bad, brom (0,5120 ml, 9,996 mmol) ble satt til i én porsjon og blandingen ble omrørt 15 minutter. En løsning av 3-(1-etyl-1H-pyrazol-5-yloksy)-5-(pyridin-2-yltio)pikolinamid (1,365 g, 3,998 mmol) løst i dioksan (10 ml) ble satt til. Den resulterende blandingen ble deretter omrørt natten over ved omgivelsestemperatur. Dioksanet ble for det meste fjernet in vacuo og den
25 resulterende vandige blandingen ble ekstrahert med EtOAc og det organiske vasket med vann, tørket over Na₂SO₄, filtrert og konsentrert for å gi ubearbeidet 3-(1-etyl-1H-pyrazol-5-yloksy)-5-(pyridin-2-yltio)pyridin-2-amin (1,12 g, 3,574 mmol, 89,39 % utbytte) (82 % produkt og 18 % utgangsmateriale ved LC.) Det ubearbeidede produktet ble tatt direkte med videre i neste reaksjon uten
30 ytterligere rensing.

Trinn F: (R)-2,2,5,5-tetrametyl-1,3-dioksolan-4-karbaldehyd (16 g, 101 mmol) (Burger, A. Synthesis 1989, (2) 93-97) ble løst i 1:1 metanol:vann (250 ml) og
35 hydroksylaminhydroklorid (7,0 g, 101 mmol) og Na₂CO₃ (5,4 g, 51 mmol) ble satt til, og reaksjonen ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer. Metanolet ble delvis fjernet in vacuo og det vandige sjiktet ble ekstrahert med CH₂Cl₂, tørket,

filtrert og konsentrert for å gi (S)-2,2,5,5-tetrametyl-1,3-dioksolan-4-karbaldehydoksime (13 g, 75 mmol, 74 % utbytte) som en røff farget olje.

5 Trinn G: (S)-2,2,5,5-tetrametyl-1,3-dioksolan-4-karbaldehydoksime (13 g, 75,1 mmol) ble løst i DMF (200 ml) og avkjølt i et isbad. 1-klorpyrrolidin-2,5-dione (10,0 g, 75,1 mmol) ble satt til, og reaksjonen ble omrørt natten over under langsom oppvarming til romtemperatur. Den blekgule løsningen ble helt i vann (1,5 l) og ekstrahert med EtOAc. De organiske sjiktene ble vasket med vann og saltløsning, tørket, filtrert og konsentrert. Resten ble renset over silikagel (40 %
10 EtOAc i heksaner) for å gi (R)-N-hydroksey-2,2,5,5-tetrametyl-1,3-dioksolan-4-karbimidoylklorid (12,4 g, 59,7 mmol, 79,6 % utbytte).

Trinn H: (R)-N-hydroksey-2,2,5,5-tetrametyl-1,3-dioksolan-4-karbimidoylklorid (12,4 g, 59,7 mmol) ble løst i Et₂O (200 ml) og avkjølt i et isbad.
15 Metansulfonylklorid (4,6 ml, 59,7 mmol) ble satt til. Trietylamin (8,3 ml, 59,7 mmol) ble langsomt satt til, og reaksjonen ble omrørt i et isbad i 30 minutter. Reaksjonen ble filtrert og konsentrert. Resten ble renset over silikagel (100 % CH₂Cl₂) for å gi (R)-2,2,5,5-tetrametyl-N-(metylsulfonyloksy)-1,3-dioksolan-4-karbimidoylklorid (11,3 g, 39,55 mmol, 66,22 % utbytte) som et hvitt faststoff.

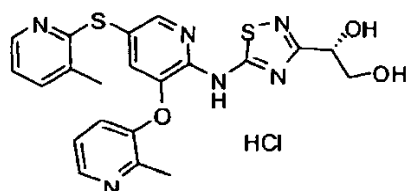
20 Trinn I: Til 30 ml EtOAc ble det satt til natriumisotiocyanat (0,0970 g, 1,20 mmol), pyridin (0,195 ml, 2,39 mmol) og (R)-2,2,5,5-tetrametyl-N-(metylsulfonyloksy)-1,3-dioksolan-4-karbimidoylklorid (0,342 g, 1,20 mmol). Reaksjonen ble oppvarmet til 60 °C i 15 minutter. Til blandingen ble det satt til
25 3-(1-etyl-1H-pyrazol-5-yloksy)-5-(pyridin-2-yltio)pyridin-2-amin (0,250 g, 0,798 mmol), og reaksjonen ble omrørt natten over ved 70 °C. Reaksjonen ble avkjølt og fortynnet med 50 ml EtOAc og 50 ml 1N NaOH. Det vandige sjiktet ble ekstrahert med EtOAc. De kombinerte organiske sjiktene ble tørket over Na₂SO₄, filtrert og konsentrert in vacuo. Resten ble renset over silikagel (50 %
30 EtOAc/Heksaner) for å gi (S)-N-(3-(1-etyl-1H-pyrazol-5-yloksy)-5-(pyridin-2-yltio)pyridin-2-yl)-3-(2,2,5,5-tetrametyl-1,3-dioksolan-4-yl)-1,2,4-tiadiazol-5-amin (0,134 g, 0,255 mmol, 32,0 % utbytte).

35 Trinn J: Til en blanding av (S)-N-(3-(1-etyl-1H-pyrazol-5-yloksy)-5-(pyridin-2-yltio)pyridin-2-yl)-3-(2,2,5,5-tetrametyl-1,3-dioksolan-4-yl)-1,2,4-tiadiazol-5-amin (0,134 g, 0,255 mmol) i EtOH (5 ml) og vann (0,227 ml, 0,255 mmol) ble

det satt til konsentrert HCl (0,0531 ml, 0,637 mmol) og reaksjonen oppvarmet ved tilbakeløp i 5 timer. Reaksjonen ble konsentrert til en rest som ble fordelt mellom EtOAc og mettet vandig NaHCO₃-løsning. De kombinerte organiske sjiktene ble tørket over Na₂SO₄, filtrert og konsentrert for å gi (S)-1-(5-(3-(1-ethyl-1H-pyrazol-5-yloksy)-5-(pyridin-2-yltio)pyridin-2-ylamino)-1,2,4-tiadiazol-3-yl)-2-metylpropan-1,2-diol (0,115 g, 92,9 % utbytte) som et hvitt faststoff. Massespekter (apci) m/z = 468,1 (M+H-H₂O).

Eksempel 141

(S)-1-(5-(5-(3-metylpyridin-2-yltio)-3-(2-metylpyridin-3-yloksy)pyridin-2-ylamino)-1,2,4-tiadiazol-3-yl)etan-1,2-diolhydroklorid



Trinn A: Tiourea (22,1 g, 291 mmol) ble satt til en løsning av 2-brom-3-metylpyridin (25,0 g, 145 mmol) i etanol (500 ml) og tilbakestrømmet natten over. Reaksjonen ble avkjølt til omgivelsestemperatur og en 25 % vandig løsning av natriumhydroksid (2,33 ml, 14,5 mmol) ble satt til. Reaksjonen ble oppvarmet ved tilbakeløp i en time og avkjølt. Det ble dannet et voksaktig faststoff. Reaksjonsblandingen ble fordelt mellom etylacetat (600 ml) og vann (1 l) og det vandige sjiktet ble ekstrahert med etylacetat. De kombinerte organiske sjiktene ble vasket med saltløsning, tørket og konsentrert. Faststoffene ble trituret med eter (150 ml) i en time og filtrert for å gi 3-metylpyridin-2-tiol (5,69 g, 45,5 mmol, 31,3 % utbytte) som et gult pulver.

Trinn B: Til en løsning av 2-metylpyridin-3-ol (11,8 g, 108 mmol) i DMF ved 0 °C ble det satt til natriumhydrid (60 % dispersjon i olje, 4,32 g, 108 mmol) i små porsjoner, og reaksjonen ble oppvarmet til omgivelsestemperatur. Til denne blandingen ble det tilsatt 5-brom-3-nitropikolinonitril (24,6 g, 108 mmol), og reaksjonen ble omrørt natten over ved omgivelsestemperatur. Reaksjonen ble helt i vann (1000 ml) og det vandige sjiktet ekstrahert med EtOAc. De kombinerte organiske sjiktene ble vasket med vann og saltløsning, tørket over

MgSO₄ og konsentrert in vacuo for å gi 5-brom-3-(2-metylpyridin-3-yloksy)pikolinonitril (15 g, 48 %).

5 Trinn C: 3-metylpyridin-2(1H)-tion (0,906 g, 7,24 mmol) og 5-brom-3-(2-metylpyridin-3-yloksy)pikolinonitril (2,00 g, 6,89 mmol) ble løst i DMF (12 ml) og blandingen ble avkjølt til 0 °C. Natriumhydrid (95 %; 0,183 g, 7,24 mmol) ble langsomt tilsatt, og reaksjonen ble oppvarmet til omgivelsestemperatur og omrørt natten over. Reaksjonsblandingen ble helt i vann (100 ml), omrørt i 30
10 minutter, deretter filtrert for å gi et faststoff som ble rensset over silikagel (2:3 heksaner:etylacetat). Konsentrasjon av den andre UV-aktive fraksjonen for å eluere ga 5-(3-metylpyridin-2-yltio)-3-(2-metylpyridin-3-yloksy)pikolinonitril (1,40 g, 4,19 mmol, 60,7 % utbytte) som et blekgult/offwhite pulver/krystaller.

15 Trinn D: Konsentrert svovelsyre (8 ml) ble tilsatt til 5-(3-metylpyridin-2-yltio)-3-(2-metylpyridin-3-yloksy)pikolinonitril (1,40 g, 4,19 mmol). Reaksjonen ble omrørt over helgen, deretter helt over is (100 g), avkjølt i et isbad og gjort basisk til pH 10 med 50 % NaOH. Reaksjonsblandingen ble ekstrahert med etylacetat, vasket med saltløsning, tørket (MgSO₄) og konsentrert for å gi 5-(3-metylpyridin-2-yltio)-3-(2-metylpyridin-3-yloksy)pikolinamid (1,40 g, 3,97
20 mmol, 94,9 % utbytte) som en fargeløs olje som ble et hvitt, krystallinsk faststoff natten over in vacuo.

Trinn E: Til en løsning av 2N natriumhydroksid (8,94 ml, 17,9 mmol) ved 0 °C ble det satt til brom (0,825 g, 5,16 mmol) i én porsjon. Reaksjonen ble omrørt i
25 15 minutter og en løsning av 5-(3-metylpyridin-2-yltio)-3-(2-metylpyridin-3-yloksy)pikolinamid (1,40 g, 3,97 mmol) i dioksan (30 ml) ble satt til. Reaksjonen ble omrørt ved omgivelsestemperatur i en time og deretter ved 80 °C i ytterligere en time. Reaksjonen ble avkjølt, deretter omrørt natten over ved omgivelsestemperatur. Konsentrert HCl ble satt til for å justere
30 reaksjonsblandingen til ca. pH 2 og blandingen ble omrørt ca. 20 minutter inntil dannelse av karbondioksid stoppet. Blandingen ble fordelt mellom 2N NaOH og etylacetat. Det organiske sjiktet ble vasket med vann og saltløsning, tørket og konsentrert. Resten ble trituret med 1:5 diklormetan (60 ml), filtrert, vasket med heksaner og tørket for å gi 5-(3-metylpyridin-2-yltio)-3-(2-metylpyridin-3-yloksy)pyridin-2-amin (0,920 g, 2,84 mmol, 71,4 % utbytte) som et lys gult
35 pulver.

Trinn F: Til 1000 ml DI vann ble det satt til hydroksylaminhydroklorid (51,0 g, 734 mmol) og blandingen ble omrørt i 5 minutter. Natriumkarbonat (38,1 g, 360 mmol) ble satt til i 3 store porsjoner, og reaksjonen ble omrørt i 15 minutter. THF (700 ml) ble satt til reaksjonen, og (R)-1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-2-karbaldehyd (125 g, 734 mmol) i 800 ml THF ble satt til i 1 porsjon. Reaksjonen ble omrørt i 4 timer og helt i en 4 l separasjonstrakt og sjiktene ble separert. Det vandige sjiktet ble ekstrahert to ganger med MTBE (ca. 3000 ml total). De kombinerte organiske sjiktene ble vasket med vann (700 ml) og saltløsning (300 ml), tørket over MgSO_4 og konsentrert in vacuo for å gi (S)-1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-2-karbaldehydoksim (135 g, 99 %) som en klar viskøs olje.

Trinn G: Til en 4-halset 2 l rundbunnet kolbe ble det satt til (S)-1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-2-karbaldehydoksim (135,1 g, 729,4 mmol) løst i 750 ml DMF. Reaksjonen ble plassert i et vannbad og 1-klorpyrrolidin-2,5-dion (97,40 g, 729,4 mmol) ble satt til porsjonsvis i løpet av 2 minutter. Reaksjonen ble omrørt i et vannbad i 3 timer, deretter fortynnet med 2 l MTBE og vasket med 1 l vann. Vannet ble ekstrahert med 500 ml MTBE. De kombinerte organiske sjiktene ble vasket med vann (5 x 800 ml) og saltløsning (300 ml), tørket over MgSO_4 og konsentrert in vacuo for å gi ytterligere (R)-N-hydroksy-1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-2-karbimidoylchlorid (158 g, 98 %) som en grønn viskøs olje.

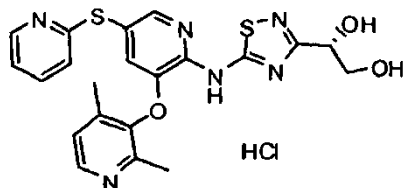
Trinn H: Til en 4-halset 5 l kolbe ble det satt til (R)-N-hydroksy-1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-2-karbimidoylchlorid (158 g, 719 mmol) i 2,5 l THF. Materialet ble avkjølt til 3 °C og metansulfonylchlorid (56,1 ml, 719 mmol) ble satt til i 10 ml porsjoner i løpet av 10 minutter. N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (126 ml, 719 mmol) ble satt til gjennom en ekstra trakt i løpet av 12 minutter. Reaksjonen ble omrørt i isbadet i 30 minutter og deretter ved omgivelsestemperatur i 1 time. Reaksjonen ble filtrert og faststoffene ble vasket med MTBE (ca. 3 l). Filtratet ble konsentrert og resten ble rensset over silikagel (7:1 til 3:1 heksaner/EtOAc) for å gi en olje som langsomt størknet under vakuum. Faststoffene ble malt ved anvendelse av en morter og støter, vasket med heksaner (ca. 1000 ml) og tørket for å gi (R)-N-(metylsulfonyloksy)-1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-2-karbimidoylchlorid (158 g, 531 mmol, 73,8 % utbytte) som et hvitt faststoff.

Trinn I: Til acetonitril (50 ml) ble det tilsatt natriumisotiocyanat (0,1749 g, 2,158 mmol), pyridin (0,3740 ml, 4,624 mmol), etterfulgt av (R)-N-(metylsulfonyloksy)-1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-2-karbimidoylchlorid (0,5507 g, 1,850 mmol), og den resulterende blandingen ble oppvarmet til 60 °C i 30 minutter. 5-(3-metylpyridin-2-yltio)-3-(2-metylpyridin-3-yloksy)pyridin-2-amin (0,500 g, 1,541 mmol) ble satt til, og reaksjonen ble omrørt natten over ved 60 °C. Reaksjonen ble konsentrert in vacuo og resten ble fordelt mellom etylacetat og 1N NaOH. Det organiske sjiktet ble separert og det vandige sjiktet ble ekstrahert med etylacetat. De kombinerte organiske sjiktene ble vasket med saltløsning, tørket (MgSO₄) og konsentrert. Resten ble tørket over silikagel (100 % etylacetat). Konsentrasjon av den største UV-aktive fraksjonen med en R_f på 0,5 ga (S)-N-(5-(3-metylpyridin-2-yltio)-3-(2-metylpyridin-3-yloksy)pyridin-2-yl)-3-(1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-2-yl)-1,2,4-tiadiazol-5-amin (0,565 g, 1,030 mmol, 66,8 % utbytte) som et offwhite pulver/krystaller.

Trinn J: Til en løsning av (S)-N-(5-(3-metylpyridin-2-yltio)-3-(2-metylpyridin-3-yloksy)pyridin-2-yl)-3-(1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-2-yl)-1,2,4-tiadiazol-5-amin (0,565 g, 1,03 mmol) i etanol (25 ml) ble det tilsatt en vandig løsning av 6N HCl (2 ml). Reaksjonen ble oppvarmet ved 80 °C i 2 timer, avkjølt til omgivelsestemperatur, omrørt i 30 minutter, deretter avkjølt ved 0 °C i en time. Reaksjonen ble filtrert, vasket med kald etanol, heksaner og tørket for å gi (S)-1-(5-(5-(3-metylpyridin-2-yltio)-3-(2-metylpyridin-3-yloksy)pyridin-2-ylamino)-1,2,4-tiadiazol-3-yl)etan-1,2-diolhydroklorid (0,450 g, 0,891 mmol, 86,5 % utbytte) som hvite krystaller. Massespekter (apci) m/z = 469,1 (M+H-HCl).

Eksempel 142

(S)-1-(5-(3-(2,4-dimetylpyridin-3-yloksy)-5-(pyridin-2-yltio)pyridin-2-ylamino)-1,2,4-tiadiazol-3-yl)etan-1,2-diolhydroklorid



Trinn A: En kolbe ble fylt med 2,4-dimetylpyridin-3-ol (9,0 g, 73,1 mmol) og DMF (80 ml) ble satt til. Natriumhydrid (2,03 g, 80,4 mmol) ble satt til, og

reaksjonen ble omrørt i 15 minutter. 5-brom-3-nitropikolinonitril (16,7 g, 73,1 mmol) ble satt til, og reaksjonen ble omrørt i 25 minutter. Reaksjonsblandingen ble helt i 600 ml mettet NH_4Cl og 600 ml vann og deretter filtrert, vasket med vann og en liten mengde heksaner og tørket over høyvakuum for å gi 5-brom-3-(2,4-dimetylpyridin-3-yloksy)pikolinonitril (20,5 g, 67,4 mmol, 92,2 % utbytte) som et lys brunt faststoff.

Trinn B: Pyridin-2(1H)-tion (0,768 g, 6,90 mmol) og 5-brom-3-(2,4-dimetylpyridin-3-yloksy)pikolinonitril (2,00 g, 6,58 mmol) ble satt til DMF (12 ml) og avkjølt til 0 °C. 95 % natriumhydrid (0,174 g, 6,90 mmol) ble langsomt tilsatt, og reaksjonen ble oppvarmet til omgivelsestemperatur og omrørt natten over. Reaksjonsblandingen ble helt i vann (100 ml) og omrørt i 30 minutter. En blakket, melkeaktig løsning som ikke kunne filtreres, var resultatet. Reaksjonen ble ekstrahert to ganger med etylacetat. De kombinerte organiske sjiktene ble vasket to ganger med vann og saltløsning, tørket og konsentrert. Resten ble rensert over silikagel (2:3 til 0:1 heksan:etylacetat) for å gi 3-(2,4-dimetylpyridin-3-yloksy)-5-(pyridin-2-yltio)pikolinonitril (2,03 g, 6,07 mmol, 92,3 % utbytte) som et hvitt pulver.

Trinn C: Konsentrert svovelsyre (8 ml) ble tilsatt til 3-(2,4-dimetylpyridin-3-yloksy)-5-(pyridin-2-yltio)pikolinonitril (2,03 g, 6,07 mmol). Reaksjonen ble omrørt natten over, deretter helt over is (100 g), avkjølt i et isbad og gjort basisk til pH 10 med 50 % NaOH. Reaksjonen ble ekstrahert med etylacetat, vasket med saltløsning, tørket (MgSO_4) og konsentrert for å gi 3-(2,4-dimetylpyridin-3-yloksy)-5-(pyridin-2-yltio)pikolinamid (2,02 g, 5,73 mmol, 94,4 % utbytte) som et hvitt faststoff.

Trinn D: Til en løsning av 2N natriumhydroksid (12,9 ml, 25,8 mmol) ved 0 °C ble det satt til brom (1,19 g, 7,45 mmol) i én porsjon. Reaksjonen ble omrørt 15 minutter, deretter ble en løsning av 3-(2,4-dimetylpyridin-3-yloksy)-5-(pyridin-2-yltio)pikolinamid (2,02 g, 5,73 mmol) i dioksan (30 ml) satt til. Reaksjonen ble omrørt ved omgivelsestemperatur i en time, ved 80 °C i ytterligere time, deretter natten over ved omgivelsestemperatur. Konsentrert hydroklorid ble satt til for å justere blandingen til ca. pH 2. Reaksjonen ble omrørt i 20 minutter inntil CO_2 -dannelsen stanset og reaksjonen ble homogen. Reaksjonen ble fordelt mellom 2N NaOH og etylacetat. Det organiske sjiktet ble vasket med vann og

saltløsning, tørket og konsentrert for å gi 3-(2,4-dimetylpyridin-3-yloksy)-5-(pyridin-2-yltio)pyridin-2-amin (1,90 g, 4,92 mmol, 85,8 % utbytte).

5 Trinn E: I 1000 ml DI vann ble satt til hydroksylaminhydroklorid (51,0 g, 734 mmol), og reaksjonen ble omrørt i 5 minutter. Natriumkarbonat (38,1 g, 360 mmol) ble satt til i 3 store porsjoner, og reaksjonen ble omrørt i 15 minutter. THF (700 ml) ble tilsatt reaksjonen og (R)-1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-2-karbaldehyd (125 g, 734 mmol) ble satt til i 1 porsjon i 800 ml THF. Reaksjonen ble omrørt i 4 timer og helt i en 4 l separasjonstrakt, og sjiktene ble separert.

10 Det vandige sjiktet ble ekstrahert to ganger med MTBE (ca. 3000 ml total). De kombinerte organiske sjiktene ble vasket med vann (700 ml) og saltløsning (300 ml), tørket over MgSO₄ og konsentrert in vacuo for å gi (S)-1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-2-karbaldehydoksim (135 g, 99 %) som en klar viskøs olje.

15

Trinn F: Til en 4-halset 2 l rundbunnet kolbe ble det satt til (S)-1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-2-karbaldehydoksim (135,1 g, 729,4 mmol) og 750 ml DMF. Reaksjonen ble plassert i et vannbad og 1-klorpyrrolidin-2,5-dion (97,40 g, 729,4 mmol) ble satt til porsjonsvis i løpet av 2 minutter. Reaksjonen ble omrørt

20 i vannbadet i 3 timer, deretter fortynnet med 2 l MTBE og vasket med 1 l vann. Vannet ble ekstrahert med 500 ml MTBE. De kombinerte organiske sjiktene ble vasket med vann (5 x 800 ml) og saltløsning (300 ml), tørket over MgSO₄ og konsentrert in vacuo for å gi ytterligere (R)-N-hydroksy-1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-2-karbimidoylchlorid (158 g, 98 %) som en grønn viskøs

25 olje.

Trinn G: Til en 4-halset 5 l kolbe ble det satt til (R)-N-hydroksy-1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-2-karbimidoylchlorid (158 g, 719 mmol) i 2,5 l THF. Materialet ble avkjølt til 3 °C og metansulfonylchlorid (56,1 ml, 719 mmol) tilsatt i

30 10 ml porsjoner i løpet av 10 minutter. N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (126 ml, 719 mmol) ble satt til gjennom en ekstra trakt i løpet av 12 minutter. Reaksjonen ble omrørt i isbadet i 30 minutter og deretter ved omgivelsestemperatur i 1 time. Reaksjonen ble filtrert og faststoffene ble vasket med MTBE (ca. 3 l). Filtratet ble konsentrert og resten ble rensset over silikagel

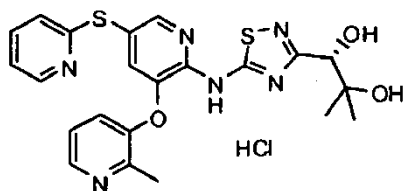
35 (7:1 til 3:1 heksaner/EtOAc) for å gi en olje som langsomt størknet under vakuum. Faststoffene ble malt ved anvendelse av en morter og støter, vasket

med heksaner (ca. 1000 ml) og tørket for å gi (R)-N-(metylsulfonyloksy)-1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-2-karbimidoylchlorid (158 g, 531 mmol, 73,8 % utbytte) som et hvitt faststoff.

- 5 Trinn H: Til acetonitril (50 ml) ble det tilsatt natriumisotiocyanat (0,1469 g, 1,813 mmol), pyridin (0,3141 ml, 3,884 mmol), etterfulgt av (R)-N-(metylsulfonyloksy)-1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-2-karbimidoylchlorid (0,4626 g, 1,554 mmol) og den resulterende blandingen ble oppvarmet til 60 °C i 30 minutter.
- 10 3-(2,4-dimetylpyridin-3-yloksy)-5-(pyridin-2-yltio)pyridin-2-amin (0,500 g, 1,295 mmol) ble satt til, og reaksjonen ble omrørt natten over ved 60 °C. Reaksjonen ble konsentrert in vacuo og resten ble fordelt mellom etylacetat og 1N NaOH. Det organiske sjiktet ble separert og det vandige sjiktet ble ekstrahert med etylacetat. De kombinerte organiske sjiktene ble vasket med saltløsning, tørket (MgSO₄) og konsentrert. Resten ble rensset over silikagel (100
- 15 % etylacetat). Konsentrasjon av den største UV-komponenten med en R_f på 0,5 ga (S)-N-(3-(2,4-dimetylpyridin-3-yloksy)-5-(pyridin-2-yltio)pyridin-2-yl)-3-(1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-2-yl)-1,2,4-tiadiazol-5-amin (0,360 g, 0,6561 mmol, 50,7 % utbytte) som et lys gult pulver.
- 20 Trinn I: Til en løsning av (S)-N-(3-(2,4-dimetylpyridin-3-yloksy)-5-(pyridin-2-yltio)pyridin-2-yl)-3-(1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-2-yl)-1,2,4-tiadiazol-5-amin (0,360 g, 0,656 mmol) i etanol (25 ml) ble det tilsatt en vandig 6N løsning av HCl (2 ml). Reaksjonen ble oppvarmet ved 80 °C i 2 timer, deretter avkjølt til omgivelsestemperatur, omrørt i 30 minutter, deretter avkjølt til 0 °C. Eter (25
- 25 ml) ble langsomt tilsatt for å igangsette utfelling/krystallisering. Reaksjonen ble omrørt 30 minutter, deretter filtrert. Faststoffene ble vasket med eter flere ganger, deretter heksaner og tørket natten over under vakuum ved 50 °C for å gi (S)-1-(5-(3-(2,4-dimetylpyridin-3-yloksy)-5-(pyridin-2-yltio)pyridin-2-ylamino)-1,2,4-tiadiazol-3-yl)etan-1,2-diolhydroklorid (0,205 g, 0,406 mmol, 61,9 % utbytte) som et lys gult pulver/fine krystaller. Massespekter (apci) m/z =
- 30 469,2 (M+H-HCl).

Eksempel 143

(S)-2-metyl-1-(5-(3-(2-metylpyridin-3-yloksy)-5-(pyridin-2-yltio)pyridin-2-ylamino)-1,2,4-tiadiazol-3-yl)propan-1,2-diolhydroklorid



Trinn A: Til 600 ml DMF i en 4-halset 3000 ml rundbunnet kolbe utstyrt med en overliggende omrøringsmekanisme under nitrogen ble det satt til 2-metylpyridin-3-ol (71,8 g, 658 mmol) og reaksjonen ble avkjølt til 2 °C. 60 % natriumhydrid (26,3 g, 658 mmol) ble satt til i løpet av 30 minutter mens den interne temperaturen ble holdt under 10 °C. Reaksjonen ble omrørt under oppvarming til omgivelsestemperatur i 1 time. Til reaksjonen ble det tilsatt 5-brom-3-nitropikolinonitril (150 g, 658 mmol) i en løsning av 400 ml DMF i to porsjoner og reaksjonen holdt ved omgivelsestemperatur i 1,5 timer. Pyridin-2-tiol (73,1 g, 658 mmol) ble satt til porsjonsvis som et faststoff ved omgivelsestemperatur, og reaksjonen ble omrørt i 15 minutter for å oppløse materialet. Reaksjonen ble avkjølt til 3 °C og natriumhydrid (26,3 g, 658 mmol) ble på nytt satt til porsjonsvis i løpet av ca. 35 minutter mens reaksjonstemperaturen ble holdt under 10 °C. Reaksjonen ble fjernet fra isbadet og oppvarmet til omgivelsestemperatur under omrøring i 12 timer. Reaksjonen ble fortynnet med 4 volumer (8 l) saltløsning og omrørt i 30 minutter, på hvilket punkt det ble dannet et faststoff. Faststoffet ble fjernet ved filtrering og filtratet ble ekstrahert med MTBE (10 l totalt). MTBE-fasen ble konsentrert in vacuo. Faststoffet ble kombinert med konsentrert materiale og løst i etylacetat (3 l). EtOAc ble vasket med saltløsning, tørket over MgSO₄, filtrert og konsentrert in vacuo. Faststoffet som ble dannet, ble malt til et pulver og tørket in vacuo i 4 timer. Materialet ble tatt opp i 30 ml MTBE/10 g produkt, og reaksjonen ble omrørt i 30 minutter. Faststoffet ble filtrert og tørket in vacuo (2 timer). Moderluten ble konsentrert og triturt på nytt med MTBE (samme fortynningsrate). Faststoffene ble kombinert og tørket i 3 timer in vacuo for å gi 3-(2-metylpyridin-3-yloksy)-5-(pyridin-2-ylio)pikolinonitril (181 g, 85 %)

Trinn B: Til konsentrert H_2SO_4 (90 ml) avkjølt med et isbad ble det porsjonsvis satt til 3-(2-metylpyridin-3-yloksy)-5-(pyridin-2-yltio)pikolinonitril (43 g, 130 mmol) slik at den interne temperaturen ikke overskred 50 °C, men ikke gikk under 25 °C. Etter fullstendig tilsetning ble blandingen omrørt i isbadet inntil reaksjonen begynte å avkjøles, på hvilket punkt reaksjonen ble fjernet fra

isbadet og blandingen ble oppvarmet til 50 °C. Reaksjonen ble avkjølt til omgivelsestemperatur og langsomt satt til isvann i løpet av 3 minutter (ca. 1400 ml 30 % is i vann). Blandingen ble ytterligere avkjølt i et isbad til 5 °C. Blandingen ble nøytralisert til pH ~ 10 med 4M NaOH (ca. 800 ml) slik at den interne temperaturen ikke overskred 20 °C, på hvilket punkt det ble dannet et faststoff. Blandingen ble omrørt i 20 minutter, deretter filtrert og vasket med MTBE (5 x 150 ml), heksaner (5 x 100 ml) og tørket under vakuum for å gi 3-(2-metylpyridin-3-yloksy)-5-(pyridin-2-yltio)picolinamid (43 g, 96 %).

Trinn C: Til en 3-halset 2 l rundbunnet kolbe ble det satt til 2M vandig natriumhydroksid (343 ml, 686 mmol) og løsningen ble avkjølt i et isbad. Brom (12 ml, 257 mmol) ble satt til, og reaksjonen ble omrørt i 30 minutter mens isbadet ble fjernet. 3-(2-metylpyridin-3-yloksy)-5-(pyridin-2-yltio)picolinamid (58 g, 171 mmol) ble satt til som en slurry i ca. 600 ml dioksaner i 1 porsjon. Etter 30 minutter ble konsentrert HCl satt til i 1 ml porsjoner til ca. pH 1. Reaksjonen ble omrørt i 15 minutter og 4N NaOH ble satt til løsningen til ca. pH 10. Den vandige blandingen ble ekstrahert med EtOAc (3 x 750 ml), vasket med vann (2 x 250 ml) og saltløsning (300 ml), tørket over MgSO₄, filtrert og konsentrert. Materialet ble tørket in vacuo at 50 °C, på hvilket punkt det ble dannet et rødt, faststoff. Faststoffet ble triturerert med CH₂Cl₂ (ca. 40 ml CH₂Cl₂ til 5 g materiale), og faststoffet filtrert. Faststoffet ble vasket med CH₂Cl₂ og tørket under vakuum ved 50 °C. Filtratet ble konsentrert in vacuo og materialet renses over silikagel (3 % MeOH/CH₂Cl₂) for å gi et rødt faststoff. De to utbyttene ble kombinert for å gi 3-(2-metylpyridin-3-yloksy)-5-(pyridin-2-yltio)pyridin-2-amin (24 g, 45 %).

Trinn D: (R)-2,2,5,5-tetrametyl-1,3-dioksolan-4-karbaldehyd (16 g, 101 mmol) [Burger, A. Synthesis 1989, (2) 93-97] ble løst i 1:1 metanol:vann (250 ml) og hydroksylaminhydroklorid (7,0 g, 101 mmol) og Na₂CO₃ (5,4 g, 51 mmol) ble satt til. Reaksjonen ble omrørt ved omgivelsestemperatur i 2 timer. Metanolet ble delvis fjernet in vacuo og det vandige sjiktet ble ekstrahert med CH₂Cl₂, tørket, filtrert og konsentrert for å gi (S)-2,2,5,5-tetrametyl-1,3-dioksolan-4-karbaldehydoksime (13 g, 75 mmol, 74 % utbytte) som en ravfarget olje.

Trinn E: (S)-2,2,5,5-tetrametyl-1,3-dioksolan-4-karbaldehydoksime (13 g, 75,1 mmol) ble løst i DMF (200 ml) og avkjølt i et isbad. 1-klorpyrrolidin-2,5-dion

(10,0 g, 75,1 mmol) ble satt til, og reaksjonen ble omrørt natten over under langsom oppvarming til omgivelsestemperatur. Den blekgule løsningen ble helt i vann (1,5 l) og ekstrahert med EtOAc. De organiske sjiktene ble vasket med vann og saltløsning, tørket, filtrert og konsentrert. Resten ble renset over silikagel (40 % EtOAc i heksaner) for å gi (R)-N-hydroksy-2,2,5,5-tetrametyl-1,3-dioksolan-4-karbimidoylchlorid (12,4 g, 59,7 mmol, 79,6 % utbytte).

Trinn F: (R)-N-hydroksy-2,2,5,5-tetrametyl-1,3-dioksolan-4-karbimidoylchlorid (12,4 g, 59,7 mmol) ble løst i Et₂O (200 ml) og avkjølt i et isbad. Metansulfonylchlorid (4,6 ml, 59,7 mmol) ble satt til. Trietylamin (8,3 ml, 59,7 mmol) ble langsomt satt til, og reaksjonen ble omrørt i et isbad i 30 minutter. Reaksjonen ble filtrert og konsentrert. Resten ble renset over silikagel (100 % CH₂Cl₂) for å gi (R)-2,2,5,5-tetrametyl-N-(metylsulfonyloksy)-1,3-dioksolan-4-karbimidoylchlorid (11,3 g, 39,55 mmol, 66,22 % utbytte) som et hvitt faststoff.

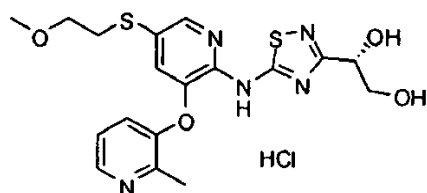
Trinn G: (R)-2,2,5,5-tetrametyl-N-(metylsulfonyloksy)-1,3-dioksolan-4-karbimidoylchlorid (138 mg, 0,483 mmol) ble løst i CH₃CN (3 ml). NaNCS (39,2 mg, 0,483 mmol) og pyridin (104 µL, 1,29 mmol) ble satt til, og reaksjonen ble oppvarmet til 45 °C i 45 minutter. 3-(2-metylpyridin-3-yloksy)-5-(pyridin-2-yltio)pyridin-2-amin (100 mg, 0,322 mmol) ble satt til, og reaksjonen ble oppvarmet til 65 °C natten over. Reaksjonen ble fordelt mellom EtOAc og vann, tørket, filtrert og konsentrert. Resten ble renset over silikagel (80 % EtOAc i heksaner) for å gi (S) N-(3-(2-metylpyridin-3-yloksy)-5-(pyridin-2-yltio)pyridin-2-yl)-3-(2,2,5,5-tetrametyl-1,3-dioksolan-4-yl)-1,2,4-tiadiazol-5-amin (145 mg, 0,277 mmol, 86,1 % utbytte).

Trinn H: (S)-N-(3-(2-metylpyridin-3-yloksy)-5-(pyridin-2-yltio)pyridin-2-yl)-3-(2,2,5,5-tetrametyl-1,3-dioksolan-4-yl)-1,2,4-tiadiazol-5-amin (145 mg, 0,2774 mmol) ble løst i EtOH (5 ml) og 6M HCl (0,3 ml) ble satt til. Reaksjonen ble omrørt ved omgivelsestemperatur i 2 timer og deretter ved 70 °C i 2 timer. Reaksjonen ble avkjølt til omgivelsestemperatur og fordelt mellom CH₂Cl₂ og mettet vandig natriumbikarbonat. Det organiske sjiktet ble tørket, filtrert, konsentrert og renset over silikagel (10 % metanol i EtOAc) for å gi (S)-2-metyl-1-(5-(3-(2-metylpyridin-3-yloksy)-5-(pyridin-2-yltio)pyridin-2-ylamino)-1,2,4-tiadiazol)-3-yl)propan-1,2-diolhydroklorid (111,7 mg, 0,215 mmol, 77,6 %

utbytte) som et blekt gult faststoff etter HCl-saltdannelse. Massespekter (apci) $m/z = 465,2$ ($M+H-HCl$).

Eksempel 144

(S)-1-(5-(5-(2-metoksyetyltio)-3-(2-metylpyridin-3-yloksy)pyridin-2-ylamino)-1,2,4-tiadiazol-3-yl)etan-1,2-diolhydroklorid



Trinn A: Til en løsning av 2-metylpyridin-3-ol (11,8 g, 108 mmol) i DMF ved 0 °C ble det satt til natriumhydrid (60 % dispersjon i olje, 4,32 g, 108 mmol) i små porsjoner, og reaksjonen ble oppvarmet til omgivelsestemperatur. 5-brom-3-nitropikolinonitril (24,6 g, 108 mmol) ble satt til, og reaksjonen ble omrørt natten over ved omgivelsestemperatur. Reaksjonen ble helt i vann (1000 ml) og det vandige sjiktet ekstrahert med EtOAc. De kombinerte organiske sjiktene ble vasket med vann og saltløsning, tørket over $MgSO_4$ og konsentrert in vacuo for å gi 5-brom-3-(2-metylpyridin-3-yloksy)pikolinonitril (15 g, 48 %).

Trinn B: Til 5-brom-3-(2-metylpyridin-3-yloksy)pikotinonitril (15 g, 52 mmol) ble det satt til konsentrert H_2SO_4 (30 ml) og slurryen ble omrørt natten over, på hvilket punkt materialet ble helt løst. Reaksjonen ble helt i 0 °C vann i små porsjoner. Mens temperaturen ble holdt under 20 °C, ble det vandige sjiktet gjort basisk ved tilsetningen av NaOH-pellets, til en pH på ca. 5, på hvilket punkt det ble dannet et faststoff. Faststoffet ble filtrert og det gjenværende vandige sjiktet ble ekstrahert med EtOAc. De organiske sjiktene, kombinert med faststoffet, ble vasket med saltløsning, tørket over $MgSO_4$ og konsentrert in vacuo for å gi 5-brom-3-(2-metylpyridin-3-yloksy)pikolinamid (11 g, 69 %).

Trinn C: Til en løsning av NaOH (2M, 90 ml, 182 mmol) ved 0 °C ble det satt til brom (8,71 g, 54 mmol), og reaksjonen ble omrørt ved 0 °C i 30 minutter. 5-brom-3-(2-metylpyridin-3-yloksy)pikolinamid (11,2 g, 36,3 mmol) i dioksaner (100 ml) ble tilsatt, og reaksjonen ble omrørt ved omgivelsestemperatur i 1 time fulgt av oppvarming ved 80 °C i 1 time. Reaksjonen ble avkjølt til

omgivelsestemperatur og surgjort til pH 1 ved anvendelse av konsentrert HCl. Reaksjonen ble gjort basisk og et faststoff skilt ut. Faststoffet ble filtrert og tørket in vacuo for å gi produktet 5-brom-3-(2-metylpyridin-3-yloksy)pyridin-2-amin (4,1 g, 41 %).

5

Trinn D: I 1000 ml DI vann ble det satt til hydroksylaminhydroklorid (51,0 g, 734 mmol), og reaksjonen ble omrørt i 5 minutter. Natriumkarbonat (38,1 g, 360 mmol) ble satt til i 3 store porsjoner, og reaksjonen ble omrørt i 15 minutter. THF (700 ml) ble tilsatt reaksjonen og (R)-1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-2-karbaldehyd (125 g, 734 mmol) ble satt til i 1 porsjon i 800 ml THF. Reaksjonen ble omrørt i 4 timer og helt i en 4 l separasjonstrakt, og sjiktene ble separert. Det vandige sjiktet ble ekstrahert to ganger med MTBE (3000 ml total). De kombinerte organiske sjiktene ble vasket med vann (700 ml) og saltløsning (300 ml), tørket over MgSO₄ og konsentrert in vacuo for å gi (S)-1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-2-karbaldehydoksim (135 g, 99 %) som en klar viskøs olje.

10

15

Trinn E: Til en 4-halset 2 l rundbunnet kolbe ble det satt til (S)-1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-2-karbaldehydoksim (135,1 g, 729,4 mmol), og blandingen ble løst i 750 ml DMF. Reaksjonen ble plassert i et vannbad og 1-klorpyrrolidin-2,5-dion (97,40 g, 729,4 mmol) ble satt til porsjonsvis i løpet av 2 minutter. Reaksjonen ble omrørt i vannbadet i 3 timer, deretter fortynnet med 2 l MTBE og vasket med 1 l vann. Det vandige sjiktet ble ekstrahert med 500 ml MTBE. De kombinerte organiske sjiktene ble vasket med vann (5 x 800 ml) og saltløsning (300 ml), tørket over MgSO₄ og konsentrert in vacuo for å gi ytterligere (R)-N-hydroksy-1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-2-karbimidoylchlorid (158 g, 98 %) som en grønn viskøs olje.

20

25

Trinn F: I en 4-halset 5 l kolbe ble det satt til (R)-N-hydroksy-1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-2-karbimidoylchlorid (158 g, 719 mmol) i 2,5 l THF. Materialet ble avkjølt til 3 °C og metansulfonylchlorid (56,1 ml, 719 mmol) tilsatt i 10 ml porsjoner i løpet av 10 minutter. N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (126 ml, 719 mmol) ble satt til gjennom en ekstra trakt i løpet av 12 minutter. Reaksjonen ble omrørt i et isbad i 30 minutter og deretter ved omgivelsestemperatur i 1 time. Reaksjonen ble filtrert og faststoffene vasket med MTBE (3 l). Filtratet ble konsentrert og resten ble rensset over silikagel (3 kg

30

35

silika, 7:1 til 3:1 heksan/EtOAc) for å gi en olje som langsomt størknet under vakuum. Faststoffene ble malt ved anvendelse av en morter og støter, vasket med heksaner (ca. 1000ml) og tørket for å gi (R)-N-(metylsulfonyloksy)-1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-2-karbimidoylchlorid (158 g, 531 mmol, 73,8 % utbytte) som et hvitt faststoff.

Trinn G: I 100 ml acetonitril ble det satt til natriumtioisocyanat (1,5 g, 20 mmol), pyridin (3,5 g, 44 mmol), etterfulgt av (R)-N-(metylsulfonyloksy)-1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-2-karbimidoylchlorid (5,2 g, 18 mmol) og reaksjonen oppvarmet til 60 °C i 30 minutter. 5-brom-3-(2-metylpyridin-3-yloksy)pyridin-2-amin (4,1g, 15 mmol) ble satt til, og reaksjonen ble oppvarmet natten over ved 60 °C. Reaksjonen ble konsentrert til kvart volum, og resten ble fordelt mellom EtOAc og vann gjort basisk med 1N NaOH. De kombinerte organiske sjiktene ble separert og det vandige sjiktet ekstrahert med EtOAc. De kombinerte organiske sjiktene ble vasket med saltløsning, tørket over MgSO₄ og konsentrert in vacuo. Materialet ble rensset på silikagel (25 % EtOAc i CH₂Cl₂) for å gi (S)-N-(5-brom-3-(2-metylpyridin-3-yloksy)pyridin-2-yl)-3-(1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-2-yl)-1,2,4-tiadiazol-5-amin (5,4 g, 73 %).

Trinn H: Til en løsning av (S)-N-(5-brom-3-(2-metylpyridin-3-yloksy)pyridin-2-yl)-3-(1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-2-yl)-1,2,4-tiadiazol-5-amin (3,1 g, 6,14 mmol) i dioksaner (30 ml) kontinuerlig rensset med nitrogen ble det satt til xantfos (0,177 g, 0,303 mmol), Pd₂dba₃ (0,14 g, 0,153 mmol), metyl-3-merkaptopropanoat (0,73 g, 6,14 mmol) og N,N-diisopropyletylamin (1,17 ml, 6,45 mmol), og reaksjonen ble oppvarmet natten over ved 80 °C. Reaksjonen ble konsentrert in vacuo og resten rensset over silikagel (5 % MeOH/CH₂Cl₂) for å gi (S)-metyl-3-(6-(3-(1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-2-yl)-1,2,4-tiadiazol-5-ylamino)-5-(2-metylpyridin-3-yloksy)pyridin-3-yltio)propanoat (2,3 g, 68 %).

Trinn I: (S)-metyl 3-(6-(3-(1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-2-yl)-1,2,4-tiadiazol-5-ylamino)-5-(2-metylpyridin-3-yloksy)pyridin-3-yltio)propanoat (2,0 g, 3,68 mmol) ble løst i THF (20 ml) og nitrogen ble boblet gjennom løsningen i 5 minutter. Kalium-2-metylpropan-2-olat (1 M i THF, 11,0 ml, 11,0 mmol) ble satt til, og reaksjonen ble omrørt ved omgivelsestemperatur i 1 minutt. 1-brom-2-metoksyetan (0,518 ml, 5,52 mmol) ble satt til, og reaksjonen ble omrørt ved omgivelsestemperatur i 20 minutter. Reaksjonen ble fordelt mellom EtOAc og

vandig NH_4Cl , tørket, filtrert og konsentrert. Resten ble rensset over silikagel (100 % EtOAc) for å gi (S)-N-(5-(2-metoksyetyltio)-3-(2-metylpyridin-3-yloksy)pyridin-2-yl)-3-(1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-2-yl)-1,2,4-tiadiazol-5-amin (1,9 g, 3,68 mmol, 100 % utbytte).

5

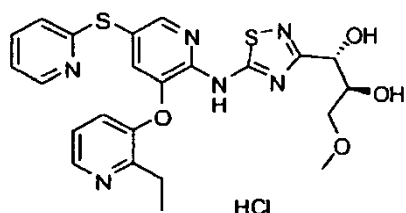
Trinn J: (S)-N-(5-(2-metoksyetyltio)-3-(2-metylpyridin-3-yloksy)pyridin-2-yl)-3-(1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-2-yl)-1,2,4-tiadiazol-2-amin (1,9 g, 3,68 mmol) ble løst i EtOH (50 ml) og 6M HCl (3 ml) tilsatt og oppvarmet til 60 °C i 1,5 timer. Reaksjonen ble avkjølt til omgivelsestemperatur og fordelt mellom CH_2Cl_2 og mettet vandig natriumbikarbonat, ekstrahert med CH_2Cl_2 , tørket, filtrert og konsentrert. Resten ble rensset over silikagel (0 til 10 % metanol i EtOAc) for å gi (S)-1-(5-(5-(2-metoksyetyltio)-3-(2-metylpyridin-3-yloksy)pyridin-2-ylamino)-1,2,4-tiadiazol-3-yl)etan-1,2-diolhydroklorid (1,13 g, 2,39 mmol, 65,0 % utbytte) som et hvitt faststoff etter HCl-saltdannelse. Massespekter (apci) $m/z = 436,1$ (M+H-HCl).

10

15

Eksempel 145

(1S,2S)-1-(5-(3-(2-etylpyridin-3-yloksy)-5-(pyridin-2-yltio)pyridin-2-ylamino)-1,2,4-tiadiazol-3-yl)-3-metoksypropan-1,2-diolhydroklorid



20

Trinn A: 2-brompyridin-3-ylacetat (10 g, 46 mmol) ble løst i THF (80 ml) og trietylamin (32 ml, 231mmol), etynyltrimetylsilan (19,5 ml, 139 mmol) og CuI (0,44 g, 2,3 mmol) ble satt til. Blandingen ble avgasset med argon i 15 minutter. $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (1,6 g, 2,3 mmol) ble satt til og blandingen omrørt under argon ved omgivelsestemperatur i 18 timer. Reaksjonen ble konsentrert in vacuo, løst i 25 % EtOAc i heksaner, filtrert og rensset over silikagel (25 % etylacetat/heksaner) for å gi 2-((trimetylsilyl)etynyl)pyridin-3-ylacetat (9,7 g, 41 mmol).

25

Trinn B: Til en løsning av 2-((trimetylsilyl)etynyl)pyridin-3-ylacetat (9,5 g, 41 mmol) i THF (200 ml) ble det tilsatt vann (25 ml). Reaksjonen ble avkjølt til 0 °C

30

og TBAF (1M, 45 ml, 45 mmol) ble satt til. Blandingen ble oppvarmet til omgivelsestemperatur og omrørt i 1 time. Vann (100 ml) ble tilsatt og volumet ble redusert til det halve. Produktet ble ekstrahert i eter (3 x 100 ml), vasket med saltløsning og tørket over MgSO_4 . Løsningen ble konsentrert in vacuo for å gi 2-etynylpyridin-3-ylacetat (5,5 g, 34 mmol) som en lys brun olje.

Trinn C: Til en løsning av 2-etynylpyridin-3-ylacetat (5,0 g, 31 mmol) i etanol (50 ml) ble det tilsatt PtO_2 (0,50 g, 2,2 mmol). Blandingen ble avgasset med nitrogen og plassert under en tolags ballong med hydrogen. Reaksjonen ble omrørt ved omgivelsestemperatur i 30 minutter. Blandingen ble filtrert og konsentrert in vacuo for å gi 2-etylpyridin-3-ylacetat (5,1 g, 31 mmol) som ble anvendt uten ytterligere rensing.

Trinn D: Til en løsning av 2-etylpyridin-3-ylacetat (5,1 g, 31 mmol) i etanol (50 ml) ble det tilsatt 3M LiOH (50 ml, 150 mmol). Reaksjonsblandingen omrørt ved omgivelsestemperatur i 30 minutter. Blandingen ble konsentrert til tørrhet og renses over silikagel (10 % MeOH i CH_2Cl_2) for å gi 2-etylpyridin-3-ol (2,5 g, 20 mmol).

Trinn E: 2-etylpyridin-3-ol (27,5 g, 223 mmol) ble løst i DMF (900 ml) og avkjølt i et isbad. 60 % natriumhydrid (8,93 g, 223 mmol) ble satt til porsjonsvis og omrørt i et isbad i 30 minutter. 5-brom-3-nitropikolinonitril (50,9 g, 223 mmol) ble satt til i én porsjon, og reaksjonen ble omrørt i et isbad i 1 time. Pyridin-2(1H)-tion (24,8 g, 223 mmol) ble satt til, etterfulgt av 60 % natriumhydrid (8,93 g, 223 mmol) og reaksjonen ble omrørt i et isbad under langsom oppvarming til omgivelsestemperatur natten over. Reaksjonen ble konsentrert in vacuo til ca. 300 ml og helt i 3 l vann med kraftig omrøring. Blandingen ble ekstrahert med EtOAc, vasket med vann og saltløsning, tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert for å gi 3-(2-etylpyridin-3-yloksy)-5-(pyridin-2-yltio)pikolinonitril (81 g, 242 mmol, 108 % utbytte) som en mørk olje.

Trinn F: 3-(2-etylpyridin-3-yloksy)-5-(pyridin-2-yltio)pikolinonitril (80 g, 239 mmol) ble avkjølt i et is-/acetonbad. 12M hydrogenklorid (598 ml, 7177 mmol) ble avkjølt i et is-/acetonbad og deretter langsomt satt til oljen i kolben. Etter kraftig omrøring i 40 minutter var alt utgangsmateriale løst og badet ble fjernet og blandingen ble omrørt ved omgivelsestemperatur over helgen. Reaksjonen

ble avkjølt i et isbad og 6N NaOH (1200 ml) ble langsomt satt til mens temperaturen ble holdt under 20 °C til en endelig pH på ca. 9. Den vandige blandingen ble ekstrahert med CH₂Cl₂, vasket med vann og saltløsning, tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert for å gi 3-(2-etylpyridin-3-yloksy)-5-(pyridin-2-yltio)pikolinamid (71 g, 201 mmol, 84 % utbytte) som et mørk grønt skum.

Trinn G: 3-(2-etylpyridin-3-yloksy)-5-(pyridin-2-yltio)pikolinamid (71 g, 201 mmol) ble løst i MeOH (1 l). 1-brompyrrolidin-2,5-dion (46,6 g, 262 mmol) ble satt til, og reaksjonen ble omrørt ved omgivelsestemperatur i 5 minutter og deretter avkjølt i et isbad. Natriumhydroksid (41,9 g, 1048 mmol) løst i vann (200 ml) ble langsomt satt til, og reaksjonen ble omrørt ved omgivelsestemperatur i 1 time, tilbakestrømmet i 8 timer og deretter avkjølt til omgivelsestemperatur natten over. Reaksjonen ble fortynnet med 2,5 l vann og 0,5 l NH₄Cl og omrørt i 30 minutter. Presipitatet ble filtrert og tørket for å gi 3-(2-etylpyridin-3-yloksy)-5-(pyridin-2-yltio)pyridin-2-amin (52,6 g, 162 mmol, 80,5 % utbytte) som et brunt faststoff.

Trinn H: (2R,3R)-dietyl 2,3-dihydroksysuksinat (82,99 ml, 485,0 mmol) ble løst i toluen (400 ml) og sykloheksanon (55,29 ml, 533,5 mmol) og Amberlyst 15 ionebytteharpiks (2,0 g) ble satt til og reaksjonen tilbakestrømmet under et Dean Stark-apparat i 12 timer. Reaksjonen ble avkjølt til omgivelsestemperatur, filtrert og konsentrert. Resten ble destillert ved 0,5 mM Hg og 125–140 °C fraksjonen ble samlet for å gi (2R,3R)-dietyl 1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-2,3-dikarboksylat (91,3 g, 66 % utbytte).

Trinn I: (2R,3R)-dietyl 1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-2,3-dikarboksylat (91,3 g, 319 mmol) ble løst i THF (1,5 l) og avkjølt i isbad. 2M LAH (120 ml, 239 mmol) ble langsomt satt til og reaksjonen omrørt ved 0 °C. Små alikvoter ble tatt og ¹H NMR analysert med henblikk på fullstendig reaksjon. Natriumsulfatdekahydrat ble langsomt satt til og tillatt å omrøres ved omgivelsestemperatur i 1 time. Reaksjonen ble filtrert gjennom celite og konsentrert for å gi batch 1 (45,3 g). Celiten ble omrørt i EtOAc i 30 min og filtrert på nytt for å gi batch 2 (9,8 g). Celiten ble omrørt på nytt i CH₂Cl₂/MeOH i 30 min og filtrert på nytt for å gi batch 3 (1,6 g). De tre batchene ble kombinert for å gi (2S,3S)-1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-2,3-diylmetanol (56,7 g, 88 % utbytte).

Trinn J: (2S,3S)-1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-2,3-diyl dimetanol (65 g, 321,4 mmol) ble løst i DMF (500 ml) og avkjølt i et isbad. 60 % natriumhydrid (15,43 g, 385,7 mmol) ble langsomt satt til, og reaksjonen ble omrørt i 30 minutter i et isbad og deretter oppvarmet til omgivelsestemperatur i 2 timer. Jodmetan (20,05 ml, 321,4 mmol) ble satt til, og reaksjonen ble omrørt ved omgivelsestemperatur natten over. Mesteparten av DMF ble fjernet på en rotasjonsfordamper og resten ble fordelt mellom vandig NH_4Cl og EtOAc. Det organiske sjiktet ble vasket med saltløsning, tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert. Resten ble rensset over 1 kg SiO_2 (20 til 40 % EtOAc i heksaner) for å gi ((2S,3S)-3-(metoksymetyl)-1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-2-yl)metanol (31,3 g, 144,7 mmol, 45,03 % utbytte) som en olje.

Trinn K: En løsning av metylsulfinylmetan (20,6 ml, 289 mmol) i CH_2Cl_2 (260 ml) ved -60°C , ble dråpevis satt til en 2M løsning av oksalyldiklorid (15,2 ml, 174 mmol) i CH_2Cl_2 (80 ml). Blandingen ble omrørt i 20 minutter og deretter ble en løsning av ((2S,3S)-3-(metoksymetyl)-1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-2-yl)metanol (31,3 g, 145 mmol) i CH_2Cl_2 (80 ml) satt til dråpevis. Blandingen ble omrørt i 10 minutter og deretter ble trietylamin (101 ml, 724 mmol) langsomt tilsatt. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til omgivelsestemperatur og vann ble satt til. Da blandingen ble klar, ble den ekstrahert med CH_2Cl_2 , tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert for å gi ubearbeidet (2R,3S)-3-(metoksymetyl)-1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-2-karbaldehyd (34,3 g, 96,2 % utbytte, 87 % renhet) som ble tatt videre til neste reaksjon uten ytterligere rensing.

Trinn L: Ubearbeidet (2R,3S)-3-(metoksymetyl)-1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-2-karbaldehyd (31 g, 145 mmol) ble løst i 1:1 metanol:vann (600 ml) og hydroksylaminhydroklorid (10,1 g, 145 mmol) og Na_2CO_3 (7,67 g, 72,3 mmol) ble satt til. Reaksjonen ble omrørt ved omgivelsestemperatur i 3 timer. Metanolet ble fjernet under redusert trykk og det gjenværende materialet ble ekstrahert med CH_2Cl_2 , tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert for å gi 3-(metoksymetyl)-1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-2-karbaldehydoksime (33,6 g, 147 mmol, 101 % utbytte) som ble tatt videre uten rensing.

Trinn M: 3-(metoksymetyl)-1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-2-karbaldehydoksिम (33,2 g, 145 mmol) ble løst i DMF (600 ml) og avkjølt i et isbad. 1-klorpyrrolidin-2,5-dion (19,3 g, 145 mmol) ble satt til og reaksjonen tillatt å varmes langsomt opp til omgivelsestemperatur natten over. Det meste av DMF ble fjernet under redusert trykk og det gjenværende materialet ble fordelt mellom vann og EtOAc. Det organiske sjiktet ble vasket med vann og saltløsning, tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert for å gi (2R,3S)-N-hydroksy-3-(metoksymetyl)-1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-2-karbimidoylchlorid (35,6 g, 135 mmol, 93,2 % utbytte) som ble tatt videre uten ytterligere rensing.

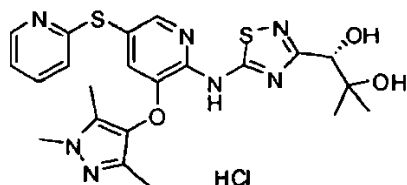
Trinn N: (2R,3S)-N-hydroksy-3-(metoksymetyl)-1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-2-karbimidoylchlorid (35,6 g, 135,0 mmol) ble løst i Et₂O (600 ml) og avkjølt i et isbad. Metansulfonylchlorid (10,49 ml, 135,0 mmol) ble satt til, etterfulgt av dråpevis tilsetning av trietylamin (18,82 ml, 135,0 mmol). Reaksjonen ble omrørt i 30 minutter og deretter filtrert og konsentrert. Resten ble renses på 1 kg SiO₂ (1 til 5 % EtOAc i CH₂Cl₂) for å gi (2R,3S)-3-(metoksymetyl)-N-(metylsulfonyloksy)-1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-2-karbimidoylchlorid (22,6 g, 66,12 mmol, 48,98 % utbytte).

Trinn O: (2R,3S)-3-(metoksymetyl)-N-(metylsulfonyloksy)-1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-2-karbimidoylchlorid (2,29 g, 6,70 mmol) ble løst i EtOAc (40 ml) og NaNCS (0,544 g, 6,70 mmol) og pyridin (1,44 ml, 17,9 mmol) ble satt til, og reaksjonen ble oppvarmet til 45 °C i 45 minutter. 3-(2-etylpyridin-3-yloksy)-5-(pyridin-2-yltio)pyridin-2-amin (1,45 g, 4,47 mmol) ble satt til, og reaksjonen ble oppvarmet til 70 °C natten over. (2R,3S)-3-(metoksymetyl)-N-(metylsulfonyloksy)-1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-2-karbimidoylchlorid (1,15 g, 3,3 mmol) ble løst i EtOAc (20 ml). NaNCS (0,270 g, 3,3 mmol) og pyridin (0,7 ml, 9,0 mmol) ble satt til, og reaksjonen ble oppvarmet til 45 °C i 45 minutter. Denne løsningen ble satt til den første reaksjonen og oppvarmet til 70 °C natten over. Reaksjonen ble avkjølt og fordelt mellom EtOAc og vann, tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert. Resten ble renses over silikagel (80 % EtOAc i heksan) for å gi N-(3-(2-etylpyridin-3-yloksy)-5-(pyridin-2-yltio)pyridin-2-yl)-3-((2S,3S)-3-(metoksymetyl)-1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-2-yl)-1,2,4-tiadiazol-5-amin (1,6 g, 2,70 mmol, 60,4 % utbytte).

Trinn P: N-(3-(2-etylpyridin-3-yloksy)-5-(pyridin-2-yltio)pyridin-2-yl)-3-((2S,3S)-3-(metoksymetyl)-1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-2-yl)-1,2,4-tiadiazol-5-amin (1,6 g, 2,70 mmol) ble løst i EtOH (30 ml) og 4N HCl (1 ml) tilsatt og oppvarmet til 50 °C natten over. Ytterligere 4N HCl ble satt til (1 ml) og oppvarmet i 4 timer. Reaksjonen ble avkjølt til omgivelsestemperatur, fordelt mellom CH₂Cl₂ og mettet vandig natriumbikarbonat, ekstrahert med CH₂Cl₂, tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert. Resten ble renset over silikagel (10 % metanol i EtOAc) for å gi (1S,2S)-1-(5-(3-(2-etylpyridin-3-yloksy)-5-(pyridin-2-yltio)pyridin-2-ylamino)-1,2,4-tiadiazol-3-yl)-3-metoksypropan-1,2-diolhydroklorid (,957 g, 1,74 mmol, 64,6 % utbytte) som et brunt faststoff etter HCl-saltdannelse. Massespekter (apci) m/z = 513,1 (M+H-HCl).

Eksempel 146

(S)-2-metyl-1-(5-(5-(pyridin-2-yltio)-3-(1,3,5-trimetyl-1H-pyrazol-4-yloksy)pyridin-2-ylamino)-1,2,4-tiadiazol-3-yl)propan-1,2-diolhydroklorid



Trinn A: En kolbe ble fylt med pulverisert kaliumhydroksid (21,89 g, 390,2 mmol), benzosyre (47,65 g, 390,2 mmol) og DMF (500 ml) ble satt til. Blandingen ble oppvarmet ved 50 °C i 1 time. 3-klorpentan-2,4-dion (52,5 g, 390,2 mmol) ble satt til, og reaksjonen ble omrørt ved 50 °C natten over. Reaksjonen ble avkjølt til omgivelsestemperatur, fortynnet i vann (1,5 l) og ekstrahert med eter (3 x 500 ml). De kombinerte organiske sjiktene ble vasket med vann, mettet NH₄Cl og saltløsning. Det organiske sjiktet ble tørket over natriumsulfat og konsentrert in vacuo for å gi 2,4-dioksopentan-3-ylbenzoat (82,59 g, 96,12 % utbytte) som en gul olje.

Trinn B: En kolbe ble fylt med 2,4-dioksopentan-3-ylbenzoat (82,59 g, 375,0 mmol) og etanol (1,5 l) ble satt til. Metylhydrazin (39,90 ml, 750,1 mmol) i etanol (150 ml) ble tilsatt, og reaksjonen ble omrørt ved omgivelsestemperatur i

2 timer, deretter konsentrert in vacuo for å gi 1,3,5-trimetyl-1H-pyrazol-4-ylbenzoat (80 g, 92,6 % utbytte).

5 Trinn C: En kolbe ble fylt med 1,3,5-trimetyl-1H-pyrazol-4-ylbenzoat (80 g, 347 mmol) og tilsatt 500 ml etanol. 3M NaOH (174 ml, 521 mmol) ble satt til, og reaksjonen ble omrørt ved omgivelsestemperatur i 2 timer. Etanolet ble fjernet in vacuo og det vandige sjiktet ble ekstrahert med diklormetan, etylacetat og diklormetan:isopropylalkohol (4:1). De kombinerte organiske sjiktene ble tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert in vacuo for å gi 1,3,5-trimetyl-1H-pyrazol-4-ol (34 g, 78 % utbytte) som hvitt faststoff.

15 Trinn D: En kolbe ble fylt med 1,3,5-trimetyl-1H-pyrazol-4-ol (10,46 g, 82,89 mmol) og DMF:dioksan (9:1) (700 ml). Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 0 °C og 60 % natriumhydrid (3,315 g, 82,89 mmol) ble satt til porsjonsvis. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 15 minutter og 5-brom-3-nitropikolinonitril (18 g, 78,95 mmol) ble satt til. Reaksjonen ble omrørt ved omgivelsestemperatur i 3 timer, deretter helt langsomt i 600 ml vann og omrørt i 10 minutter. De resulterende faststoffene ble filtrert og tørket for å gi 5-brom-3-(1,3,5-trimetyl-1H-pyrazol-4-yloksy)pikolinonitril (23,70 g, 97,74 % utbytte) som svært lys brunt (hvitt) faststoff.

25 Trinn E: En kolbe ble fylt med 5-brom-3-(1,3,5-trimetyl-1H-pyrazol-4-yloksy)pikolinonitril (27,77 g, 90,41 mmol), pyridin-2-tiol (10,55 g, 94,93 mmol) og DMF (300 ml). Reaksjonen ble avkjølt til 0 °C og 95 % natriumhydrid (2,741 g, 108,5 mmol) ble satt til porsjonsvis. Reaksjonen ble omrørt ved omgivelsestemperatur natten over, deretter forsiktig fortynnet med vann (2 l) og ekstrahert med etylacetat. Det organiske sjiktet ble vasket med saltløsning (4 x 500 ml), tørket over natriumsulfat og konsentrert for å gi 5-(pyridin-2-yltio)-3-(1,3,5-trimetyl-1H-pyrazol-4-yloksy)pikolinonitril (29,50 g, 87,43 mmol, 96,70 % utbytte) som gult faststoff.

35 Trinn F: En kolbe ble fylt med 5-(pyridin-2-yltio)-3-(1,3,5-trimetyl-1H-pyrazol-4-yloksy)pikolinonitril (35,19 g, 88,1 mmol) og svovelsyre (227,3 g, 2317 mmol) og omrørt ved omgivelsestemperatur natten over. Vann (100 ml) ble tilsatt svært langsomt til reaksjonen, hvilken ble avkjølt i et isbad og deretter ble 150 g is satt til. NaOH (40 %) ble langsomt tilsatt inntil pH ble justert til ca. 12.

Blandingen ble ekstrahert etylacetat (750 ml x 2) og diklormetan (500 ml). De kombinerte organiske sjiktene ble tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert in vacuo for å gi 5-(pyridin-2-yltio)-3-(1,3,5-trimetyl-1H-pyrazol-4-yloksy)pikolinamid (27,69 g, 77,9 mmol, 89 % utbytte).

5

Trinn G: En kolbe ble fylt med kaliumhydroksid (78,8 ml, 236 mmol), brom (4,04 ml, 78,8 mmol) ble satt til, og reaksjonen ble omrørt ved omgivelsestemperatur i 15 minutter. 5-(pyridin-2-yltio)-3-(1,3,5-trimetyl-1H-pyrazol-4-yloksy)pikolinamid (14 g, 39,4 mmol) i dioksan (280 ml) ble tilsatt, og reaksjonen ble omrørt ved omgivelsestemperatur natten over. Vann (300 ml) ble tilsatt og reaksjonen ble ekstrahert med etylacetat. Det organiske sjiktet ble tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert. Resten ble renset over silikagel (50 til 100 % etylacetat i heksaner) for å gi 5-(pyridin-2-yltio)-3-(1,3,5-trimetyl-1H-pyrazol-4-yloksy)pyridin-2-amin (4,64 g, 14,18 mmol, 36 % utbytte) som gult faststoff.

10

15

Trinn H: (R)-2,2,5,5-tetrametyl-1,3-dioksolan-4-karbaldehyd (16 g, 101 mmol) [Burger, A. Synthesis 1989, (2) 93–97] ble løst i 1:1 metanol:vann (250 ml). Hydroksylaminhydroklorid (7,0 g, 101 mmol) og Na₂CO₃ (5,4 g, 51 mmol) ble satt til, og reaksjonen ble omrørt ved omgivelsestemperatur i 2 timer. Metanolet ble delvis fjernet in vacuo og det vandige sjiktet ble ekstrahert med CH₂Cl₂, tørket, filtrert og konsentrert for å gi (S)-2,2,5,5-tetrametyl-1,3-dioksolan-4-karbaldehydoksim (13 g, 75 mmol, 74 % utbytte) som en ravfarget olje.

20

25

Trinn I: (S)-2,2,5,5-tetrametyl-1,3-dioksolan-4-karbaldehydoksim (13 g, 75,1 mmol) ble løst i DMF (200 ml) og avkjølt i et isbad. 1-klorpyrrolidin-2,5-dion (10,0 g, 75,1 mmol) ble satt til, og reaksjonen ble omrørt natten over under langsom oppvarming til omgivelsestemperatur. Den blekgule løsningen ble helt i vann (1,5 l) og ekstrahert med EtOAc. De kombinerte organiske sjiktene ble vasket med vann og saltløsning, tørket, filtrert og konsentrert. Resten ble renset over silikagel (40 % EtOAc i heksaner) for å gi (R)-N-hydroksy-2,2,5,5-tetrametyl-1,3-dioksolan-4-karbimidoylklorid (12,4 g, 59,7 mmol, 79,6 % utbytte).

30

Trinn J: (R)-N-hydroksy-2,2,5,5-tetrametyl-1,3-dioksolan-4-karbimidoylklorid (12,4 g, 59,7 mmol) ble løst i Et₂O (200 ml) og avkjølt i et isbad. Metansulfonylklorid (4,6 ml, 59,7 mmol) ble satt til. Trietylamin (8,3 ml, 59,7

35

mmol) ble langsomt satt til, og reaksjonen ble omrørt i et isbad i 30 minutter. Reaksjonen ble filtrert og konsentrert. Resten ble renset over silikagel (100 % CH₂Cl₂) for å gi (R)-2,2,5,5-tetrametyl-N-(metylsulfonyloksy)-1,3-dioksolan-4-karbimidoylchlorid (11,3 g, 39,55 mmol, 66,22 % utbytte) som et hvitt faststoff.

5

Trinn K: En kolbe ble fylt med (R)-2,2,5,5-tetrametyl-N-(metylsulfonyloksy)-1,3-dioksolan-4-karbimidoylchlorid (0,371 g, 1,30 mmol), natriumtiocyanat (0,0929 g, 1,15 mmol), pyridin (0,278 ml, 3,44 mmol) og acetonitril (25 ml), og reaksjonen ble oppvarmet til 40 °C i 30 minutter. 5-(pyridin-2-yltio)-3-(1,3,5-trimetyl-1H-pyrazol-4-yloksy)pyridin-2-amin (0,250 g, 0,764 mmol) ble satt til, og reaksjonen ble omrørt ved 70 °C natten over. Vann ble satt til og reaksjonen ble ekstrahert med etylacetat. Det organiske sjiktet ble tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert. Resten ble renset over silikagel (50 til 100 % etylacetat i heksaner) for å gi (S)-N-(5-(pyridin-2-yltio)-3-(1,3,5-trimetyl-1H-pyrazol-4-yloksy)pyridin-2-yl)-3-(2,2,5,5-tetrametyl-1,3-dioksolan-4-yl)-1,2,4-tiadiazol-5-amin (0,233 g, 56,5 % utbytte) som gult faststoff.

10

15

Trinn L: En kolbe ble fylt med (S)-N-(5-(pyridin-2-yltio)-3-(1,3,5-trimetyl-1H-pyrazol-4-yloksy)pyridin-2-yl)-3-(2,2,5,5-tetrametyl-1,3-dioksolan-4-yl)-1,2,4-tiadiazol-5-amin (0,233 g, 0,432 mmol), etanol (10 ml) og 3M HCl (0,288 ml, 0,863 mmol). Reaksjonen ble oppvarmet til 75 °C i 1 time og deretter konsentrert in vacuo. Eter ble satt til resten og blandingen ble omrørt i 2 minutter for å skille ut produktet. Blandingen ble dekantert og de resulterende faststoffene ble tørket in vacuo for å gi (S)-2-metyl-1-(5-(5-(pyridin-2-yltio)-3-(1,3,5-trimetyl-1H-pyrazol-4-yloksy)pyridin-2-ylamino)-1,2,4-tiadiazol-3-yl)propan-1,2-diolhydroklorid (0,248 g, 0,387 mmol, 89,6 % utbytte) som gult faststoff. Massespekter (apci) m/z = 500,1 (M+H-HCl).

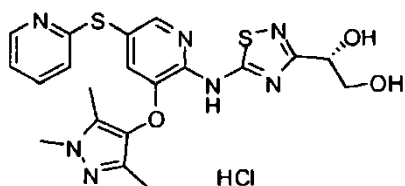
20

25

Eksempel 147

(S)-1-(5-(5-(pyridin-2-yltio)-3-(1,3,5-trimetyl-1H-pyrazol-4-yloksy)pyridin-2-ylamino)-1,2,4-tiadiazol-3-yl)etan-1,2-diolhydroklorid

30



Trinn A: En kolbe ble fylt med pulverisert kaliumhydroksid (21,89 g, 390,2 mmol), benzosyre (47,65 g, 390,2 mmol) og DMF (500 ml). Blandingen ble oppvarmet ved 50 °C i 1 time. 3-klorpentan-2,4-dion (52,5 g, 390,2 mmol) ble satt til, og reaksjonen ble omrørt ved 50 °C natten over. Reaksjonen ble avkjølt til omgivelsestemperatur, fortynnet i vann (1,5 l) og ekstrahert med eter (3 x 500 ml). De kombinerte organiske sjiktene ble vasket med vann, mettet NH₄Cl og saltløsning. Det organiske sjiktet ble tørket over natriumsulfat og konsentrert in vacuo for å gi 2,4-dioksopentan-3-ylbenzoat (82,59 g, 96,12 % utbytte) som gul olje.

Trinn B: En kolbe ble fylt med 2,4-dioksopentan-3-ylbenzoat (82,59 g, 375,0 mmol) og etanol (1,5 l) ble satt til. Til denne løsningen ble det satt til metylhydrazin (39,90 ml, 750,1 mmol) i etanol (150 ml). Reaksjonen ble omrørt ved omgivelsestemperatur i 2 timer og konsentrert in vacuo for å gi 1,3,5-trimetyl-1H-pyrazol-4-ylbenzoat (80 g, 92,6 % utbytte).

Trinn C: En kolbe ble fylt med 1,3,5-trimetyl-1H-pyrazol-4-ylbenzoat (80 g, 347 mmol) og 500 ml etanol ble satt til. 3M NaOH (174 ml, 521 mmol) ble satt til, og reaksjonen ble omrørt ved omgivelsestemperatur i 2 timer. Etanolet ble fjernet in vacuo og det vandige sjiktet ble ekstrahert med diklormetan, etylacetat og diklormetan:isopropylalkohol (4:1). De kombinerte organiske sjiktene ble tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert in vacuo for å gi 1,3,5-trimetyl-1H-pyrazol-4-ol (34 g, 78 % utbytte) som hvitt faststoff.

Trinn D: En kolbe ble fylt med 1,3,5-trimetyl-1H-pyrazol-4-ol (10,46 g, 82,89 mmol) og tilsatt DMF:dioksan (9:1) (700 ml). Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 0 °C og 60 % natriumhydrid (3,315 g, 82,89 mmol) ble satt til porsjonsvis, og reaksjonen ble omrørt i 15 minutter. 5-brom-3-nitropikolinonitril (18 g, 78,95 mmol) ble satt til, og reaksjonen ble omrørt ved omgivelsestemperatur i 3 timer. Reaksjonen ble langsomt helt i 600 ml vann og omrørt i 10 minutter. De resulterende faststoffene ble filtrert og tørket for å gi 5-brom-3-(1,3,5-trimetyl-

1H-pyrazol-4-yloksy)pikolinonitril (23,70 g, 97,74 % utbytte) som svært lys brunt (hvitt) faststoff.

5 Trinn E: En kolbe ble fylt med 5-brom-3-(1,3,5-trimetyl-1H-pyrazol-4-yloksy)pikolinonitril (27,77 g, 90,41 mmol), pyridin-2-tiol (10,55 g, 94,93 mmol) og DMF (300 ml). Reaksjonen ble avkjølt til 0 °C og 95 % natriumhydrid (2,741 g, 108,5 mmol) ble satt til porsjonsvis. Reaksjonen ble omrørt ved omgivelsestemperatur natten over, deretter forsiktig fortynnet med vann (2 l) og ekstrahert med etylacetat. Det organiske sjiktet ble vasket med saltløsning (4 x 10 500 ml), tørket over natriumsulfat og konsentrert for å gi 5-(pyridin-2-yltio)-3-(1,3,5-trimetyl-1H-pyrazol-4-yloksy)pikolinonitril (29,50 g, 87,43 mmol, 96,70 % utbytte) som gult faststoff.

15 Trinn F: En kolbe ble fylt med 5-(pyridin-2-yltio)-3-(1,3,5-trimetyl-1H-pyrazol-4-yloksy)pikolinonitril (35,19 g, 88,1 mmol) og svovelsyre (227,3 g, 2317 mmol) og omrørt ved omgivelsestemperatur natten over. Vann (100 ml) ble langsomt satt til reaksjonen, hvilken reaksjon ble avkjølt i et isbad, deretter ble is (150 g) satt til. 40 % NaOH ble langsomt tilsatt inntil pH ble ca. 12. Blandingen ble ekstrahert med etylacetat (750 ml x 2) og diklormetan (500 ml). De organiske 20 sjiktene ble tørket over natriumsulfat og konsentrert in vacuo for å gi 5-(pyridin-2-yltio)-3-(1,3,5-trimetyl-1H-pyrazol-4-yloksy)pikolinamid (27,69 g, 77,9 mmol, 89 % utbytte).

25 Trinn G: En kolbe ble fylt med kaliumhydroksid (78,8 ml, 236 mmol) og brom (4,04 ml, 78,8 mmol) og blandingen ble omrørt ved omgivelsestemperatur i 15 minutter. 5-(pyridin-2-yltio)-3-(1,3,5-trimetyl-1H-pyrazol-4-yloksy)pikolinamid (14 g, 39,4 mmol) i dioksan (280 ml) ble tilsatt, og reaksjonen ble omrørt ved omgivelsestemperatur natten over. Vann (300 ml) ble tilsatt og blandingen ble ekstrahert med etylacetat. Det organiske sjiktet ble tørket over natriumsulfat, 30 filtrert og konsentrert. Resten ble renset over silikagel (50 til 100 % etylacetat i heksaner) for å gi 5-(pyridin-2-yltio)-3-(1,3,5-trimetyl-1H-pyrazol-4-yloksy)pyridin-2-amin (4,64 g, 14,18 mmol, 36 % utbytte) som gult faststoff.

35 Trinn H: Til 1000 ml DI vann ble det satt til hydroksylaminhydroklorid (51,0 g, 734 mmol), og reaksjonen ble omrørt i 5 minutter. Natriumkarbonat (38,1 g, 360 mmol) ble satt til i 3 store porsjoner, og reaksjonen ble omrørt i 15

minutter. THF (700 ml) ble satt til, etterfulgt av (R)-1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-2-karbaldehyd (125 g, 734 mmol) i 800 ml THF. Reaksjonen ble omrørt i 4 timer, deretter helt i en 4 l separasjonstrakt. Sjøktene ble separert og det vandige sjiktet ble ekstrahert to ganger med MTBE (ca. 3000 ml total). De kombinerte organiske sjiktene ble vasket med vann (700 ml) og saltløsning (300 ml), tørket over MgSO_4 og konsentrert in vacuo for å gi (S)-1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-2-karbaldehydoksime (135 g, 99 %) som en klar viskøs olje.

Trinn I: Til en 4-halset 2 l rundbunnet kolbe ble det satt til (S)-1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-2-karbaldehydoksime (135,1 g, 729,4 mmol), og blandingen ble løst i 750 ml DMF. Reaksjonen ble plassert i et vannbad og 1-klorpyrrolidin-2,5-dione (97,40 g, 729,4 mmol) ble satt til porsjonsvis i løpet av 2 minutter. Reaksjonen ble omrørt i vannbadet i 3 timer. Reaksjonen ble fortynnet med 2 l MTBE og vasket med 1 l vann. Vannet ble ekstrahert med 500 ml MTBE. De kombinerte organiske sjiktene ble vasket med vann (5 x 800 ml) og saltløsning (300 ml), tørket over MgSO_4 og konsentrert in vacuo for å gi ytterligere (R)-N-hydroksey-1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-2-karbimidoylklorid (158 g, 98 %) som en grønn viskøs olje.

Trinn J: Til en 4-halset 5 l kolbe ble det satt til (R)-N-hydroksey-1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-2-karbimidoylklorid (158 g, 719 mmol) i 2,5 l THF. Blandingen ble avkjølt til 3 °C, og metansulfonylklorid (56,1 ml, 719 mmol) ble satt til i 10 ml porsjoner i løpet av 10 minutter. N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (126 ml, 719 mmol) ble satt til gjennom en ekstra trakt i løpet av 12 minutter. Reaksjonen ble omrørt i isbadet i 30 minutter og deretter ved omgivelsestemperatur i 1 time. Reaksjonen ble filtrert og faststoffene vasket med MTBE (ca. 3 l). Filtratet ble konsentrert og resten ble rensert ved kromatografi (3 kg silika, 7:1 til 3:1 Heks/EtOAc) for å gi en olje som langsomt størknet under vakuum. Faststoffene ble malt ved anvendelse av en morter og støter, vasket med heksaner (ca. 1000 ml) og tørket for å gi (R)-N-(metylsulfonyloksy)-1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-2-karbimidoylklorid (158 g, 531 mmol, 73,8 % utbytte) som et hvitt faststoff.

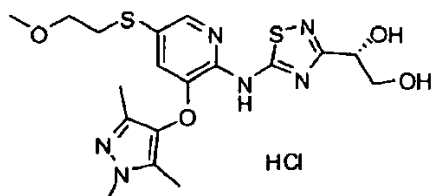
Trinn K: En kolbe ble fylt med (R)-N-(metylsulfonyloksy)-1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-2-karbimidoylklorid (2,32 g, 7,79 mmol), natriumtiocyanat (0,557 g, 6,87 mmol), pyridin (1,67 ml, 20,6 mmol) og

acetonitril (100 ml). Reaksjonen ble oppvarmet til 40 °C i 30 minutter, deretter ble 5-(pyridin-2-yltio)-3-(1,3,5-trimetyl-1H-pyrazol-4-yloksy)pyridin-2-amin (1,5 g, 4,58 mmol) satt til, og reaksjonen ble oppvarmet til 70 °C natten over. Vann ble satt til og reaksjonen ble ekstrahert med etylacetat og diklormetan. De kombinerte organiske sjiktene ble tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert in vacuo. Resten ble renset over silikagel (50-100 % etylacetat i heksaner) for å gi (S)-N-(5-(pyridin-2-yltio)-3-(1,3,5-trimetyl-1H-pyrazol-4-yloksy)pyridin-2-yl)-3-(1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-2-yl)-1,2,4-tiadiazol-5-amin (1,38 g, 2,50 mmol, 54,6 % utbytte) som gult faststoff.

Trinn L: En kolbe ble fylt med (S)-N-(5-(pyridin-2-yltio)-3-(1,3,5-trimetyl-1H-pyrazol-4-yloksy)pyridin-2-yl)-3-(1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-2-yl)-1,2,4-tiadiazol-5-amin (1,38 g, 2,50 mmol), etanol (50 ml) og 3M HCl (1,67 ml, 5,00 mmol) og oppvarmet til 75 °C i 1 time. Reaksjonen ble avkjølt til omgivelsestemperatur, og mettet vandig natriumbikarbonat ble langsomt satt til. Blandingen ble ekstrahert med etylacetat og diklormetan. De kombinerte organiske sjiktene ble tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert in vacuo. Resten ble renset over silikagel (50 til 100 % etylacetat i heksaner etterfulgt av 5 % metanol i etylacetat). Produktet ble løst i 10 % metanol i diklormetan og 5 ml 2M HCl i eter ble satt til. Løsningen ble konsentrert og tørket i en vakuumovn for å gi (S)-1-(5-(5-(5-(pyridin-2-yltio)-3-(1,3,5-trimetyl-1H-pyrazol-4-yloksy)pyridin-2-ylamino)-1,2,4-tiadiazol-3-yl)etan-1,2-diolhydroklorid (0,958 g, 1,65 mmol, 65,9 % utbytte) som gult faststoff. Massespekter (apci) $m/z = 472,1$ ($M+H-HCl$).

Eksempel 148

(S)-1-(5-(5-(5-(2-metoksyetyltio)-3-(1,3,5-trimetyl)-1H-pyrazol-4-yloksy)pyridin-2-ylamino)-1,2,4-tiadiazol-3-yl)etan-1,2-diolhydroklorid



Trinn A: En kolbe ble fylt med pulverisert kaliumhydroksid (21,89 g, 390,2 mmol), benzosyre (47,65 g, 390,2 mmol) og DMF (500 ml) ble satt til. Blandingen ble oppvarmet ved 50 °C i 1 time. 3-klorpentan-2,4-dion (52,5 g,

390,2 mmol), og reaksjonen ble omrørt ved 50 °C natten over. Reaksjonen ble avkjølt til omgivelsestemperatur, fortynnet i vann (1,5 l) og ekstrahert med eter (3 x 500 ml). De kombinerte organiske sjiktene ble vasket med vann, mettet NH_4Cl og saltløsning. Det organiske sjiktet ble tørket over natriumsulfat og konsentrert in vacuo for å gi 2,4-dioksopentan-3-ylbenzoat (82,59 g, 96,12 % utbytte) som gul olje.

Trinn B: En kolbe ble fylt med 2,4-dioksopentan-3-ylbenzoat (82,59 g, 375,0 mmol) og etanol (1,5 l). Til denne løsningen ble det satt til metylhydrazin (39,90 ml, 750,1 mmol) i etanol (150 ml). Reaksjonen ble omrørt ved omgivelsestemperatur i 2 timer og konsentrert in vacuo for å gi 1,3,5-trimetyl-1H-pyrazol-4-ylbenzoat (80 g, 92,6 % utbytte).

Trinn C: En kolbe ble fylt med 1,3,5-trimetyl-1H-pyrazol-4-ylbenzoat (80 g, 347 mmol) og 500 ml etanol. Til den ovennevnte blandingen ble det satt til 3M NaOH (174 ml, 521 mmol) og omrørt ved omgivelsestemperatur i 2 timer. Etanolet ble fjernet in vacuo og det vandige sjiktet ble ekstrahert med diklormetan, etylacetat og diklormetan:isopropylalkohol (4:1). De kombinerte organiske sjiktene ble tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert in vacuo for å gi 1,3,5-trimetyl-1H-pyrazol-4-ol (34 g, 78 % utbytte) som hvitt faststoff.

Trinn D: En kolbe ble fylt med 1,3,5-trimetyl-1H-pyrazol-4-ol (10,46 g, 82,89 mmol) og DMF:dioksan (9:1) (700 ml). Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 0 °C og 60 % natriumhydrid (3,315 g, 82,89 mmol) ble satt til porsjonsvis. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 15 minutter, deretter ble 5-brom-3-nitropikolinonitril (18 g, 78,95 mmol) satt til, og reaksjonen ble omrørt ved omgivelsestemperatur i 3 timer. Reaksjonen ble langsomt helt i 600 ml vann og omrørt i 10 minutter. De resulterende faststoffene ble filtrert og tørket for å gi 5-brom-3-(1,3,5-trimetyl-1H-pyrazol-4-yloksy)pikolinonitril (23,70 g, 97,74 % utbytte) som svært lys brunt (hvitt) faststoff.

Trinn E: En kolbe ble fylt med 5-brom-3-(1,3,5-trimetyl-1H-pyrazol-4-yloksy)pikolinonitril (7,0 g, 23 mmol) og H_2SO_4 (56 g, 570 mmol), og reaksjonen ble omrørt ved omgivelsestemperatur natten over. Reaksjonen ble avkjølt i et isbad, og vann (100 ml) ble forsiktig tilsatt. 40 % NaOH-løsning ble langsomt satt til inntil pH ble ca. 12. Blandingen ble ekstrahert med etylacetat og

diklormetan og de kombinerte organiske sjiktene ble tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert in vacuo for å gi 5-brom-3-(1,3,5-trimetyl-1H-pyrazol-4-yloksy)pikolinamid (7,4 g, 23 mmol, 100 % utbytte) som lys gult faststoff.

5 Trinn F: En kolbe ble fylt med 3M KOH (45,5 ml, 137 mmol) og brom (1,98 ml, 38,7 mmol), og reaksjonen ble omrørt i 5 minutter ved omgivelsestemperatur. 5-brom-3-(1,3,5-trimetyl-1H-pyrazol-4-yloksy)pikolinamid (7,4 g, 22,8 mmol) i dioksan (150 ml) ble tilsatt, og reaksjonen ble omrørt ved omgivelsestemperatur i 6 timer. Vann ble satt til og reaksjonen ble ekstrahert med etylacetat. De
10 kombinerte organiske sjiktene ble tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert in vacuo. Resten ble renset over silikagel (50 til 100 % etylacetat i heksaner) for å gi 5-brom-3-(1,3,5-trimetyl-1H-pyrazol-4-yloksy)pyridin-2-amin (3,8 g, 12,8 mmol, 56,2 % utbytte) som gult faststoff.

15 Trinn G: Til 1000 ml DI vann ble det satt til hydroksylaminhydroklorid (51,0 g, 734 mmol) og blandingen ble omrørt i 5 minutter. Natriumkarbonat (38,1 g, 360 mmol) ble satt til i 3 store porsjoner, og reaksjonen ble omrørt i 15 minutter. THF (700 ml) ble satt til, etterfulgt av (R)-1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-2-karbaldehyd (125 g, 734 mmol) i 800 ml THF. Reaksjonen ble omrørt i 4 timer.
20 Sjiktene ble separert, og det vandige sjiktet ble ekstrahert to ganger med MTBE (ca. 3000 ml totalt). De kombinerte organiske sjiktene ble vasket med vann (700 ml) og saltløsning (300 ml), tørket over MgSO₄ og konsentrert in vacuo for å gi (S)-1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-2-karbaldehydoksime (135 g, 99 %) som en klar viskøs olje.

25 Trinn H: Til en 4-halset 2 l rundbunnet kolbe ble det satt til (S)-1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-2-karbaldehydoksime (135,1 g, 729,4 mmol) og 750 ml DMF. Reaksjonen ble plassert i et vannbad og 1-klorpyrrolidin-2,5-dion (97,40 g, 729,4 mmol) ble satt til porsjonsvis i løpet av 2 minutter. Reaksjonen ble omrørt i vannbadet i 3 timer, deretter fortynnet med 2 l MTBE og vasket med 1 l vann.
30 Det vandige sjiktet ble ekstrahert med 500 ml MTBE. De kombinerte organiske sjiktene ble vasket med vann (5 x 800 ml) og saltløsning (300 ml), tørket over MgSO₄ og konsentrert in vacuo for å gi ytterligere (R)-N-hydroksy-1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-2-karbimidoylklorid (158 g, 98 %) som en grønn viskøs
35 olje.

Trinn I: Til en 4-halset 5 l kolbe ble det satt til (R)-N-hydroksy-1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-2-karbimidoylchlorid (158 g, 719 mmol) i 2,5 l THF. Blandingen ble avkjølt til 3 °C og metansulfonylchlorid (56,1 ml, 719 mmol) tilsatt i 10 ml porsjoner i løpet av 10 minutter. N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (126 ml, 719 mmol) ble satt til gjennom en ekstra trakt i løpet av 12 minutter. Reaksjonen ble omrørt i et isbad i 30 minutter og deretter ved omgivelsestemperatur i 1 time. Reaksjonen ble filtrert og faststoffene ble vasket med MTBE (ca. 3 l). Filtratet ble konsentrert og resten ble rensset ved kromatografi (3 kg silika, 7:1 til 3:1 Heksan/EtOAc) for å gi en olje som langsomt størknet under vakuum. Faststoffene ble malt ved anvendelse av en morter og støter, vasket med heksaner (ca. 1000 ml) og tørket for å gi (R)-N-(metylsulfonyloksy)-1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-2-karbimidoylchlorid (158 g, 531 mmol, 73,8 % utbytte) som et hvitt faststoff.

Trinn J: En kolbe ble fylt med (R)-N-(metylsulfonyloksy)-1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-2-karbimidoylchlorid (1,53 g, 5,15 mmol), pyridin (1,25 ml, 15,4 mmol), natriumtiocyanat (0,417 g, 5,15 mmol) og acetonitril (15 ml). Løsningen ble oppvarmet til 40 °C i 40 minutter. 5-brom-3-(1,3,5-trimetyl-1H-pyrazol-4-yloksy)pyridin-2-amin (1,02 g, 3,43 mmol) ble satt til, og reaksjonen ble oppvarmet til 70 °C natten over. Reaksjonen ble avkjølt til omgivelsestemperatur, fordelt mellom EtOAc og vann, tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert. Resten ble rensset over silikagel (10 % MeOH/EtOAc) for å gi (S)-N-(5-brom-3-(1,3,5-trimetyl-1H-pyrazol-4-yloksy)pyrridin-2-yl)-3-(1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-2-yl)-1,2,4-tiadiazol-5-amin (1,66 g, 3,18 mmol, 92,7 % utbytte) som et gult faststoff.

Trinn K: Et forseglet rør ble fylt med (S)-N-(5-brom-3-(1,3,5-trimetyl-1H-pyrazol-4-yloksy)pyridin-2-yl)-3-(1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-2-yl)-1,2,4-tiadiazol-5-amin (0,550 g, 1,055 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,06065 g, 0,1055 mmol), K₃PO₄ (0,5821 g, 2,742 mmol), Xantphos (0,1221 g, 0,2110 mmol) og avgasset toluen (5 ml). Nitrogen ble boblet gjennom løsningen i 5 minutter. Metyl-3-merkaptopropanoat (0,1752 ml, 1,582 mmol) ble satt til, og reaksjonen ble oppvarmet til 100 °C natten over. Reaksjonen ble avkjølt til omgivelsestemperatur, vann ble satt til og reaksjonen ble ekstrahert med etylacetat. Det organiske sjiktet ble tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert in vacuo. Resten ble rensset over silikagel (50 til 100 % etylacetat i heksaner) for å gi (S)-metyl-3-(6-(3-(1,4-

dioksaspiro[4.5]dekan-2-yl)-1,2,4-tiadiazol-5-ylamino)-5-(1,3,5-trimetyl-1H-pyrazol-4-yloksy)pyridin-3-yltio)propanoat (0,276 g, 0,4923 mmol, 46,67 % utbytte) som gul olje.

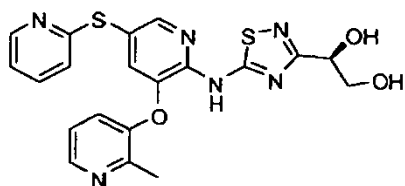
- 5 Trinn L: Til en løsning av (S)-metyl-3-(6-(3-(1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-2-yl)-1,2,4-tiadiazol-5-ylamino)-5-(1,3,5-trimetyl-1H-pyrazol-4-yloksy)pyridin-3-yltio)propanoat (0,420 g, 0,749 mmol) i THF (10 ml) ble det tilsatt kalium 2-metylpropan-2-olat (2,36 ml, 2,36 mmol), og reaksjonen ble omrørt ved omgivelsestemperatur i 5 minutter. 1-brom-2-metoksyetan (0,132 g, 0,899 mmol) (som en løsning i 2 ml THF) og DMF (1 ml) ble tilsatt, og reaksjonen ble omrørt i 20 minutter ved omgivelsestemperatur. Løsningen ble stanset med vann, ekstrahert med CH₂Cl₂, tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert. Resten ble rensset over silikagel (100 % EtOAc) for å gi (S)-N-(5-(2-metoksyetyltio)-3-(1,3,5-trimetyl-1H-pyrazol-4-yloksy)pyridin-2-yl)-3-(1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-2-yl)-1,2,4-tiadiazol-5-amin (0,200 g, 50,1 % utbytte).

- 20 Trinn M: En kolbe ble fylt med (S)-N-(5-(2-metoksyetyltio)-3-(1,3,5-trimetyl-1H-pyrazol-4-yloksy)pyridin-2-yl)-3-(1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-2-yl)-1,2,4-tiadiazol-5-amin (0,200 g, 0,375 mmol), 3M HCl (0,751 ml, 0,751 mmol) og etanol (5 ml). Reaksjonen ble oppvarmet til 80 °C i 1 time og deretter avkjølt til omgivelsestemperatur. Reaksjonen ble konsentrert in vacuo og rensset ved anvendelse av omvendt fase-kromatografi (5 til 95 % acetonitril i vann) for å gi (S)-1-(5-(5-(2-metoksyetyltio)-3-(1,3,5-trimetyl-1H-pyrazol-4-yloksy)pyridin-2-ylamino)-1,2,4-tiadiazol-3-yl)etan-1,2-diolhydroklorid (0,165 g, 0,298 mmol, 79,4 % utbytte) som hvitt faststoff etter HCl-saltdannelse. Massespekter (apci) m/z = 453,1 (M+H-HCl).

Eksempel 149

(R)-1-(5-(3-(2-metylpyridin-3-yloksy)-5-(pyridin-2-yltio)pyridin-2-ylamino)-1,2,4-tiadiazol-3-yl)etan-1,2-diol

30



Trinn A: Til en løsning av (S)-1-(2,2-dimetyl-1,3-dioksolan-4-yl)etanon (10,5 g, 72,8 mmol) i 150 (ml) THF: 60 ml vann ble det satt til hydroksylaminhydroklorid (5,06 g, 72,8 mmol), og reaksjonen ble omrørt i 20 minutter. Na₂CO₃ (3,78 g, 35,7 mmol) ble satt til, og reaksjonen ble omrørt natten over. Reaksjonen ble ekstrahert med etylacetat, vasket med vann og saltløsning, tørket over MgSO₄, filtrert og konsentrert for å gi (R)-2,2-dimetyl-1,3-dioksolan-4-karbaldehydoksim (10,3 g, 71,0 mmol, 97,4 % utbytte).

Trinn B: Til en løsning av (R)-2,2-dimetyl-1,3-dioksolan-4-karbaldehydoksim (10,3 g, 71,0 mmol) i 40 ml DMF ble satt til 1-klorpyrrolidin-2,5-dion (10,4 g, 78,1 mmol), og reaksjonen ble omrørt natten over ved omgivelsestemperatur. Reaksjonsblandingen ble helt i eter (1400 ml) og vann (500 ml). Etersjiktet ble ekstrahert med vann (5 x 500 ml), tørket over MgSO₄, filtrert og konsentrert til (S)-N-hydroksy-2,2-dimetyl-1,3-dioksolan-4-karbimidoylchlorid (10,0 g, 55,7 mmol, 78,5 % utbytte) som hvitt faststoff.

Trinn C: En løsning av (S)-N-hydroksy-2,2-dimetyl-1,3-dioksolan-4-karbimidoylchlorid (9,88 g, 55,01 mmol) i THF (200 ml) ved 0 °C ble satt til metansulfonylchlorid (4,703 ml, 60,51 mmol), etterfulgt av N,N-diisopropyletylamin (10,54 ml, 60,51 mmol), og reaksjonen ble omrørt i 1 time ved omgivelsestemperatur, filtrert og konsentrert in vacuo. Resten ble rensert over silikagel (25 til 100 % etylacetat i heksaner) for å gi (S)-2,2-dimetyl-N-(metylsulfonyloksy)-1,3-dioksolan-4-karbimidoylchlorid (12,28 g, 47,65 mmol, 86,63 % utbytte) som fargeløs olje.

Trinn D: Til 600 ml DMF i en 4-halset 3000 ml rundbunnet kolbe utstyrt med en overliggende omrøringsmekanisme ble det under nitrogen satt til 2-metylpyridin-3-ol (71,8 g, 658 mmol), og blandingen ble avkjølt til 2 °C. 60 % natriumhydrid (26,3 g, 658 mmol) ble satt til i løpet av 30 minutter mens den interne temperaturen ble holdt under 10 °C. Reaksjonen ble omrørt under oppvarming til omgivelsestemperatur i 1 time. 5-brom-3-nitropikolinonitril (150 g, 658 mmol) i en løsning av 400 ml DMF ble satt til i to porsjoner og reaksjonen ble holdt ved omgivelsestemperatur i 1,5 timer. Pyridin-2-tiol (73,1 g, 658 mmol) ble porsjonsvis satt til som et faststoff, og reaksjonen ble omrørt i 15 minutter for å oppløse materialet, deretter avkjølt til 3 °C. Natriumhydrid (26,3 g, 658 mmol) ble satt til porsjonsvis i løpet av 35 minutter mens den interne temperaturen ble

holdt under 10 °C. Reaksjonen ble fjernet fra isbadet og oppvarmet til omgivelsestemperatur under omrøring i 12 timer. Reaksjonen ble fortynnet med 4 volumer (8 l) saltløsning og omrørt i 30 minutter, på hvilket punkt det ble dannet et faststoff. Faststoffet ble filtrert av og filtratet ekstrahert med MTBE (10 l totalt). MTBE-fasen ble konsentrert in vacuo. Faststoffet ble kombinert med konsentrert materiale og løst i etylacetat (3 l). Det organiske sjiktet ble vasket med saltløsning (4 x 1 l), tørket over MgSO_4 , filtrert og konsentrert in vacuo. Faststoffet som ble dannet, ble malt til et pulver og tørket in vacuo i 4 timer. Pulveret ble tatt opp i 30 ml MTBE/10 g produkt og blandingen ble omrørt i 30 minutter. Faststoffet ble filtrert og tørket in vacuo (2 timer). Moderluten ble konsentrert og triturert med MTBE (samme fortynningsrate). Faststoffene ble kombinert og tørket i 3 timer in vacuo for å gi 3-(2-metylpyridin-3-yloksy)-5-(pyridin-2-yltio)pikolinonitril (181 g, 85 %).

Trinn E: Til konsentrert H_2SO_4 (90 ml) avkjølt med et isbad ble det satt til 3-(2-metylpyridin-3-yloksy)-5-(pyridin-2-yltio)pikolinonitril (43 g, 130 mmol) porsjonsvis slik at den interne temperaturen ikke overskred 50 °C, men ikke gikk under 25 °C. Etter fullstendig tilsetning, ble blandingen omrørt i isbadet inntil reaksjonen begynte å avkjøles, på hvilket punkt reaksjonen ble fjernet fra isbadet og blandingen ble oppvarmet til 50 °C. Reaksjonen ble avkjølt til omgivelsestemperatur og blandingen satt til isvann langsomt i løpet av 3 minutter (ca. 1400 ml 30 % is i vann). Blandingen ble ytterligere avkjølt i et isbad til 5 °C. Blandingen ble nøytralisert til ca. pH 10 med 4M NaOH (ca. 800 ml) mens den interne temperaturen ble holdt under 20 °C, på hvilket punkt det ble dannet et faststoff. Blandingen ble omrørt i 20 minutter. Blandingen ble filtrert og vasket med MTBE (5 x 150 ml), heksaner (5 x 100 ml) og tørket under vakuum for å gi 3-(2-metylpyridin-3-yloksy)-5-(pyridin-2-yltio)pikolinamid (43 g, 96 %).

Trinn F: Til en løsning av NaOH (2M, 90 ml, 182 mmol) ved 0 °C ble det satt til brom (8,71 g, 54 mmol), og reaksjonen ble omrørt ved 0 °C i 30 minutter. 5-brom-3-(2-metylpyridin-3-yloksy)pikolinamid (11,2g, 36,3 mmol) i dioksaner (100 ml) ble tilsatt, og reaksjonen ble omrørt ved omgivelsestemperatur i 1 time, etterfulgt av oppvarming til 80 °C i 1 time. Reaksjonen ble avkjølt til omgivelsestemperatur og surgjort til pH 1 ved anvendelse av konsentrert HCl. Reaksjonen ble gjort basisk og et faststoff skilt ut. Faststoffet ble filtrert og

tørket in vacuo for å gi 5-brom-3-(2-metylpyridin-3-yloksy)pyridin-2-amin (4,1 g, 41 %).

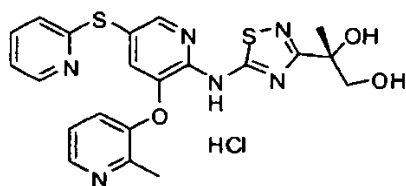
5 Trinn G: En kolbe ble fylt med (S)-2,2-dimetyl-N-(metylsulfonyloksy)-1,3-dioksolan-4-karbimidoylchlorid (4,5 g, 18 mmol), natriumtiocyanat (1,3 g, 15 mmol), pyridin (3,8 ml, 46 mmol) og etylacetat (200 ml). Reaksjonen ble omrørt og oppvarmet ved 40 °C i 45 minutter. 3-(2-metylpyridin-3-yloksy)-5-(pyridin-2-yltio)pyridin-2-amin (3,2 g, 10 mmol) ble satt til, og reaksjonen ble omrørt ved 70 °C natten over. Vann ble satt til og reaksjonen ble ekstrahert med etylacetat, 10 tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert. Resten ble renset over silikagel (25 til 100 % etylacetat i heksaner) for å gi (R)-3-(2,2-dimetyl-1,3-dioksolan-4-yl)-N-3-(2-metylpyridin-3-yloksy)-5-(pyridin-2-yltio)pyridin-2-yl)-1,2,4-tiadiazol-5-amin (3,8 g, 7,7 mmol, 75 % utbytte).

15 Trinn H: En kolbe ble fylt med (R)-3-(2,2-dimetyl-1,3-dioksolan-4-yl)-N-3-(2-metylpyridin-3-yloksy)-5-(pyridin-2-yltio)pyridin-2-yl)-1,2,4-tiadiazol-5-amin (3,8 g, 7,683 mmol) og tilsatt etanol (40 ml). 3M HCl (5,122 ml, 15,37 mmol) ble satt til, og reaksjonen ble oppvarmet til 70 °C i 1 time, deretter avkjølt til omgivelsestemperatur. Etanolet ble fjernet in vacuo og mettet 20 natriumbikarbonatløsning ble satt til. Det vandige sjiktet ble ekstrahert med etylacetat. Mesteparten av produktet brøt ut av det vandige sjiktet og ble samlet ved filtrering. Faststoffene og resten fra organisk sjikt ble renset over silikagel (10–15 % metanol i etylacetat) for å gi (R)-1-(5-(3-(2-metylpyridin-3-yloksy)-5-(pyridin-2-yltio)pyridin-2-ylamino)-1,2,4-tiadiazol-3-yl)etan-1,2-diol (2,877 g, 25 6,330 mmol, 82,38 % utbytte) som gult faststoff. Massespekter (apci) m/z = 455,1 (M+H).

Eksempel 150

(S)-2-(5-(3-(2-metylpyridin-3-yloksy)-5-(pyridin-2-yltio)pyridin-2-ylamino)-1,2,4-tiadiazol-3-yl)propan-1,2-diolhydroklorid

30



Trinn A: Til 600 ml DMF i en 4-halset 3000 ml rundbunnet kolbe utstyrt med en overliggende omrøringsmekanisme ble det under nitrogen satt til 2-metylpyridin-3-ol (71,8 g, 658 mmol), og reaksjonen ble avkjølt til 2 °C. Natriumhydrid (60 %; 26,3 g, 658 mmol) ble satt til over et tidsrom på 30 minutter i en slik hastighet at den interne temperaturen ikke overskred 10 °C. Reaksjonen ble omrørt under oppvarming til omgivelsestemperatur i 1 time. 5-brom-3-nitropikolinonitril (150 g, 658 mmol) i en løsning av 400 ml DMF ble satt til i to porsjoner, og reaksjonen ble holdt ved omgivelsestemperatur i 1,5 time. Til reaksjonen ble det ved omgivelsestemperatur satt til pyridin-2-tiol (73,1 g, 658 mmol) porsjonsvis som et faststoff, og reaksjonen ble omrørt i 15 minutter for å oppløse materialet. Reaksjonen ble avkjølt til 3 °C og natriumhydrid (26,3 g, 658 mmol) ble satt til porsjonsvis i løpet av 35 minutter i en slik hastighet at den interne temperaturen ikke oversteg 10 °C. Reaksjonen ble fjernet fra isbadet og oppvarmet til omgivelsestemperatur under omrøring for 12 time. Reaksjonen ble fortynnet med 4 volumer (8 l) saltløsning og omrørt i 30 minutter, på hvilket punkt det ble dannet et faststoff. Faststoffet ble filtrert av og filtratet ble ekstrahert med MTBE (10 l total). MTBE-fasen ble konsentrert in vacuo. Faststoffet ble kombinert med konsentrert materiale og løst i etylacetat (3 l). EtOAc ble vasket med saltløsning (4 x 1L), tørket over MgSO₄, filtrert og konsentrert in vacuo. Faststoffet som ble dannet, ble malt til et pulver og tørket in vacuo i 4 timer. Pulveret ble tatt opp i 30 ml MTBE/10 g produkt og blandingen ble omrørt i 30 minutter. Faststoffet ble filtrert og tørket in vacuo (2 timer). Moderluten ble konsentrert og triturert med MTBE (samme fortynningsrate). Faststoffene ble kombinert og tørket i 3 timer in vacuo for å gi 3-(2-metylpyridin-3-yloksy)-5-(pyridin-2-yltio)pikolinonitril (181 g, 85 %)

Trinn B: Til konsentrert H₂SO₄ (90 ml) avkjølt med et isbad ble satt til 3-(2-metylpyridin-3-yloksy)-5-(pyridin-2-yltio)pikolinonitril (43 g, 130 mmol) porsjonsvis slik at den interne temperaturen ikke overskred 50 °C, men ikke gikk under 25 °C. Etter fullstendig tilsetning ble blandingen omrørt i isbadet inntil reaksjonen begynte å avkjøles, på hvilket punkt reaksjonen ble fjernet fra isbadet og blandingen ble oppvarmet til 50 °C. Reaksjonen ble avkjølt til omgivelsestemperatur og deretter tilsatt til isvann langsomt i løpet av 3 minutter (ca. 1400 ml 30 % is i vann). Blandingene ble ytterligere avkjølt i et isbad til 5 °C og nøytralisert til ca. pH 10 med 4M NaOH (ca. 800 ml) mens den interne temperaturen ble holdt under 20 °C, på hvilket punkt det ble dannet et faststoff.

Blandingen ble omrørt i 20 minutter, deretter filtrert og vasket med MTBE (5 x 150 ml) og heksaner (5 x 100 ml) og tørket under vakuum for å gi 3-(2-metylpyridin-3-yloksy)-5-(pyridin-2-yltio)pikolinamid (43 g, 96 %).

5 Trinn C: Til en 3-halset 2 l rundbunnet kolbe ble det satt til 2M vandig natriumhydroksid (343 ml, 686 mmol) og løsningen ble avkjølt i et isbad. Brom (12 ml, 257 mmol) ble satt til, og reaksjonen ble omrørt i 30 minutter mens isbadet ble fjernet. 3-(2-metylpyridin-3-yloksy)-5-(pyridin-2-yltio)pikolinamid (58 g, 171 mmol) ble satt til som en slurry i ca. 600 ml dioksaner i 1 porsjon. Etter 10 30 minutter ble konsentrert HCl satt til i 1 ml porsjoner for å justere blandingen til ca. pH 1. Reaksjonen ble omrørt i 15 minutter og 4N NaOH ble satt til løsningen til ca. pH 10. Den vandige blandingen ble ekstrahert med EtOAc (3 x 750 ml), vasket med vann (2 x 250 ml) og saltløsning (300 ml), tørket over MgSO₄, filtrert og konsentrert. Materialet ble tørket in vacuo at 50 °C, på hvilket 15 punkt det ble dannet et rødt faststoff. Faststoffet ble triturerert med CH₂Cl₂ (ca. 40 ml CH₂Cl₂/5 g materiale) og faststoffet filtrert. Faststoffet ble vasket med CH₂Cl₂ og tørket under vakuum ved 50 °C. Filtratet ble konsentrert in vacuo og materialet renses over silikagel (3 % MeOH/CH₂Cl₂) for å gi et rødt faststoff. De 20 to utbyttene ble kombinert for å gi 3-(2-metylpyridin-3-yloksy)-5-(pyridin-2-yltio)pyridin-2-amin (24 g, 45 %).

Trinn D: O,N-dimetylhydroksylaminhydroklorid (74,6 g, 765 mmol) ble løst i THF (1 l) og pyridin (123 ml, 1531 mmol) ble satt til og omrørt i 30 minutter. Metakryloylchlorid (37,4 ml, 383 mmol) ble langsomt satt til og omrørt natten 25 over. Faststoffene ble filtrert og konsentrert. Resten ble fordelt mellom vann og CH₂O₂, vasket med vann, tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert for å gi N-metoksy-N-metylmetakrylamid (56,5 g, 335 mmol, 87,5 % utbytte).

Trinn E: En rundbunnet kolbe ble fylt med t-BuOH (850 ml), vann (850 ml), Ad-Mix-O (230 g, 166 mmol) og metansulfonamid (15,8 g, 166 mmol). Blandingen 30 ble omrørt ved omgivelsestemperatur inntil begge faser ble klare (ca. 5 minutter) og deretter avkjølt til 0 °C, hvorefter oransje salter ble skilt ut. N-metoksy-N-metylmetakrylamid (21,5 g, 166 mmol) ble satt til, og den heterogene slurryen ble kraftig omrørt ved 0 °C i 2 timer, oppvarmet til 35 omgivelsestemperatur og omrørt i 24 timer. Reaksjonen ble stanset av den langsomme, porsjonsvise tilsetningen av natriumbisulfitt (223 g) og omrørt i 1

time. Reaksjonsblandingen ble ekstrahert med EtOAc (3 x 300 ml), tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert for å gi (R)-2,3-dihydroksy-N-metoksy-N,2-dimetylpropanamid (32,7 g, 200 mmol, 120 % utbytte) som en gul olje.

5 Trinn F: (R)-2,3-dihydroksy-N-metoksy-N,2-dimetylpropanamid (32 g, 196 mmol) ble løst i 2,2-dimetoksypropan (241 ml, 1961 mmol) og 4-metylbenzensulfonsyrehydrat (3,73 g, 19,6 mmol) ble satt til og omrørt ved omgivelsestemperatur natten over. Reaksjonen ble fordelt mellom mettet vandig natriumbikarbonat og CH₂Cl₂, ekstrahert med CH₂Cl₂, tørket over natriumsulfat, 10 filtrert og konsentrert for å gi (R)-N-metoksy-N,2,2,4-tetrametyl-1,3-dioksolan-4-karboksamid (22,9 g, 113 mmol, 57,5 % utbytte).

Trinn G: (R)-N-metoksy-N,2,2,4-tetrametyl-1,3-dioksolan-4-karboksamid (22,9 g, 113 mmol) ble løst i THF (500 ml) og avkjølt til -78 °C. 1M LAH (124 ml, 124 15 mmol) ble langsomt satt til gjennom en ekstra trakt over ca. 30 minutter. Reaksjonen ble omrørt i ytterligere 30 minutter, en mettet vandig NH₄Cl ble satt til (125 ml) og reaksjonen ble tillatt å oppvarmes til omgivelsestemperatur. Etter filtrering ble slurryblandingen vasket flere ganger med EtOAc og konsentrert for 20 å gi ubearbeidet (R)-2,2,4-trimetyl-1,3-dioksolan-4-karbaldehyd (10 g, 69,4 mmol, 61,6 % utbytte) som ble tatt videre til neste reaksjon uten ytterligere rensing.

Trinn H: (R)-2,2,4-trimetyl-1,3-dioksolan-4-karbaldehyd (6,9 g, 48 mmol) ble løst i 1:1 metanol/vann (100 ml) og hydroksylaminhydroklorid (3,3 g, 48 mmol) og 25 Na₂CO₃ (2,5 g, 24 mmol) ble satt til. Reaksjonen ble omrørt ved omgivelsestemperatur natten over. Metanolet ble fjernet in vacuo og det gjenværende materialet ble ekstrahert med CH₂Cl₂, tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert for å gi (S)-2,2,4-trimetyl-1,3-dioksolan-4-karbaldehydoksim (5,7 g, 36 mmol, 75 % utbytte).

30 Trinn I: (S)-2,2,4-trimetyl-1,3-dioksolan-4-karbaldehydoksim (5,7 g, 36 mmol) ble løst i DMF (120 ml) og 1-klorpyrrolidin-2,5-dion (4,8 g, 36 mmol) ble satt til. Reaksjonen ble omrørt ved omgivelsestemperatur natten over og deretter helt i vann (600 ml) med omrøring. Etter 15 minutter ble den blakkede suspensjonen 35 ekstrahert med EtOAc, vasket med vann og saltløsning, tørket over

natriumsulfat, filtrert og konsentrert for å gi (R)-N-hydroksy-2,2,4-trimetyl-1,3-dioksolan-4-karbimidoylchlorid (6,4 g, 33 mmol, 92 % utbytte).

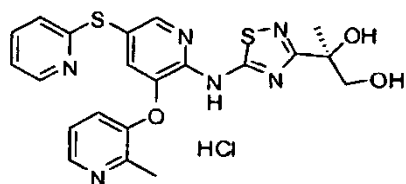
5 Trinn J: (R)-N-hydroksy-2,2,4-trimetyl-1,3-dioksolan-4-karbimidoylchlorid (6,4 g, 33,1 mmol) ble løst i Et₂O (150 ml) og metansulfonylchlorid (2,21 ml, 28,4 mmol) ble satt til. Trietylamin (3,96 ml, 28,4 mmol) ble satt til dråpevis og reaksjonen omrørt ved omgivelsestemperatur i 1 time. De resulterende faststoffene ble filtrert og filtratet ble konsentrert. Resten ble renset over silikagel (100 % CH₂Cl₂) for å gi (R)-2,2,4-trimetyl-N-(metylsulfonyloksy)-1,3-dioksolan-4-karbimidoylchlorid (5,8 g, 21,3 mmol, 64,6 % utbytte) som en ravfarget olje.

15 Trinn K: (R)-2,2,4-trimetyl-N-(metylsulfonyloksy)-1,3-dioksolan-4-karbimidoylchlorid (350 mg, 1,29 mmol) ble løst i CH₃CN (6 ml). NaNCS (104 mg, 1,29 mmol) og pyridin (260 µl, 3,22 mmol) ble satt til, og reaksjonen ble oppvarmet til 45 °C i 45 minutter. 3-(2-metylpyridin-3-yloksy)-5-(pyridin-2-yltio)pyridin-2-amin (200 mg, 0,644 mmol) ble satt til, og reaksjonen ble oppvarmet til 70 °C i 24 timer. Reaksjonen ble helt i vann og ekstrahert med EtOAc, tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert. Resten ble renset over silikagel (80 % EtOAc i heksaner) for å gi (S)-N-(3-(2-metylpyridin-3-yloksy)-5-(pyridin-2-yltio)pyridin-2-yl)-3-(2,2,4-trimetyl-1,3-dioksolan-4-yl)-1,2,4-tiadiazol-5-amin (55 mg, 0,108 mmol, 16,8 % utbytte).

25 Trinn L: (S)-N-(3-(2-metylpyridin-3-yloksy)-5-(pyridin-2-yltio)pyridin-2-yl)-3-(2,2,4-trimetyl-1,3-dioksolan-4-yl)-1,2,4-tiadiazol-5-amin (55 mg, 0,108 mmol) ble løst i EtOH (3 ml). 1M HCl (0,3 ml) ble tilsatt og blandingen ble omrørt ved omgivelsestemperatur i 24 timer. Ytterligere 1M HCl (0,3 ml) ble tilsatt og blandingen ble omrørt natten over. Blandingen ble fordelt mellom mett vandig natriumbikarbonat og CH₂Cl₂, tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert. Resten ble renset over silikagel (15 % metanol i EtOAc) for å gi (S)-2-(5-(3-(2-metylpyridin-3-yloksy)-5-(pyridin-2-yltio)pyridin-2-ylamino)-1,2,4-tiadiazol-3-yl)propan-1,2-diolhydroklorid (34,9 mg, 0,0691 mmol, 63,9 % utbytte) som et hvitt faststoff etter HCl-saltdannelse. Massespekter (apci) m/z = 451,1(M+H-H₂O-HCl) (100) og 469,1 (M+H-HCl) (30).

Eksempel 151

(R)-2-(5-(3-(2-metylpyridin-3-yloksy)-5-(pyridin-2-yltio)pyridin-2-ylamino)-1,2,4-tiadiazol-3-yl)propan-1,2-diolhydroklorid



5 Trinn A: Til 600 ml DMF i en 4-halset 3000 ml rundbunnet kolbe utstyrt med en overliggende omrøringsmekanisme ble det under nitrogen satt til 2-metylpyridin-3-ol (71,8 g, 658 mmol), og reaksjonen ble avkjølt til 2 °C. Natriumhydrid (60 %; 26,3 g, 658 mmol) ble satt til over et tidsrom på 30 minutter i en slik hastighet at den interne temperaturen ikke overskred 10 °C. Reaksjonen ble

10 omrørt under oppvarming til omgivelsestemperatur i 1 time. 5-brom-3-nitropikolinonitril (150 g, 658 mmol) i en løsning av 400 ml DMF ble satt til i to porsjoner og reaksjonen holdt ved omgivelsestemperatur i 1,5 time. Til reaksjonen ble det ved omgivelsestemperatur satt til pyridin-2-tiol (73,1 g, 658 mmol) porsjonsvis som et faststoff, og reaksjonen ble omrørt i 15 minutter for å

15 oppløse materialet. Reaksjonen ble avkjølt til 3 °C og natriumhydrid (26,3 g, 658 mmol) ble på nytt satt til porsjonsvis i løpet av 35 minutter slik at den interne temperaturen ikke oversteg 10 °C. Reaksjonen ble fjernet fra isbadet og oppvarmet til omgivelsestemperatur under omrøring i 12 timer. Reaksjonen ble fortynnet med 4 volumer (8 l) saltløsning og omrørt i 30 minutter, på hvilket

20 punkt det ble dannet et faststoff. Faststoffet ble filtrert av og filtratet ble ekstrahert med MTBE (10 l totalt). MTBE-fasen ble konsentrert in vacuo. Faststoffet ble kombinert med konsentrert materiale og løst i etylacetat (3 l). EtOAc ble vasket med saltløsning (4 x 1 l), tørket over MgSO₄, filtrert og konsentrert in vacuo. Faststoffet som ble dannet, ble malt til et pulver og tørket in vacuo i 4 timer. Materialet ble tatt opp i 30 ml MTBE/10 g produkt, og reaksjonen ble omrørt i 30 minutter. Faststoffet ble filtrert og tørket in vacuo (2 timer). Moderluten ble konsentrert og trituret med MTBE (samme fortynningsrate). Faststoffene ble kombinert og tørket i 3 timer in vacuo for å gi

25 3-(2-metylpyridin-3-yloksy)-5-(pyridin-2-yltio)pikolinonitril (181 g, 85 %).

30

Trinn B: Til konsentrert H₂SO₄ (90 ml) avkjølt med et isbad ble det satt til 3-(2-metylpyridin-3-yloksy)-5-(pyridin-2-yltio)pikolinonitril (43 g, 130 mmol)

porsjonsvis slik at den interne temperaturen ikke overskred 50 °C, men ikke gikk under 25 °C. Etter fullstendig tilsetning, ble blandingen omrørt i isbadet inntil reaksjonen begynte å avkjøles, på hvilket punkt reaksjonen ble fjernet fra isbadet og blandingen ble oppvarmet til 50 °C. Reaksjonen ble avkjølt til omgivelsestemperatur og tilsatt til isvann langsomt i løpet av 3 minutter (ca. 1400 ml 30 % is i vann). Blandingene ble ytterligere avkjølt i et isbad til 5 °C og nøytralisert til ca. pH 10 med 4M NaOH (ca. 800 ml) i en slik hastighet at den interne temperaturen ikke overskred 20 °C, på hvilket punkt det ble dannet et faststoff. Blandingene ble omrørt i 20 minutter, deretter filtrert og vasket med MTBE (5 x150 ml), heksaner (5 x 100 ml) og tørket under vakuum for å gi 3-(2-metylpyridin-3-yloksy)-5-(pyridin-2-yltio)pikolinamid (43 g, 96 %).

Trinn C: Til en 3-halset 2 l rundbunnet kolbe ble det satt til 2M vandig natriumhydroksid (343 ml, 686 mmol) og løsningen ble avkjølt i et isbad. Brom (12 ml, 257 mmol) ble satt til, og reaksjonen ble omrørt i 30 minutter mens isbadet ble fjernet. 3-(2-metylpyridin-3-yloksy)-5-(pyridin-2-yltio)pikolinamid (58 g, 171 mmol) ble satt til som en slurry i ca. 600 ml dioksaner i 1 porsjon. Etter 30 minutter ble konsentrert HCl satt til i 1 ml porsjoner til ca. pH 1. Reaksjonen ble omrørt i 15 minutter og 4N NaOH ble satt til løsningen til pH ~10. Den vandige blandingen ble ekstrahert med EtOAc (3 x 750 ml), vasket med vann (2 x 250 ml) og saltløsning (300 ml), tørket over MgSO₄, filtrert og konsentrert. Materialet ble tørket in vacuo at 50 °C, på hvilket punkt det ble dannet et rødt faststoff. Faststoffet ble triturerert med CH₂Cl₂ (ca. 40 ml CH₂Cl₂ til 5 g materiale), og faststoffet filtrert. Faststoffet ble vasket med CH₂Cl₂ og tørket under vakuum ved 50 °C. Filtratet ble konsentrert in vacuo og resten ble rensset over silikagel (3 % MeOH/CH₂Cl₂) for å gi et rødt faststoff. De to utbyttene ble kombinert for å gi 3-(2-metylpyridin-3-yloksy)-5-(pyridin-2-yltio)pyridin-2-amin (24 g, 45 %).

Trinn D: O,N-dimetylhydroksylaminhydroklorid (74,6 g, 765 mmol) ble løst i THF (1 l) og pyridin (123 ml, 1531 mmol) ble satt til og omrørt i 30 min. Metakryloylchlorid (37,4 ml, 383 mmol) ble langsomt satt til og omrørt natten over. Faststoffene ble filtrert og konsentrert. Resten ble fordelt mellom vann og CH₂Cl₂, vasket med vann, tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert for å gi N-metoksy-N-metylmetakrylamid (56,5 g, 335 mmol, 87,5 % utbytte).

Trinn E: A rundbunnet kolbe ble fylt med ^tBuOH (850 ml), vann (850 ml), Ad-Mix-□ (230 g, 166 mmol) og metansulfonamid (15,8 g, 166 mmol). Blandingen ble omrørt ved omgivelsestemperatur inntil begge faser ble klare (ca. 5 minutter) og deretter avkjølt til 0 °C, hvorefter oransje salter ble skilt ut. N-metoksy-N-metylmetakrylamid (21,5 g, 166 mmol) ble satt til og den heterogene slurryen ble kraftig omrørt ved 0 °C i 2 timer og oppvarmet til omgivelsestemperatur og omrørt i 24 timer. Reaksjonen ble stanset av den langsomme, porsjonsvise tilsetningen av natriumbisulfitt (223 g) og omrørt i 1 time. Reaksjonsblandingen ble ekstrahert med EtOAc (3 x 300 ml), tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert for å gi (S)-2,3-dihydroksy-N-metoksy-N,2-dimetylpropanamid (32 g, 196 mmol, 118 % utbytte) som en gul olje.

Trinn F: (S)-2,3-dihydroksy-N-metoksy-N,2-dimetylpropanamid (32 g, 196 mmol) ble løst i 2,2-dimetoksypropan (241 ml, 1961 mmol, 4-metylbenzensulfonsyrehydrat (3,73 g, 19,6 mmol) ble satt til, og reaksjonen ble omrørt ved omgivelsestemperatur natten over. Reaksjonen ble fordelt mellom CH₂Cl₂ og mettett vandig natriumbikarbonat, ekstrahert med CH₂Cl₂, tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert. Resten ble rensert på silikaplugg (1,5 l, eluerende med 25 % EtOAc i heksaner) for å gi (S)-N-metoksy-N,2,2,4-tetrametyl-1,3-dioksolan-4-karboksamid (23,1 g, 114 mmol, 58,0 % utbytte).

Trinn G: (S)-N-metoksy-N,2,2,4-tetrametyl-1,3-dioksolan-4-karboksamid (23,1 g, 114 mmol) ble løst i THF (600 ml) og avkjølt til -78 °C. DIBAL-H (1M i toluen, 125 ml, 125 mmol) ble langsomt satt til gjennom en ekstra trakt over ca. 15 minutter. Reaksjonen ble omrørt i ytterligere 30 minutter at -78 °C og deretter stanset med mettett vandig NH₄Cl. Blandingen ble fordelt mellom EtOAc og vann. De to sjiktene ble filtrert gjennom en silikaplugg og separert. Det organiske sjiktet ble tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert for å gi (S)-2,2,4-trimetyl-1,3-dioksolan-4-karbaldehyd (16,4 g, 114 mmol, 100 % utbytte).

Trinn H: (S)-2,2,4-trimetyl-1,3-dioksolan-4-karbaldehyd (5,8 g, 40 mmol) ble løst i 1:1 metanol vann (100 ml) og hydroksylaminhydroklorid (2,8 g, 40 mmol) og Na₂CO₃ (2,1 g, 20 mmol). Reaksjonen ble omrørt ved omgivelsestemperatur natten over, deretter konsentrert in vacuo. Det vandige sjiktet ble ekstrahert med CH₂Cl₂ og det organiske sjiktet ble tørket over natriumsulfat, filtrert og

konsentrert for å gi (R)-2,2,4-trimetyl-1,3-dioksolan-4-karbaldehydoksime (4,8 g, 30 mmol, 75 % utbytte).

5 Trinn I: (R)-2,2,4-trimetyl-1,3-dioksolan-4-karbaldehydoksime (4,8 g, 30 mmol) ble løst i DMF (100 ml) og 1-klorpyrrolidin-2,5-dion (4,0 g, 30 mmol) ble satt til. Reaksjonen ble omrørt ved omgivelsestemperatur natten over, deretter helt i vann (600 ml) med omrøring. Etter 15 minutter ble den blakkede suspensjonen ekstrahert med EtOAc og vasket med vann og saltløsning. Det organiske sjiktet ble tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert for å gi (S)-N-hydroksey-
10 2,2,4-trimetyl-1,3-dioksolan-4-karbimidoylklorid (5,5 g, 28 mmol, 94 % utbytte).

Trinn J: (S)-N-hydroksey-2,2,4-trimetyl-1,3-dioksolan-4-karbimidoylklorid (5,5 g, 28,4 mmol) ble løst i Et₂O (150 ml) og metansulfonylklorid (2,21 ml, 28,4 mmol) ble satt til. Trietylamin (3,96 ml, 28,4 mmol) ble satt til dråpevis, og reaksjonen
15 ble omrørt ved omgivelsestemperatur i 1 time. De resulterende faststoffene ble filtrert og filtratet konsentrert. Resten ble renset over silikagel (100 % CH₂Cl₂) for å gi (S)-2,2,4-trimetyl-N-(metylsulfonyloksy)-1,3-dioksolan-4-karbimidoylklorid (4,7 g, 17,3 mmol, 60,9 % utbytte) som en ravfarget olje.

20 Trinn K: (S)-2,2,4-trimetyl-N-(metylsulfonyloksy)-1,3-dioksolan-4-karbimidoylklorid (438 mg, 1,61 mmol) ble løst i CH₃CN (6 ml) og NaNCS (131 mg, 1,61 mmol) og pyridin (311 µL, 3,87 mmol) ble satt til, og reaksjonen ble oppvarmet til 45 °C i 45 minutter. 3-(2-metylpyridin-3-yloksy)-5-(pyridin-2-yltio)pyridin-2-amin (200 mg, 0,644 mmol) ble satt til, og reaksjonen ble
25 oppvarmet til 70 °C i 24 timer. Reaksjonen ble helt i vann og ekstrahert med EtOAc, tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert. Resten ble renset over silikagel (80 % EtOAc i heksaner) for å gi (R)-N-(3-(2-metylpyridin-3-yloksy)-5-(pyridin-2-yltio)pyridin-2-yl)-3-(2,2,4-trimetyl-1,3-dioksolan-4-yl)-1,2,4-tiadiazol-5-amin (65 mg, 0,128 mmol, 19,8 % utbytte).

30 Trinn L: (R)-N-(3-(2-metylpyridin-3-yloksy)-5-(pyridin-2-yltio)pyridin-2-yl)-3-(2,2,4-trimetyl-1,3-dioksolan-4-yl)-1,2,4-tiadiazol-5-amin (65 mg, 0,128 mmol) ble løst i EtOH (3 ml) og 1 M HCl (0,3 ml) ble satt til. Blandingen ble omrørt ved omgivelsestemperatur i 24 timer. Ytterligere 1M HCl (0,3 ml) ble tilsatt og blandingen ble omrørt natten over. Blandingen ble fordelt mellom mett vandig
35 natriumbikarbonat og CH₂Cl₂ og det organiske sjiktet ble tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert. Resten ble renset over silikagel (15 %

metanol i EtOAc) for å gi (R)-2-(5-(3-(2-metylpyridin-3-yloksy)-5-(pyridin-2-yltio)pyridin-2-ylamino)-1,2,4-tiadiazol-3-yl)propan-1,2-diolhydroklorid (42,6 mg, 0,0844 mmol, 66,0 % utbytte) som et hvitt faststoff etter HCl-saltdannelse. Massespekter (apci) $m/z = 469,1$ ($M+H-HCl$).

5 Eksempel A

In vitro-glukokinaseassayer

In vitro-virkningen av glukokinaseaktivatorer ifølge den foreliggende oppfinnelse ble vurdert i to separate assayer: et EC_{50} -assay for å evaluere potensen til hver forbindelse ved en fast, fysiologisk relevant konsentrasjon av glukose, og et glukose $S_{0,5}$ -assay ved en fast, nær mettet (om mulig) konsentrasjon av forbindelse for å evaluere dens virkning på V_m og $S_{0,5}$ for glukose. For hvert av disse assayene ble glukokinaseaktiviteten estimert ved overvåkning av økningen i absorbans ved 340 nm i et koblet assaysystem inneholdende NAD^+ og glukose 6-fosfatdehydrogenase. Assayer ble utført ved 30 °C ved hjelp av en termostatisk kontrollert absorbansplateleser (Spectramax 340PC, Molecular Devices Corp.) og klare, 96-brønners, flatbunnede polystyrenplater (Costar 3695, Corning). Hver 50 μ l assayblanding inneholdt 10 mM K^+ MOPS, pH 7,2, 2 mM $MgCl_2$, 50 mM KCl, 0,01 % triton X-100, 2 % DMSO, 1 mM DTT, 1 mM ATP, 1 mM NAD^+ , 5 U/ml glukose 6-fosfatdehydrogenase, cirka 5 eller 0,2 nM human glukokinase og (avhengig av assayet) forskjellige konsentrasjoner av glukose og testforbindelse. Absorbansen ved 340 nm ble overvåket kinetisk over en periode på 5 minutter (10 s/syklus), og hastigheter ble estimert ut fra helningene til lineære tilpasninger til rådataene.

Glukokinase EC_{50} -assay

For dette assayet ble glukosekonsentrasjonen fastsatt til 5 mM, mens kontroll- eller testforbindelsen ble variert over en 10-punkts, 3-gangers fortyningsserie og gikk vanligvis fra en høy dose på 50 μ M til en lav dose på cirka 2,5 nM. I visse assayer ble plasmaproteinbindingspotensialet for hver av testforbindelsene vurdert ved inkludering av 4 % humant serumalbumin (HSA) i assaybufferen og sammenligning av den estimerte EC_{50} -verdien med den bestemt under fravær av HSA.

I hvert tilfelle (med eller uten HAS) ble en alminnelig, fire-parameters logistikkmodell (ligning 1) tilpasset rådataene (hastighet sammenlignet med konsentrasjon av forbindelse):

$$y = A + \frac{B - A}{1 + \left[\frac{C}{x} \right]^D} \quad (1)$$

5 hvor x er konsentrasjonen av forbindelse, y er den estimerte hastigheten, A og B er henholdsvis de nedre og øvre asymptoter, C er EC₅₀ og D er Hill-helningen. EC₅₀ defineres som midtpunktet eller infleksjonspunktet mellom de øvre og nedre asymptoter.

10 Forbindelsene ifølge eksemplene heri er påvist å ha en EC₅₀ i området mellom 6 og 50 000 nM i det ovenfor beskrevne assayet. Visse forbindelser ifølge eksemplene heri er påvist å ha en EC₅₀ i området mellom 2 og 5000 nM. Visse forbindelser ifølge eksemplene heri ble påvist å ha en EC₅₀ i området mellom 10–400 nM når assayet ble utført uten HSA. Visse forbindelser ifølge eksemplene heri ble påvist å ha en EC₅₀ i området mellom 30–1000 nM når assayet ble utført med 4 % HSA.

Glukose S_{0,5}-assay.

20 For dette assayet ble konsentrasjonen av kontroll- eller testforbindelse fastsatt ved eller nær mettet konsentrasjon, om mulig, typisk 50 µM, mens glukosekonsentrasjonen ble variert over en 10-punkts, 2-gangers fortyningsserie fra 80 til cirka 0,16 mM. Den samme fire-parameters logistikkmodellen anvendt til EC₅₀-assayet (ligning 1) ble anvendt til å estimere de relevante kinetiske parametere. I dette assayet er definisjonene for variablene og parameterne lignende, med unntak av at x representerer glukosekonsentrasjonen, B er hastigheten ved mettet glukose (V_m), C er S_{0,5} for glukose (glukosekonsentrasjonen ved V_m/2) og D er Hill-koeffisienten.

25 Visse forbindelser ifølge eksemplene heri er påvist å ha en S_{0,5} på mellom 0,3 og 5 mM i det ovenfor beskrevne assayet. Visse forbindelser ifølge eksemplene heri er påvist å ha en S_{0,5} på mellom 0,30 og 1,5 mM.

Eksempel B

PK-studie med mus

Oral farmakokinetikk for hver av forbindelsene angitt i tabell 1 ("testforbindelse") ble bestemt på følgende måte.

Materialer

- 5 Testforbindelse ble formulert i PEG400:etanol:salin (40:20:40, etter volum) for IV-administrering og i 30 % Captisol i vann for både IV- og PO-administrering til CD-1-mus. Labetalol ble anvendt som en intern standard for LC-MS/MS-assayet av prøvene av CD-1-mus.
- 10 Voksne CD-1-hannmus ble skaffet fra Charles River Laboratories i Portage, MI. Ved studiestart veide hver CD-1-mus cirka 30 gram og var 7–9 uker gamle. Alle CD-1-musene ble akklimatisert i vivarium fra Array BioPharma Inc. i minst 5 dager før administrering av en IV-dose ved haleåreinjeksjon (5 ml/kg) eller en PO-dose ved oral tvangsfôring (10 ml/kg).
- 15 Dyrene ble avlivet ved CO₂-inhalering, og blodprøver ble tatt ved hjertepunktering i sprøyter inneholdende en 1,5 % EDTA-løsning i vann (vekt/volum, pH ble titrert til 7,4 med 5 N NaOH, sluttforholdet mellom blod og EDTA var cirka 1:9) som antikoagulant. Plasma ble hentet fra blodprøver ved
- 20 sentrifugering og lagret ved -20 °C til analyse. Følgende tidspunkter ble innsamlet for IV-armen: 0,017, 0,083, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8, 12 og 24 timer etter dose. Følgende tidspunkt ble innsamlet for PO-armen: 0,25, 0,50, 1, 4, 8, og 24 timer etter dose.

Fremgangsmåter

- 25 Protein ble utfelt fra 20 µl plasma fra mus med tilsetning av 200 µl av 0,1 % eddiksyre i acetonitril. Én enkelt 12-punkts kalibreringskurve ble fremstilt først ved seriefortynning (3 ganger) av en 40 µg/ml stamløsning av testforbindelsen i acetonitril. Naiv plasma fra CD-1-mus (20 µl) ble deretter tilsatt til hver standardløsning (200 µl). En stamløsning av den interne standarden (Labetalol,
- 30 180 µl av 0,1 µg/ml i acetonitril) ble deretter tilsatt til hver standard- og prøveløsning, for et samlet volum på 400 µl. Prøver ble blandet på vorteks i 5 minutter og rotet i en sentrifuge av typen Allegra X-12R (Beckman Coulter,

Fullerton, CA) i 15 minutter ved cirka 1500 x g ved 4 °C. En 100 µl alikvot av hver supernatant ble overført via en 550 µl Personal Pipettor (Apricot Designs, Monrovia, CA) til 96-brønners plater og fortynnet 1:1 med vann av HPLC-kvalitet. De resulterende platene ble forsegleet med platematter og analysert ved LC-MS/MS.

LC-MS/MS-systemet besto av et automatisk HTC-PAL-prøvetakingsapparat (Leap Technologies, Inc., Carrboro, NC), en HP1100 HPLC (Agilent Technologies Inc., Santa Clara, CA) og et trippelt API4000-kvadrupolmassespektrometer (Applied Biosystems, Foster City, CA). Kromatografisk retensjon av analytt og intern standard ble oppnådd ved hjelp av en Betasil PhenylHexyl-kolonne (2,1 x 30 mm, 3 µm partikkelstørrelse, Thermo Scientific) sammen med gradientbetingelser ved hjelp av mobil fase A (vandig 0,1 % maursyre og 1 % IPA) og B (0,1 % maursyre i acetonitril). Den samlede assaytiden, herunder reekvilibreringstid, for én enkelt injeksjon var 3,5 minutter. Massespektrometrisk påvisning av analyttene ble oppnådd ved hjelp av ESI+-ioniseringsmodus. Ionestrømmen ble optimalisert under infusjon av en stamløsning av testforbindelsen. Analyttresponser ble målt ved multippel reaksjonsovervåkning (MRM) av overganger som var unike for hver forbindelse.

Beregninger

Data ble innhentet og bearbeidet ved hjelp av Applied Biosystems Analyst-programvaren (versjon 1.4.2). Kalibrering ble oppnådd ved plotting av toppområdeforholdene mellom analytt og intern standard som en funksjon av de nominelle konsentrasjonene av standardprøver. En kalibreringsmodell ble generert ved kvadratisk regresjon av kalibreringskurven med en vektingsfaktor på $1/x$. Modellen ble anvendt til å beregne konsentrasjonene i alle prøvene. Den nedre kvantiteringsgrensen (LLOQ) for denne analysen var i det ensifrede µg/ml-området (enten 2,03 eller 6,10 µg/ml).

Farmakokinetiske parametere ble beregnet ved etablerte ikke-kompartmentale fremgangsmåter ved hjelp av en intern Excel®-makro (Microsoft Corporation, Redmond, WA), PK Toolbox versjon 2.0. Gjennomsnittet av plasmakonsentrasjoner av testforbindelse fra replikasjonsdyr ($n = 3$) for hvert tidspunkt ble beregnet. Gjennomsnittlig konsentrasjon/tid ble modellert for å bestemme PK-parametere. Standardavvik for plasmakonsentrasjoner ble

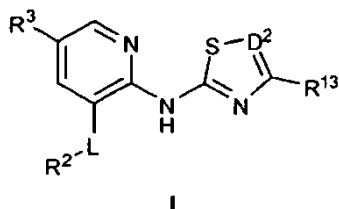
bestemt bare når mer enn to replikasjoner var tilgjengelige for sammenligning (dvs. verdier større enn LLOQ). Området under plasmakonsentrasjon/tid-kurven (AUC) ble bestemt ved lineær trapezoidal integrasjon. Delen av AUC fra siste målbare konsentrasjon til uendelighet ble estimert fra ligningen, C_t/k_{el} , hvor C_t representerer den siste målbare konsentrasjonen og k_{el} er elimineringshastighetskonstanten. Sistnevnte ble bestemt fra konsentrasjon/tid-kurven ved lineær regresjon av brukervalgte datapunkter i den terminale fasen av det semilogaritmiske plottet. Summen av AUC-verdiene før og etter ekstrapolering fra siste tidspunkt er rapportert som AUC_{inf} -verdien. Oral biotilgjengelighet ble beregnet ved å ta forholdet av de gjennomsnittlige dosenormaliserte AUC_{inf} -verdiene for IV- og PO-administrering.

Den foregående beskrivelse er illustrativ bare for prinsippene ifølge oppfinnelsen. Siden en rekke modifikasjoner og endringer vil være svært åpenbare for fagpersoner, er det videre ikke ønskelig å begrense oppfinnelsen til den nøyaktige konstruksjon og fremgangsmåte vist som beskrevet ovenfor. Alle egnede modifikasjoner og ekvivalenter kan følgelig anses å omfattes av oppfinnelsen som definert ved patentkravene som følger.

Betegnelsene "omfatte," "omfattende," "inkludere," "herunder," og "inkluderer" er, når de anvendes i denne spesifikasjonen og i følgende patentkrav, beregnet på å spesifisere forekomst av angitte trekk, heltall, komponenter eller trinn, men de utelukker ikke forekomst eller tilføyelse av ett eller flere andre trekk, heltall, komponenter, trinn eller grupper derav.

Utførelsesformer:

Utførelsesform 1. En forbindelse med generell formel I



eller et salt derav, hvori:

R^{13} er et polyhydroksy-(2-6C)-alkyl, metoksy(polyhydroksy-(3-6C)alkyl) eller polyhydroksy-(5-6C)sykloalkyl,

L er O eller S;

D^2 er N eller CH;

5 R^2 er Ar^1 , $hetAr^1$, $hetAr^2$, eller $hetAr^3$;

Ar^1 er fenyl eller naftyl, hvor hver er eventuelt substituert med én eller flere grupper uavhengig valgt fra (1-6C)alkyl, F, Br, CF_3 , OH, CN, SO_2Me , $C(=O)NH(1-3C-alkyl)N(alkyl)_2$ og $C(=O)NH(1-3C-alkyl)hetCyc^1$;

10 $hetAr^1$ er en 5-6-leddet heteroarylgruppe som har 1-3 ringnitrogenatomer og er eventuelt substituert med én eller flere grupper uavhengig valgt fra (1-6C-alkyl), Cl, CF_3 og (1-6C-alkyl)OH;

$hetAr^2$ er et delvis umettet 5,6- eller 6,6-bisyklisk heteroarylringsystem som har 1-2 ringnitrogenatomer og eventuelt har et ringoksygenatom;

15 $hetAr^3$ er en 9-10-leddet bisyklisk heteroarylring som har 1-3 ringnitrogenatomer;

R^3 er Cl, Br, CF_3 , aryl, $hetAr^a$, SR^6 eller OR^6 ;

$hetAr^a$ er et 6-leddet heteroaryl som har 1-2 ringnitrogenatomer;

20 R^6 er Ar^2 , $hetAr^4$, (1-6C-alkyl), -(1-6C-alkyl)OH, polyhydroksy(1-6C-alkyl), $-CH(R^9)-Ar^3$, $-CH(R^{10})-hetAr^5$, $hetAr^6$, (5-6C)sykloalkyl substituert med 1 til 4 OH, (1-3C-alkoksy)(1-6C-alkyl) eller syklopropyl(1-6C-alkyl);

Ar^2 er fenyl eventuelt substituert med én eller flere grupper uavhengig valgt fra (1-6C)alkyl, F, Br, Cl, CF_3 , CN, OH, O-(1-6C-alkyl), $C(=O)OH$, $C(=O)O(1-6C-alkyl)$, $C(=O)NH(1-3C-alkyl)N(1-3C-alkyl)_2$ og $C(=O)NH(1-3C-alkyl)hetCyc^2$;

25 $hetAr^4$ er en 5-6-leddet heteroarylring som har 1-3 nitrogenatomer og er eventuelt substituert med én eller flere grupper uavhengig valgt fra (1-6C)alkyl, F, Br, Cl, CF_3 , CN, OH, O-(1-6C-alkyl), $C(=O)OH$, $C(=O)O(1-$

6C-alkyl), $C(=O)NH(1-3C-alkyl)N(1-3C-alkyl)_2$ og $C(=O)NH(1-3C-alkyl)hetCyc^2$;

Ar^3 er fenyl eventuelt substituert med én eller flere grupper uavhengig valgt fra F, Cl, Br og (1-6C)alkyl;

5 $hetAr^5$ er et 5-6-leddet heteroaryl som har 1-2 ringnitrogenatomer;

10 $hetAr^6$ er et 9-10-leddet bisyklisk heteroaromatisk ring som har 2-3 heteroatomer uavhengig valgt fra N, S og O (forutsatt at ringen ikke inneholder en O-O-binding) som eventuelt er substituert med én eller flere grupper uavhengig valgt fra (1-6C)alkyl, F, Br, Cl, CF_3 , CN, OH, -O-(1-6C-alkyl), $C(=O)OH$, $C(=O)O(1-6C-alkyl)$ og $C(=O)NH(1-3C-alkyl)N(1-3C-alkyl)_2$;

R^9 og R^{10} er uavhengig hydrogen, (1-6C)alkyl, (1-6C)alkylOH, eller CF_3 ; og

15 $hetCyc^1$ og $hetCyc^2$ er uavhengig en 5-7-leddet heterosyklisk ring som har 1-2 ringheteroatomer uavhengig valgt fra N og O.

Utførelsesform 2. Forbindelse ifølge utførelsesform 1, hvori:

R^{13} er polyhydroksy-(2-6C)-alkyl eller polyhydroksy-(5-6C)sykloalkyl;

L er O eller S;

D^2 er N eller CH;

20 R^2 er Ar^1 , $hetAr^1$, $hetAr^2$, eller $hetAr^3$;

Ar^1 er fenyl eller naftyl, hvor hver er eventuelt substituert med én eller flere grupper uavhengig valgt fra (1-6C)alkyl, F, Br, CF_3 , OH, CN, SO_2Me , $C(=O)NH(1-3C-alkyl)N(alkyl)_2$ og $C(=O)NH(1-3C-alkyl)hetCyc^1$;

25 $hetAr^1$ er en 5-6-leddet heteroarylgruppe som har 1-3 ringnitrogenatomer og er eventuelt substituert med én eller flere grupper uavhengig valgt fra (1-6C-alkyl), Cl, CF_3 og (1-6C-alkyl)OH;

hetAr² er et delvis umettet 5,6- eller 6,6-bisyklisk heteroarylringssystem som har 1-2 ringnitrogenatomer og eventuelt har et ringoksygenatom;

hetAr³ er en 9-10-leddet bisyklisk heteroarylring som har 1-3 ringnitrogenatomer;

5 R³ er Cl, Br, CF₃, aryl, hetAr^a, SR⁶ eller OR⁶;

hetAr^a er et 6-leddet heteroaryl som har 1-2 ringnitrogenatomer;

R⁶ er Ar², hetAr⁴, (1-6C-alkyl), -(1-6C-alkyl)OH, polyhydroksy(1-6C-alkyl), -CH(R⁹)-Ar³, -CH(R¹⁰)-hetAr⁵, hetAr⁶ eller (5-6C)sykloalkyl substituert med 1-4 OH;

10 Ar² er fenyl eventuelt substituert med én eller flere grupper uavhengig valgt fra (1-6C)alkyl, F, Br, Cl, CF₃, CN, OH, O-(1-6C-alkyl), C(=O)OH, C(=O)O(1-6C-alkyl), C(=O)NH(1-3C-alkyl)N(1-3C-alkyl)₂ og C(=O)NH(1-3C-alkyl)hetCyc²;

15 hetAr⁴ er en 5-6-leddet heteroarylring som har 1-3 nitrogenatomer og er eventuelt substituert med én eller flere grupper uavhengig valgt fra (1-6C)alkyl, F, Br, Cl, CF₃, CN, OH, O-(1-6C-alkyl), C(=O)OH, C(=O)O(1-6C-alkyl), C(=O)NH(1-3C-alkyl)N(1-3C-alkyl)₂ og C(=O)NH(1-3C-alkyl)hetCyc²;

20 Ar³ er fenyl eventuelt substituert med én eller flere grupper uavhengig valgt fra F, Cl, Br og (1-6C)alkyl;

hetAr⁵ er et 5-6-leddet heteroaryl som har 1-2 ringnitrogenatomer;

25 hetAr⁶ er en 9-10-leddet bisyklisk heteroaromatisk ring som har 2-3 heteroatomer uavhengig valgt fra N, S og O (forutsatt at ringen ikke inneholder en O-O-binding) som er eventuelt substituert med én eller flere grupper uavhengig valgt fra (1-6C)alkyl, F, Br, Cl, CF₃, CN, OH, -O-(1-6C-alkyl), C(=O)OH, C(=O)O(1-6C-alkyl) og C(=O)NH(1-3C-alkyl)N(1-3C-alkyl)₂;

R⁹ og R¹⁰ er uavhengig hydrogen, (1-6C)alkyl, (1-6C)alkylOH, eller CF₃;
og

hetCyc¹ og hetCyc² er uavhengig en 5–7-leddet heterosyklisk ring som har 1–2 ringheteroatomer uavhengig valgt fra N og O.

Utførelsesform 3. En forbindelse ifølge utførelsesform 1, hvori R¹³ er et polyhydroksy-(2-6C)-alkyl.

5 Utførelsesform 4. En forbindelse ifølge en hvilken som helst av utførelsesformene 1–3, hvori R¹³ er et (2-6C)-alkyl substituert med to hydroksygrupper

Utførelsesform 5. En forbindelse ifølge utførelsesform 1, hvori R¹³ er 1,2-dihydroksy(2-6C-alkyl) eller metoksy(polyhydroksy(3-6C)alkyl).

10 Utførelsesform 6. En forbindelse ifølge utførelsesform 5, hvori R¹³ er valgt fra:



Utførelsesform 7. En forbindelse ifølge utførelsesform 1, hvori R¹³ er et polyhydroksy-(5-6C)sykloalkyl.

15 Utførelsesform 8. En forbindelse ifølge utførelsesform 1 eller 2, hvori R¹³ er et (5-6C)sykloalkyl substituert med to hydroksygrupper.

Utførelsesform 9. En forbindelse ifølge en hvilken som helst av utførelsesformene 1–8, hvori R² er en arylgruppe eventuelt substituert med én eller flere grupper uavhengig valgt fra (1-6C)alkyl, F, Br, CF₃, OH, CN, SO₂Me, C(=O)NH(1-3C-alkyl)N(alkyl)₂ og C(=O)NH(1-3C-alkyl)hetCyc¹.

20

Utførelsesform 10. En forbindelse ifølge en hvilken som helst av utførelsesformene 1–8, hvori R² er hetAr¹ som er usubstituert eller substituert med én eller flere grupper uavhengig valgt fra (1-6C-alkyl), Cl, CF₃ og (1-6C-alkyl)OH.

25

Utførelsesform 11. En forbindelse ifølge utførelsesform 10, hvori R^2 er pyridyl eller pyrazol eventuelt substituert med (1-6C-alkyl).

Utførelsesform 12. En forbindelse ifølge en hvilken som helst av utførelsesformene 1-8, hvori R^2 er $herAr^2$.

5 Utførelsesform 13. En forbindelse ifølge en hvilken som helst av utførelsesformene 1-8, hvori R^2 er $herAr^3$.

Utførelsesform 14. En forbindelse ifølge en hvilken som helst av utførelsesformene 1-13, hvori R^3 er SR^6 .

10 Utførelsesform 15. En forbindelse ifølge utførelsesform 14, hvori R^6 er Ar^2 som er usubstituert eller substituert med én eller flere grupper uavhengig valgt fra (1-6C)alkyl, F, Br, Cl, CF_3 , CN, OH, O-(1-6C-alkyl), $C(=O)OH$, $C(=O)O(1-6C-alkyl)$, $C(=O)NH(1-3C-alkyl)N(1-3C-alkyl)_2$ og $C(=O)NH(1-3C-alkyl)hetCyc^2$.

15 Utførelsesform 16. En forbindelse ifølge utførelsesform 14, hvori R^6 er $hetAr^4$ som er usubstituert eller substituert med én eller flere grupper uavhengig valgt fra (1-6C)alkyl, F, Br, Cl, CF_3 , CN, OH, O-(1-6C-alkyl), $C(=O)OH$, $C(=O)O(1-6C-alkyl)$, $C(=O)NH(1-3C-alkyl)N(1-3C-alkyl)_2$ og $C(=O)NH(1-3C-alkyl)hetCyc^2$.

20 Utførelsesform 17. En forbindelse ifølge utførelsesform 14, hvori R^6 er - (1-6C-alkyl)OH, polyhydroksy(1-6C-alkyl), eller (5-6C)sykloalkyl substituert med 1-4 OH.

Utførelsesform 18. En forbindelse ifølge utførelsesform 14, hvori R^6 er $CH(R^9)-Ar^3$.

25 Utførelsesform 19. En forbindelse ifølge utførelsesform 14, hvori R^6 er $CH(R^{10})-hetAr^5$.

Utførelsesform 20. En forbindelse ifølge utførelsesform 14, hvori R^6 er $hetAr^6$.

Utførelsesform 21. En forbindelse ifølge utførelsesform 1, hvori R^3 er SR^6 og R^6 er (1-3C-alkoksy)(1-6C-alkyl), syklopropyl(1-6C-alkyl), eller

pyridyl eventuelt substituert med én eller flere grupper uavhengig valgt fra (1-6C-alkyl).

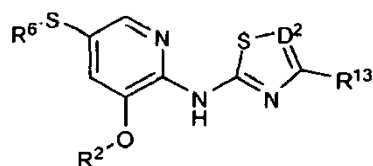
Utførelsesform 22. En forbindelse ifølge en hvilken som helst av utførelsesformene 1-13, hvori R^3 er aryl.

5 Utførelsesform 23. En forbindelse ifølge en hvilken som helst av utførelsesformene 1-13, hvori R^3 er hetAr^3 .

Utførelsesform 24. En forbindelse ifølge en hvilken som helst av utførelsesformene 1-13, hvori R^3 er valgt fra Cl, Br, eller CF_3 .

10 Utførelsesform 25. En forbindelse ifølge en hvilken som helst av utførelsesformene 1-13, hvori R^3 er OR^6 .

Utførelsesform 26. En forbindelse ifølge utførelsesform 1, som har formelen



hvor:

15 R^{13} er 1,2-dihydroksyetyl;

D^2 er N eller CH;

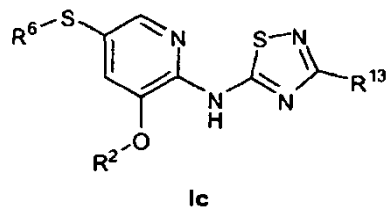
R^2 er fenyl, pyridyl eller pyrazolyl, hvor hver er eventuelt substituert med én eller flere (1-6C)alkylgrupper; og

20 R^6 er fenyl, pyridyl eller (1-6C-alkyl)OH, hvori nevnte fenyl og pyridyl er eventuelt substituert med én eller flere (1-6C)alkylgrupper.

Utførelsesform 27. En forbindelse ifølge en hvilken som helst av utførelsesformene 1-26, hvori D^2 er N.

Utførelsesform 28. En forbindelse ifølge en hvilken som helst av utførelsesformene 1-26, hvori D^2 er CH.

Utførelsesform 29. En forbindelse ifølge utførelsesform 1 som har formelen **Ic**



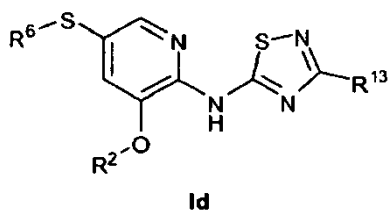
eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor:

5 R^{13} er dihydroksy(2-6C)alkyl eller metoksy(dihydroksy(3-6C)alkyl);

R^2 er en pyridyl- eller pyrazolyling, hvor hver er eventuelt substituert med én eller flere grupper uavhengig valgt fra (1-6C)alkyl; og

10 R^6 er (1-3C-alkoksy)(1-6C-alkyl), syklopropyl(1-6C-alkyl), eller pyridyl eventuelt substituert med én eller flere grupper uavhengig valgt fra (1-6C-alkyl).

Utførelsesform 30. En forbindelse ifølge utførelsesform 1 som har formelen **Id**:



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor:

15 R^{13} er et 1,2-dihydroksy(2-6C)alkyl eller metoksy(1,2-dihydroksy(3-6C)alkyl);

R^2 er pyrid-3-yl, pyrazol-4-yl eller pyrazol-5-yl, hvor hver er eventuelt substituert med én eller flere grupper uavhengig valgt fra (1-6C)alkyl; og

20 R^6 er metoksy(2-3C-alkyl), syklopropylmetyl, eller pyridyl-2-yl eventuelt substituert med (1-6C-alkyl).

Utførelsesform 31. En forbindelse ifølge utførelsesform 29 eller 30, hvori R^{13} er valgt fra strukturene:

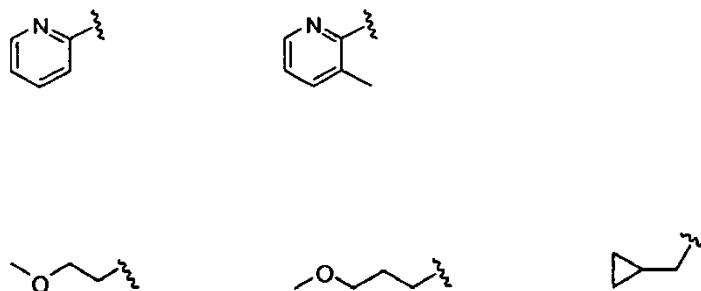


5

Utførelsesform 32. En forbindelse ifølge en hvilken som helst av utførelsesformene 29 til 31, hvori R^2 er pyridin-3-yl, pyrazol-4-yl eller pyrazol-5-yl substituert med én eller flere grupper uavhengig valgt fra metyl og etyl.

Utførelsesform 33. En forbindelse ifølge en hvilken som helst av utførelsesformene 29–32, hvori R^6 er valgt fra strukturene:

10



Utførelsesform 34. En forbindelse ifølge utførelsesform 1, valgt fra:

15

(S)-1-(5-(3-(2-metylpyridin-3-yloksy)-5-(pyridin-2-yltio)pyridin-2-ylamino)-1,2,4-tiadiazol-3-yl)etan-1,2-diol;

(S)-1-(5-(3-(2,6-dimetylpyridin-3-yloksy)-5-(pyridin-2-yltio)pyridin-2-ylamino)-1,2,4-tiadiazol-3-yl)etan-1,2-diol;

(S)-1-(5-(3-(2-etylpyridin-3-yloksy)-5-(pyridin-2-yltio)pyridin-2-ylamino)-1,2,4-tiadiazol-3-yl)etan-1,2-diol;

20

(S)-1-(5-(5-(3-metylpyridin-2-yltio)-3-(2-metylpyridin-3-yloksy)pyridin-2-ylamino)-1,2,4-tiadiazol-3-yl)etan-1,2-diol;

(S)-1-(5-(3-(2,4-dimetylpyridin-3-yloksy)-5-(pyridin-2-yltio)pyridin-2-ylamino)-1,2,4-tiadiazol-3-yl)etan-1,2-diol;

(S)-2-metyl-1-(5-(3-(2-metylpyridin-3-yloksy)-5-(pyridin-2-yltio)pyridin-2-ylamino)-1,2,4-tiadiazol-3-yl)propan-1,2-diol;

(S)-1-(5-(5-(pyridin-2-yltio)-3-(1,3,5-trimetyl-1H-pyrazol-4-yloksy)pyridin-2-ylamino)-1,2,4-tiadiazol-3-yl)etan-1,2-diol;

5 (R)-1-(5-(3-(2-metylpyridin-3-yloksy)-5-(pyridin-2-yltio)pyridin-2-ylamino)-1,2,4-tiadiazol-3-yl)etan-1,2-diol;

(S)-2-(5-(3-(2-metylpyridin-3-yloksy)-5-(pyridin-2-yltio)pyridin-2-ylamino)-1,2,4-tiadiazol-3-yl)propan-1,2-diol;

10 (R)-2-(5-(3-(2-metylpyridin-3-yloksy)-5-(pyridin-2-yltio)pyridin-2-ylamino)-1,2,4-tiadiazol-3-yl)propan-1,2-diol; og

farmasøytisk akseptable salter derav.

Utførelsesform 35. En forbindelse ifølge utførelsesform 1, valgt fra:

(S)-1-(5-(5-(syklopropylmetyltio)-3-(2-metylpyridin-3-yloksy)pyridin-2-ylamino)-1,2,4-tiadiazol-3-yl)etan-1,2-diol;

15 (S)-1-(5-(5-(3-metoksypropyltio)-3-(2-metylpyridin-3-yloksy)pyridin-2-ylamino)-1,2,4-tiadiazol-3-yl)etan-1,2-diol;

(S)-(5-(3-(1-etyl-1H-pyrazol-5-yloksy)-5-(pyridin-2-yltio)pyridin-2-ylamino)-1,2,4-tiadiazol-3-yl)etan-1,2-diol;

20 (S)-1-(5-(3-(1-etyl-1H-pyrazol-5-yloksy)-5-(pyridin-2-yltio)pyridin-2-ylamino)-1,2,4-tiadiazol-3-yl)-2-metylpropan-1,2-diol;

(S)-1-(5-(5-(2-metoksyetyltio)-3-(2-metylpyridin-3-yloksy)pyridin-2-ylamino)-1,2,4-tiadiazol-3-yl)etan-1,2-diol;

(1S,2S)-1-(5-(3-(2-etylpyridin-3-yloksy)-5-(pyridin-2-yltio)pyridin-2-ylamino)-1,2,4-tiadiazol-3-yl)-3-metoksypropan-1,2-diol;

25 (S)-2-metyl-1-(5-(5-(pyridin-2-yltio)-3-(1,3,5-trimetyl-1H-pyrazol-4-yloksy)pyridin-2-ylamino)-1,2,4-tiadiazol-3-yl)propan-1,2-diol;

(S)-1-(5-(5-(2-metoksyetyltio)-3-(1,3,5-trimetyl,-1H-pyrazol-4-yloksy)pyridin-2-ylamino)-1,2,4-tiadiazol-3-yl)etan-1,2-diol; og

farmasøytisk akseptable salter derav.

5 Utførelsesform 36. En farmasøytisk sammensetning som omfatter en forbindelse med formel I som definert i hvilken som helst av utførelsesformene 1 til 35, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og et farmasøytisk akseptabelt fortynningsmiddel eller bærerstoff.

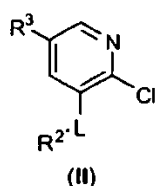
10 Utførelsesform 37. En forbindelse med formel I ifølge en hvilken som helst av utførelsesformene 1 til 35, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, til bruk i terapi.

15 Utførelsesform 38. Anvendelse av en forbindelse med formel I ifølge en hvilken som helst av utførelsesformene 1 til 35, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, i fremstillingen av medikament for behandlingen av forstyrrelser som er mediert ved manglende nivåer av glukokinaseaktivitet, eller som kan behandles ved aktivering av glukokinase.

20 Utførelsesform 39. Fremgangsmåte for behandling av sykdommer eller forstyrrelser som er mediert ved manglende nivåer av glukokinaseaktivitet, eller som kan behandles ved aktivering av glukokinase, omfattende administrering til nevnte pattedyr en terapeutisk virkningsfull mengde av en forbindelse med formel I som definert i hvilken som helst av utførelsesformene 1 til 35, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

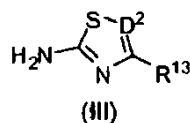
25 Utførelsesform 40. Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse ifølge utførelsesform 1 eller et salt derav, omfattende:

a) omsetting av en tilsvarende forbindelse med formel (II)



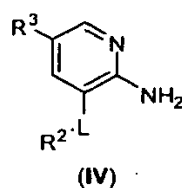
171

med en forbindelse med formel **(III)**



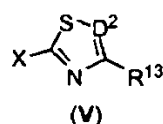
under nærvær av en basekatalysator eller metallkatalysator, eller

b) omsetting av en tilsvarende forbindelse med formel **(IV)**



5

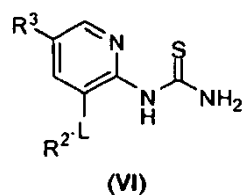
med en forbindelse med formel **(V)**



hvor X er et fraspaltelig atom eller en fraspaltelig gruppe under nærvær av en basekatalysator eller metallkatalysator, eller

10

c) for en forbindelse med formel I hvor D² er CH, omsetting av en tilsvarende forbindelse med formel **(VI)**

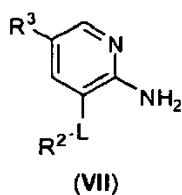


med en forbindelse med formel R¹³COCH₂X, hvor X er en fraspaltelig gruppe eller et fraspaltelig atom under nærvær av en base, eller

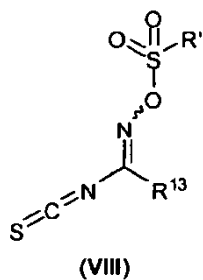
15

d) for en forbindelse med formel **I** hvor D² er N, omsetting av en tilsvarende forbindelse med formel **(VII)**

172



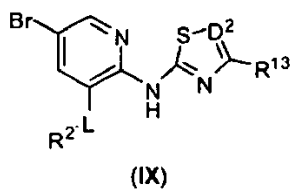
med en forbindelse med formel (VIII)



5

hvor R' er C1-C6-alkyl eller aryl eventuelt substitueret med C1-C6-alkyl, under nærvær av en base, eller

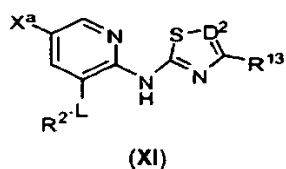
e) for forbindelser med formel I hvor R³ er SR⁶, omsetting av en tilsvarende forbindelse med formel (IX)



10

med en forbindelse med formel R⁶SH under nærvær av en egnet base, eller

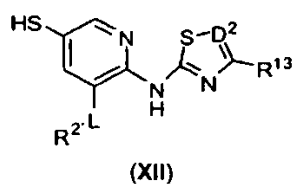
f) omsetting av en tilsvarende forbindelse med formel (XI)



15

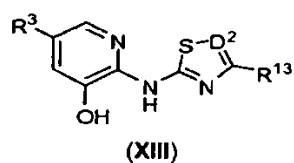
hvor X^a er et fraspaltelig atom eller gruppe, med en forbindelse med formel R³-X^b hvor X^b er et fraspaltelig atom eller en fraspaltelig gruppe, under nærvær av en egnet base, eller

g) for forbindelser med formel I hvor R^3 er SR^6 , omsetting av en tilsvarende forbindelse med formel (XII)



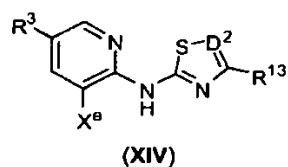
5 med en forbindelse med formel R^6-X^c hvor X^c er et fraspaltelig atom eller en fraspaltelig gruppe under nærvær av en egnet base, eller

h) for forbindelser med formel I hvor L er O, omsetting av en tilsvarende forbindelse med formel (XIII)



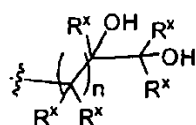
10 med en forbindelse med formel R^2-X^d , hvor X^d er et fraspaltelig atom eller en fraspaltelig gruppe under nærvær av en base eller under nærvær av en kobber- eller palladiumkatalysator, eller

i) omsetting av en tilsvarende forbindelse med formel (XIV)

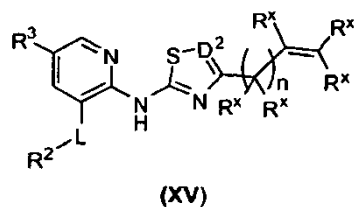


15 hvor X^e er en fraspaltelig gruppe eller et fraspaltelig atom, med en forbindelse med formel R^2LH hvor L er O, under nærvær av en palladiumkatalysator og en egnet base, eller

j) for en forbindelse med formel I hvor R^{13} har formelen

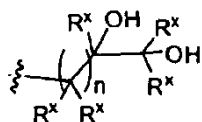


hvor R^x i hvert tilfelle er uavhengig valgt fra hydrogen og en (1-2C-alkyl)-gruppe og n er 0-2, omsetting av en tilsvarende forbindelse med formel (XV)

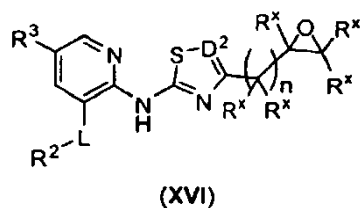


5 med et oksideringsmiddel, eller

k) for en forbindelse med formel I hvor R^{13} har formelen

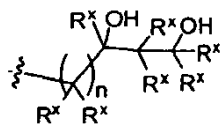


hydrolyse av en tilsvarende forbindelse med formel (XVI)



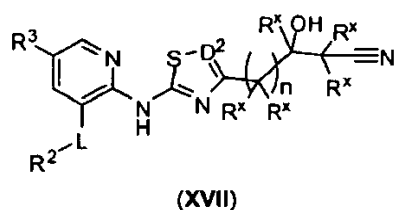
10 hvor R^x i hvert tilfelle uavhengig er valgt fra hydrogen og en (1-2C-alkyl)-gruppe og n er 0-2, eller

I) for en forbindelse med formel I hvor R^{13} har formelen



15 hvor R^x i hvert tilfelle uavhengig er valgt fra hydrogen og en (1-2C-alkyl)-gruppe og n er 0-2, omsetting av en tilsvarende forbindelse med formel (XVII)

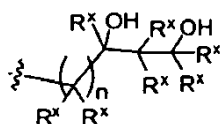
175



med to ekvivalenter av et metallhydridreagens eller et metallorganisk reagens med formel R^xM eller $(R^x)_2M$ hvor R^x i hvert tilfelle uavhengig er valgt fra hydrogen og en (1-2C-alkyl)-gruppe og M er et metallanion, eller

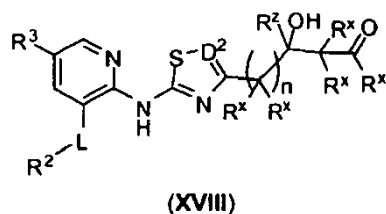
5

m) for en forbindelse med formel **I** hvor R^{13} har formelen



hvor R^x i hvert tilfelle uavhengig er valgt fra hydrogen og en (1-2C-alkyl)-gruppe og n er 0-2, omsetting av en tilsvarende forbindelse med formel (XVIII)

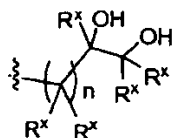
10



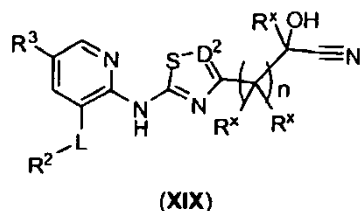
med et metallhydridreagens eller et metallorganisk reagens med formel R^xM eller $(R^x)_2M$ hvor R^x i hvert tilfelle uavhengig er valgt fra hydrogen og en (1-2C-alkyl)-gruppe og M er et metallanion, eller

15

n) for en forbindelse med formel **I** hvor R^{13} har formelen

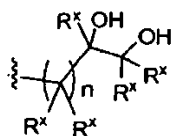


hvor R^x i hvert tilfelle uavhengig er valgt fra hydrogen og en (1-2C-alkyl)-gruppe og n er 0-2, omsetting av en tilsvarende forbindelse med formel (XIX)



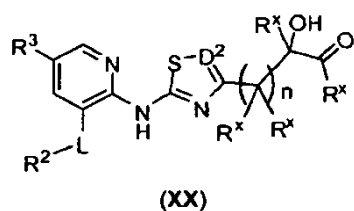
5 med to ekvivalenter av et metallhydridreagens eller et metallorganisk reagens med formel R^xM eller $(R^x)_2M$ hvor R^x i hvert tilfelle uavhengig er valgt fra hydrogen og en (1-2C-alkyl)-gruppe og M er et metallanion, eller

o) for en forbindelse med formel I hvor R^{13} har formelen



10

hvor R^x i hvert tilfelle uavhengig er valgt fra hydrogen og en (1-2C-alkyl)-gruppe og n er 0-2, omsetting av en tilsvarende forbindelse med formel (XX)



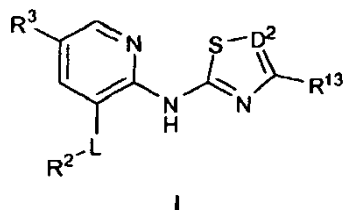
15 med et metallhydridreagens eller et metallorganisk reagens med formel R^xM eller $(R^x)_2M$ hvor R^x i hvert tilfelle uavhengig er valgt fra hydrogen og en (1-2C-alkyl)-gruppe og M er et metallanion, eller

fjerning av en hvilken som helst beskyttelsesgruppe eller -grupper og om ønskelig dannelse av et salt.

20

Patentkrav

1. Forbindelse med den generelle formelen I:



5 eller et salt derav, hvori:

R^{13} er et polyhydroksy-(2-6C)-alkyl, metoksy(polyhydroksy-(3-6C)-alkyl) eller polyhydroksy-(5-6C)sykloalkyl;

L er O eller S;

D^2 er N eller CH;

10 R^2 er Ar^1 , $hetAr^1$, $hetAr^2$, eller $hetAr^3$;

Ar^1 er fenyl eller naftyl, hvor hver er eventuelt substitueret med én eller flere grupper uafhængig valgt fra (1-6C)alkyl, F, Br, CF_3 , OH, CN, SO_2Me , $C(=O)NH(1-3C-alkyl)N(alkyl)_2$ og $C(=O)NH(1-3C-alkyl)hetCyc^1$;

15 $hetAr^1$ er en 5-6-leddet heteroarylgruppe som har 1-3 ringnitrogenatomer og er eventuelt substitueret med én eller flere grupper uafhængig valgt fra (1-6C-alkyl), Cl, CF_3 og (1-6C-alkyl)OH;

$hetAr^2$ er et delvis umettet 5,6- eller 6,6-bisyklisk heteroarylringssystem som har 1-2 ringnitrogenatomer og eventuelt har et ringoksygenatom;

20 $hetAr^3$ er en 9-10-leddet bisyklisk heteroarylring som har 1-3 ringnitrogenatomer;

R^3 er Cl, Br, CF_3 , aryl, $hetAr^a$, SR^6 eller OR^6 ;

$hetAr^a$ er et 6-leddet heteroaryl som har 1-2 ringnitrogenatomer;

R^6 er Ar^2 , $hetAr^4$, (1-6C-alkyl), -(1-6C-alkyl)OH, polyhydroksy(1-6C-alkyl), $-CH(R^9)-Ar^3$, $-CH(R^{10})-hetAr^5$, $hetAr^6$, (5-6C)sykloalkyl substitueret

med 1 til 4 OH, (1-3 C-alkoksy)(1-6C-alkyl) eller syklopropyl(1-6C-alkyl);

5 Ar^2 er fenyl eventuelt substituert med én eller flere grupper uavhengig valgt fra (1-6C)alkyl, F, Br, Cl, CF_3 , CN, OH, O-(1-6C-alkyl), $C(=O)OH$, $C(=O)O(1-6C-alkyl)$, $C(=O)NH(1-3C-alkyl)N(1-3C-alkyl)_2$ og $C(=O)NH(1-3C-alkyl)hetCyc^2$;

10 $hetAr^4$ er en 5-6-leddet heteroarylring som har 1-3 nitrogenatomer og er eventuelt substituert med én eller flere grupper uavhengig valgt fra (1-6C)alkyl, F, Br, Cl, CF_3 , CN, OH, O-(1-6C-alkyl), $C(=O)OH$, $C(=O)O(1-6C-alkyl)$, $C(=O)NH(1-3C-alkyl)N(1-3Calkyl)_2$ og $C(=O)NH(1-3C-alkyl)hetCyc^2$;

Ar^3 er fenyl eventuelt substituert med én eller flere grupper uavhengig valgt fra F, Cl, Br og (1-6C)alkyl;

$hetAr^5$ er et 5-6-leddet heteroaryl som har 1-2 ringnitrogenatomer;

15 $hetAr^6$ er en 9-10-leddet bisyklisk heteroaromatisk ring som har 2-3 heteroatomer uavhengig valgt fra N, S og O (forutsatt at ringen ikke inneholder en O-O-binding) som er eventuelt substituert med én eller flere grupper uavhengig valgt fra (1-6C)alkyl, F, Br, Cl, CF_3 , CN, OH, -O-(1-6C-alkyl), $C(=O)OH$, $C(=O)O(1-6C-alkyl)$ og $C(=O)NH(1-3C-alkyl)N(1-3Calkyl)_2$;

20

R^9 og R^{10} er uavhengig hydrogen, (1-6C)alkyl, (1-6C)alkylOH, eller CF_3 ; og

$hetCyc^1$ og $hetCyc^2$ er uavhengig en 5-7-leddet heterosyklisk ring som har 1-2 ringheteroatomer uavhengig valgt fra N og O.

25 2. Forbindelse ifølge krav 1, hvor:

R^{13} er polyhydroksy-(2-6C)-alkyl eller polyhydroksy-(5-6C)sykloalkyl, og

R^6 er Ar^2 , $hetAr^4$, (1-6C-alkyl), -(1-6C-alkyl)OH, polyhydroksy(1-6C-alkyl), $-CH(R^9)-Ar^3$, $-CH(R^{10})-hetAr^5$, $hetAr^6$ eller (5-6C)sykloalkyl substituert med 1-4 OH.

3. Forbindelse ifølge krav 1, hvori R^{13} er 1,2-dihydroksy(2-6C-alkyl) eller metoksy(polyhydroksy(3-6C)alkyl).

4. Forbindelse ifølge krav 3, hvori R^{13} er valgt fra:



5

5. Forbindelse ifølge krav 1, hvori R^3 er SR^6 og R^6 er (1-3C-alkoksy)(1-6C-alkyl), syklopropyl(1-6C-alkyl), eller pyridyl eventuelt substitueret med én eller flere grupper uafhængig valgt fra (1-6C-alkyl).

10

6. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-4, hvori R^2 er $hetAr^1$ som er eventuelt substitueret med én eller flere grupper uafhængig valgt fra (1-6C-alkyl), Cl, CF_3 og (1-6C-alkyl)OH.

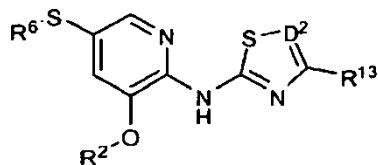
7. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-4 og 6, hvori R^3 er SR^6 .

15

8. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-4 og 6, hvori R^3 er SR^6 , hvori R^6 er $hetAr^4$ usubstitueret eller substitueret med én eller flere grupper uafhængig valgt fra (1-6C)alkyl, F, Br, Cl, CF_3 , CN, OH, O-(1-6C-alkyl), $C(=O)OH$, $C(=O)O(1-6C-alkyl)$, $C(=O)NH(1-3C-alkyl)N(1-3Calkyl)_2$ og $C(=O)NH(1-3C-alkyl)hetCyc^2$.

20

9. Forbindelse ifølge krav 1 med formelen



hvor:

25

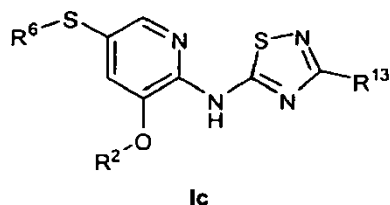
R^{13} er 1,2-dihydroksyetyl;

D^2 er N eller CH;

R^2 er fenyl, pyridyl eller pyrazolyl, hvor hver er eventuelt substitueret med én eller flere (1-6C)alkylgrupper; og

R^6 er fenyl, pyridyl eller (1-6C-alkyl)OH, hvori nevnte fenyl og pyridyl er eventuelt substituert med én eller flere (1-6C)alkylgrupper.

10. Forbindelse ifølge krav 1 med formelen Ic



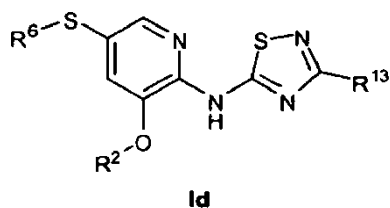
5 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor:

R^{13} er dihydroksy(2-6C)alkyl eller metoksy(dihydroksy(3-6C)alkyl);

R^2 er en pyridyl- eller pyrazolyling, hvor hver er eventuelt substituert med én eller flere grupper uavhengig valgt fra (1-6C)alkyl; og

10 R^6 er (1-3C-alkoksy)(1-6C-alkyl), syklopropyl(1-6 C-alkyl), eller pyridyl eventuelt substituert med én eller flere grupper uavhengig valgt fra (1-6C-alkyl).

11. Forbindelse ifølge krav 1 med formelen Id:



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor:

15 R^{13} er et 1,2-dihydroksy(2-6C)alkyl eller metoksy(1,2-dihydroksy(3-6C)alkyl);

R^2 er pyrid-3-yl, pyrazol-4-yl eller pyrazol-5-yl, hvor hver er eventuelt substituert med én eller flere grupper uavhengig valgt fra (1-6C)alkyl; og

20 R^6 er metoksy(2-3C-alkyl), syklopropylmetyl, eller pyridyl-2-yl eventuelt substituert med (1-6C-alkyl).

12. Forbindelse ifølge krav 10 eller 11, hvori R^{13} er valgt fra strukturene:



13. Forbindelse ifølge krav 1, valgt fra gruppen bestående av:

(S)-1-(5-brom-3-(2-metylpyridin-3-yloksy)pyridin-2-ylamino)-1,2,4-tiadiazol-3-yl)etan-1,2-diol;

5 (S)-1-(5-(5-trifluormetyl-3-(2-metylpyridin-3-yloksy)pyridin-2-ylamino)-1,2,4-tiadiazol-3-yl)etan-1,2-diol;

(S)-1-(5-(5-fenyltio-3-(2-metylpyridin-3-yloksy)pyridin-2-ylamino)-1,2,4-tiadiazol-3-yl) etan-1,2-diol;

10 (S)-1-(5-(5-fenyltio-3-(pyridin-3-yloksy)pyridin-2-ylamino)-1,2,4-tiadiazol-3-yl)piperidin-1-yl)etan-1,2-diol;

(S)-1-(5-(3-(2-metylpyridin-3-yloksy)-5-(pyridin-2-yltio)pyridin-2-ylamino)-1,2,4-tiadiazol-3-yl)etan-1,2-diol;

(S)-1-(5-(5-(2-hydroksyetyltio)-3-(2-metylpyridin-3-yloksy)pyridin-2-ylamino)-1,2,4-tiadiazol-3-yl)etan-1,2-diol;

15 3.

(R)-1-(2-(5-brom-3-(4-fluorfenoksy)pyridin-2-ylamino)tiazol-4-yl)etan-1,2-diol;

(S)-1-(2-(5-brom-3-(4-fluorfenoksy)pyridin-2-ylamino)tiazol-4-yl)etan-1,2-diol;

20 (R)-1-(2-(3-(4-fluorfenoksy)-5-(pyridin-2-yltio)pyridin-2-ylamino)tiazol-4-yl)-etan-1,2-diol;

(1S)-1-(5-(5-brom-3-(5,6,7,8-tetrahydrokinolin-5-yloksy)pyridin-2-ylamino)-1,2,4-tiadiazol-3-yl)etan-1,2-diol;

(S)-1-(5-(5-brom-3-(1-(2-hydroksyetyl)-1H-pyrazol-4-yloksy)pyridin-2-ylamino)-1,2,4-tiadiazol-3-yl)etan-1,2-diol;

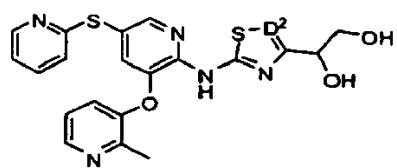
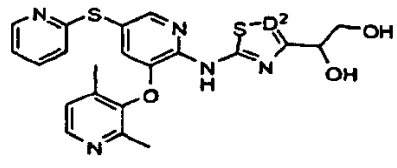
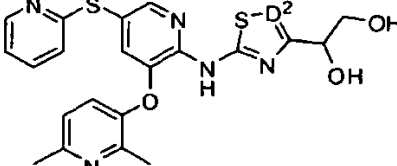
(R)-1-(2-(5-brom-3-(2-metylpyridin-3-yloksy)pyridin-2-ylamino)tiazol-4-yl)-etan-1,2-diol;

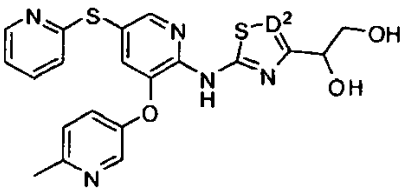
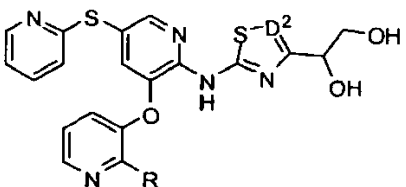
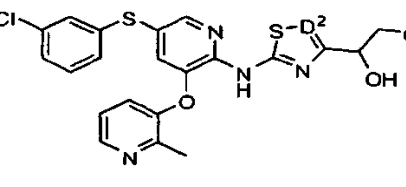
5 (S)-1-(5-(5-(2-hydroksyetyltio)-3-(pyridin-3-yloksy)pyridin-2-ylamino)-1,2,4-tiadiazol-3-yl)etan-1,2-diol;

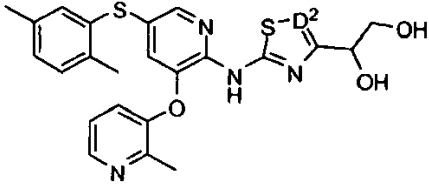
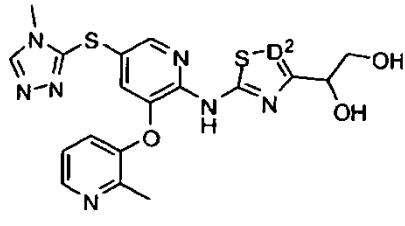
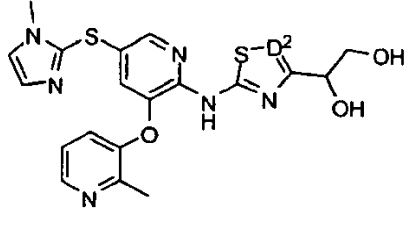
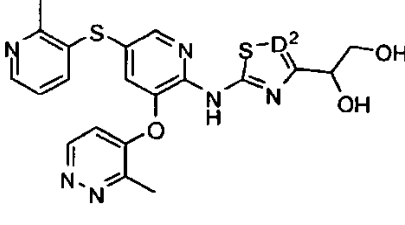
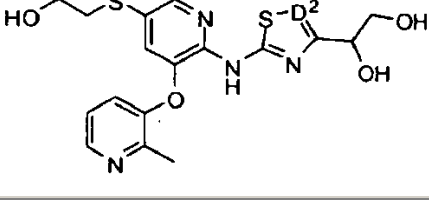
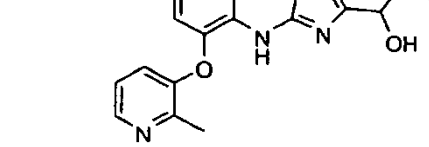
(S)-1-(5-(5-brom-3-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yloksy)pyridin-2-ylamino)-1,2,4-tiadiazol-3-yl)etan-1,2-diol;

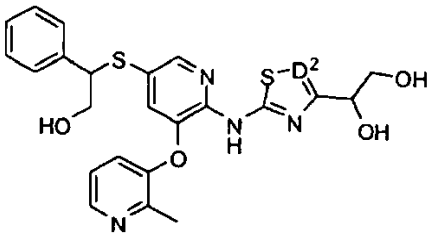
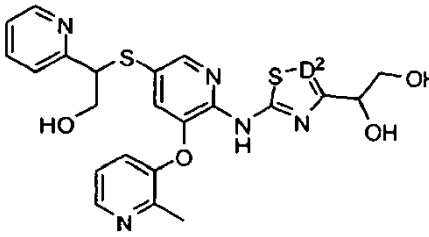
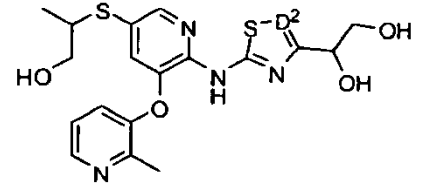
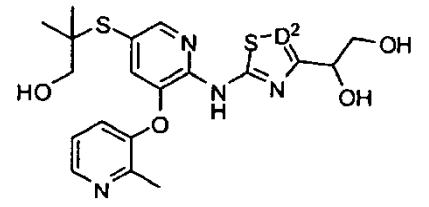
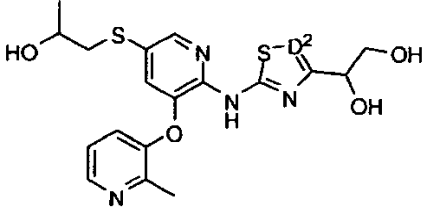
10 (S)-1-(5-(3-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yloksy)-5-(2-metylpyridin-3-yltio)pyridin-2-ylamino)-1,2,4-tiadiazol-3-yl)etan-1,2-diol;

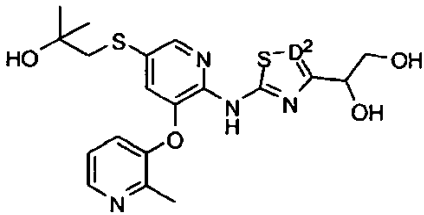
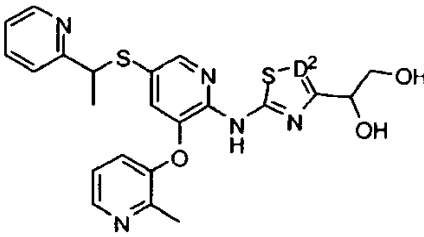
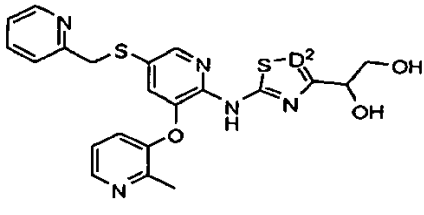
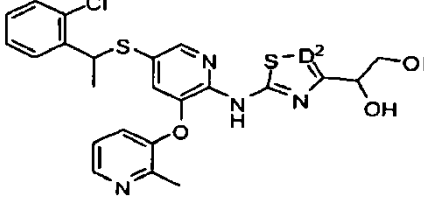
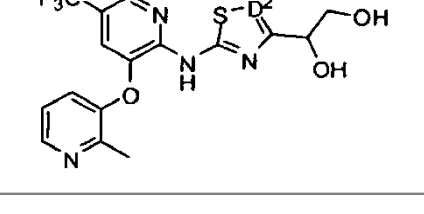
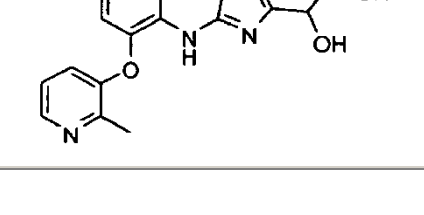
(S)-1-(5-(5-(2-metylpyridin-3-yltio)-3-(1,3,5-trimetyl-1H-pyrazol-4-yloksy)-pyridin-2-ylamino)-1,2,4-tiadiazol-3-yl)etan-1,2-diol;

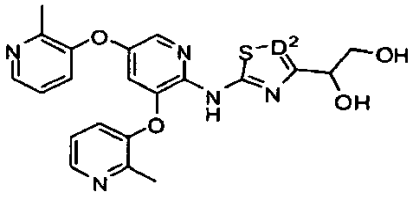
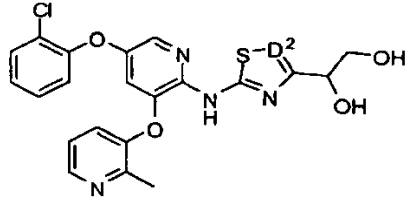
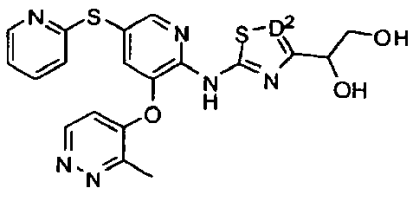
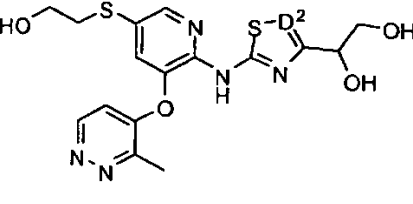
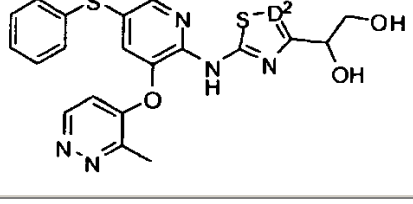
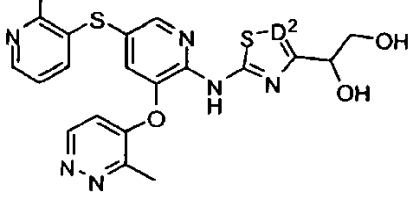
	$D^2 = CH$
	$D^2 = N$
	$D^2 = CH$
	$D^2 = N$
	$D^2 = CH$
	$D^2 = N$

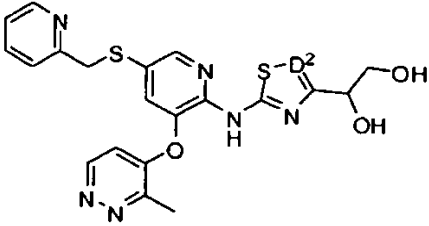
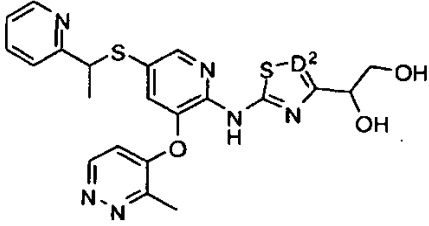
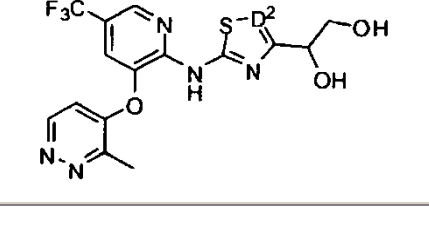
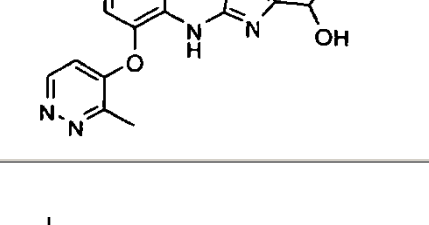
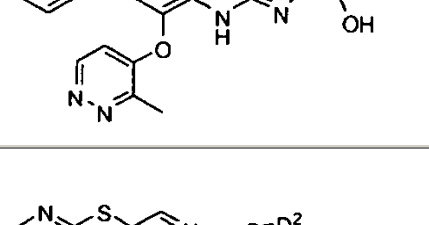
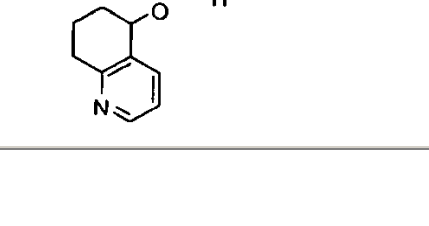
	$D^2 = CH$
	$D^2 = N$
	$D^2 = CH$
	$D^2 = N$
	$D^2 = CH$ R = Et, iPr, CH ₂ OH, CH ₂ CH ₂ OH eller CF ₃
	$D^2 = N$ R = Et, iPr, CH ₂ OH, CH ₂ CH ₂ OH eller CF ₃
	$D^2 = CH$
	$D^2 = N$

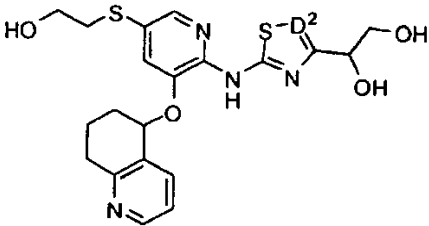
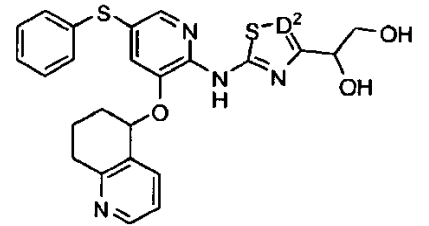
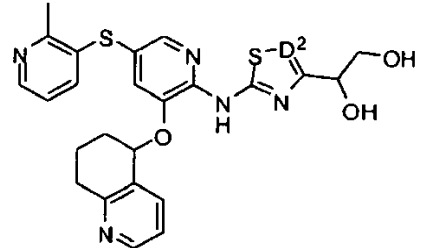
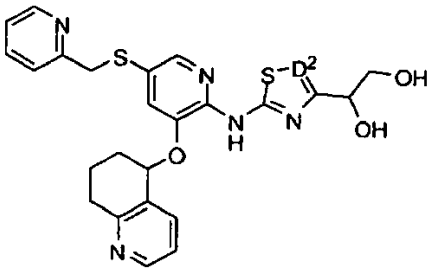
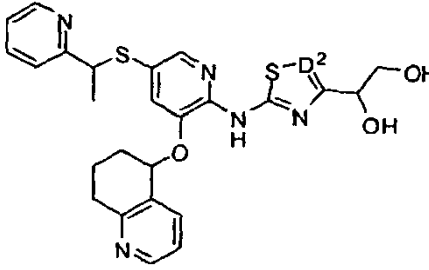
	$D^2 = CH$
	$D^2 = N$
	$D^2 = CH$
	$D^2 = N$
	$D^2 = CH$
	$D^2 = N$
	$D^2 = CH$
	$D^2 = N$
	$D^2 = CH$
	$D^2 = N$
	$D^2 = CH$
	$D^2 = N$

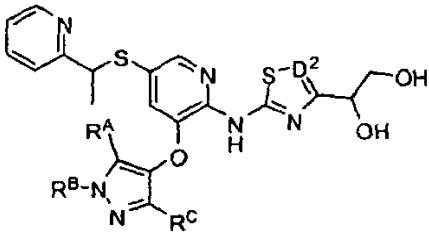
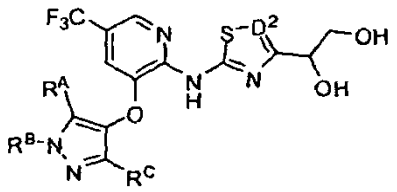
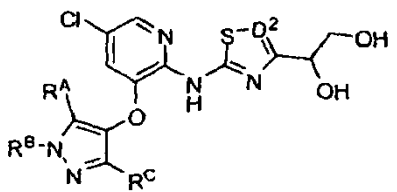
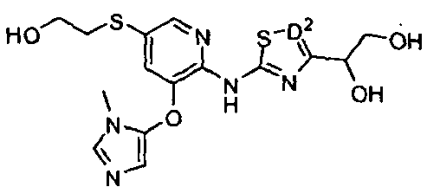
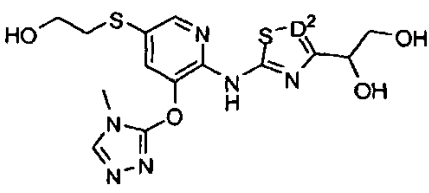
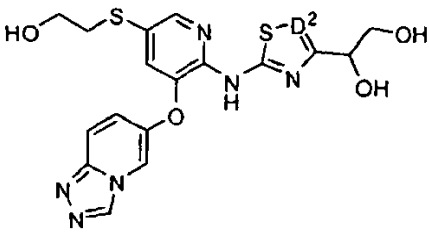
	$D^2 = \text{CH}$
	$D^2 = \text{N}$
	$D^2 = \text{CH}$
	$D^2 = \text{N}$
	$D^2 = \text{CH}$
	$D^2 = \text{N}$
	$D^2 = \text{CH}$
	$D^2 = \text{N}$
	$D^2 = \text{CH}$
	$D^2 = \text{N}$

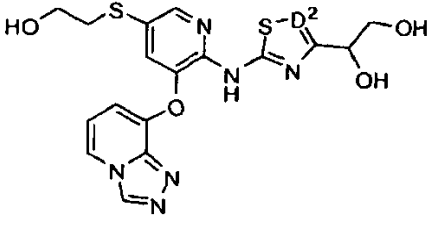
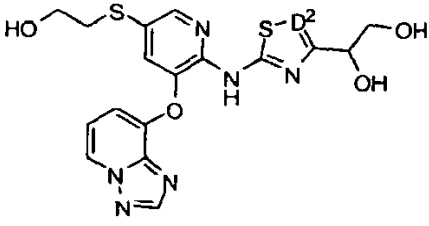
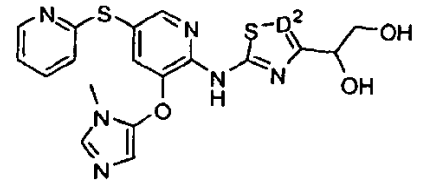
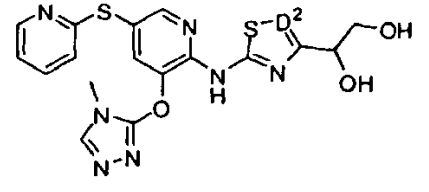
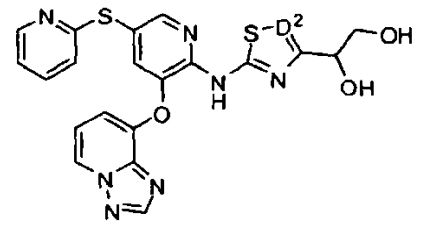
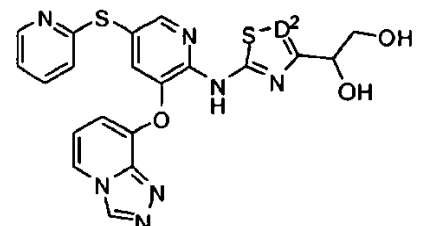
	$D^2 = \text{CH}$
	$D^2 = \text{N}$
	$D^2 = \text{CH}$
	$D^2 = \text{N}$
	$D^2 = \text{CH}$
	$D^2 = \text{N}$
	$D^2 = \text{CH}$
	$D^2 = \text{N}$
	$D^2 = \text{CH}$
	$D^2 = \text{N}$
	$D^2 = \text{CH}$
	$D^2 = \text{N}$

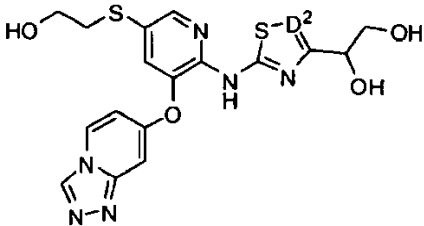
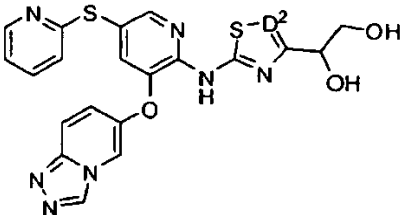
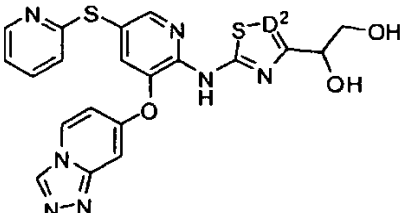
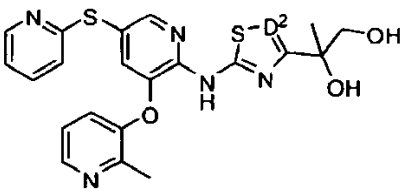
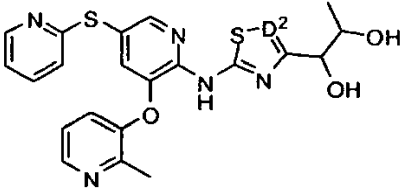
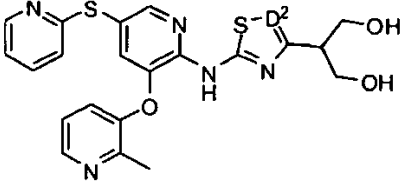
	$D^2 = CH$
	$D^2 = N$
	$D^2 = CH$
	$D^2 = N$
	$D^2 = CH$
	$D^2 = N$
	$D^2 = CH$
	$D^2 = N$
	$D^2 = CH$
	$D^2 = N$
	$D^2 = CH$
	$D^2 = N$

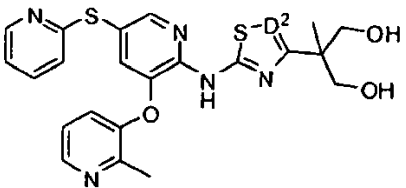
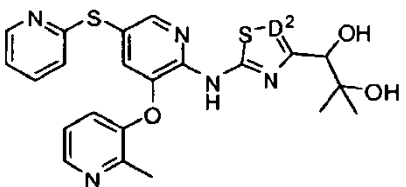
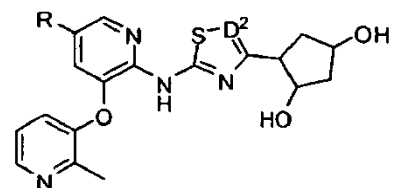
	$D^2 = \text{CH}$
	$D^2 = \text{N}$
	$D^2 = \text{CH}$
	$D^2 = \text{N}$
	$D^2 = \text{CH}$
	$D^2 = \text{N}$
	$D^2 = \text{CH}$
	$D^2 = \text{N}$
	$D^2 = \text{CH}$
	$D^2 = \text{N}$
	$D^2 = \text{CH}$
	$D^2 = \text{N}$

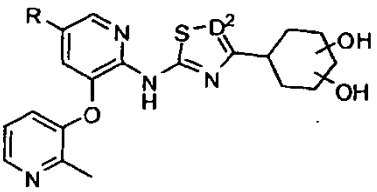
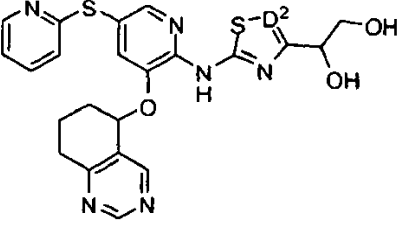
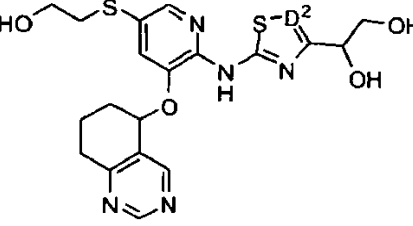
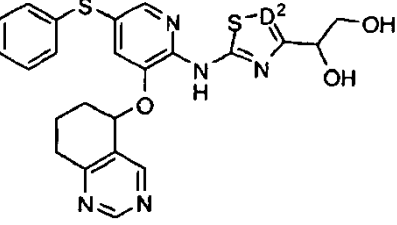
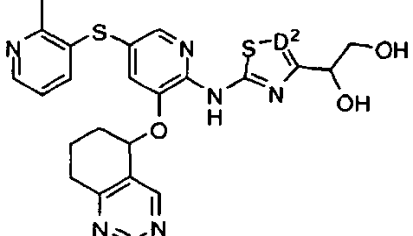
	D ² = CH
	D ² = CH
	D ² = CH
	D ² = CH
	D ² = CH
	D ² = N

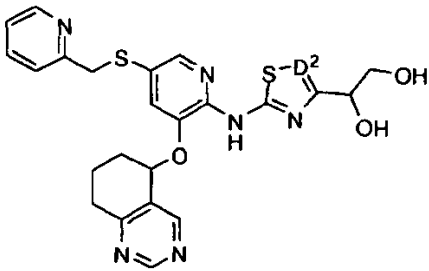
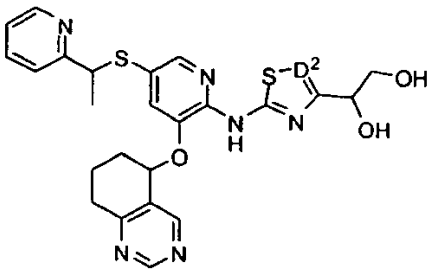
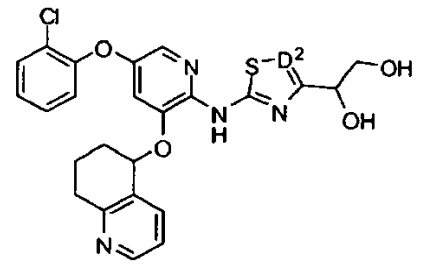
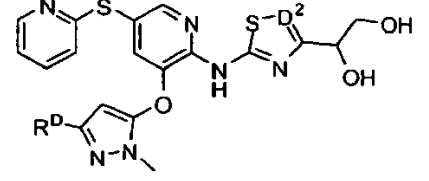
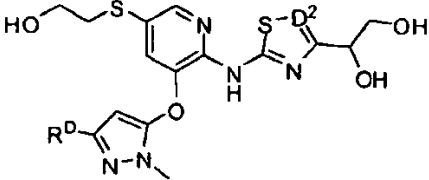
	$D^2 = \text{CH}$ R^A , R^B , R^C er uafhængig H eller Me
	$D^2 = \text{N}$ R^A , R^B , R^C er uafhængig H eller Me
	$D^2 = \text{CH}$ R^A , R^B , R^C er uafhængig H eller Me
	$D^2 = \text{N}$ R^A , R^B , R^C er uafhængig H eller Me
	$D^2 = \text{CH}$ R^A , R^B , R^C er uafhængig H eller Me
	$D^2 = \text{N}$ R^A , R^B , R^C er uafhængig H eller Me
	$D^2 = \text{CH}$
	$D^2 = \text{N}$
	$D^2 = \text{CH}$
	$D^2 = \text{N}$
	$D^2 = \text{CH}$
	$D^2 = \text{N}$

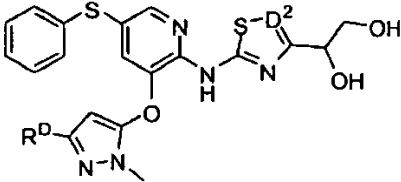
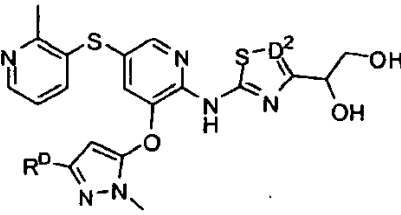
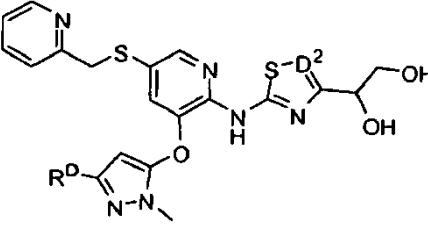
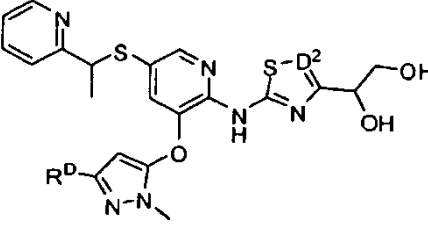
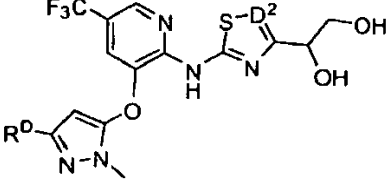
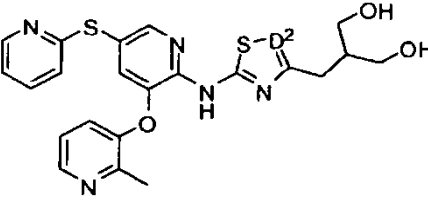
	$D^2 = CH$
	$D^2 = N$
	$D^2 = CH$
	$D^2 = N$
	$D^2 = CH$
	$D^2 = N$

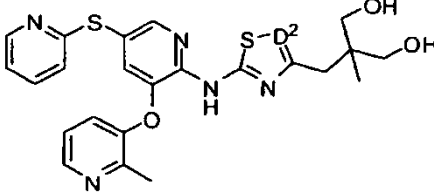
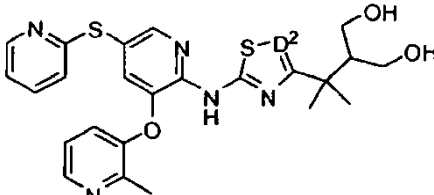
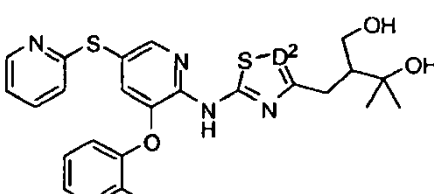
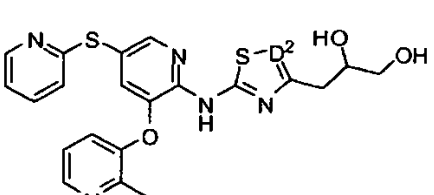
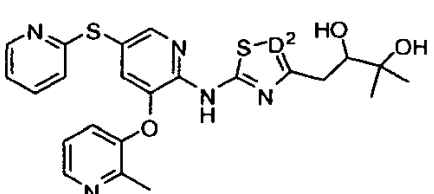
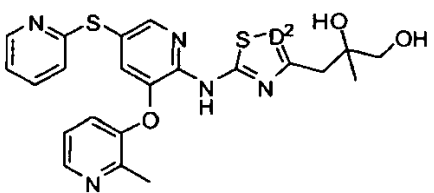
	$D^2 = CH$
	$D^2 = N$
	$D^2 = CH$
	$D^2 = N$
	$D^2 = CH$
	$D^2 = N$
	$D^2 = CH$
	$D^2 = N$
	$D^2 = CH$
	$D^2 = N$
	$D^2 = CH$
	$D^2 = N$

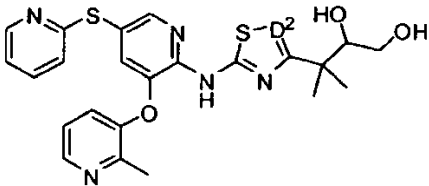
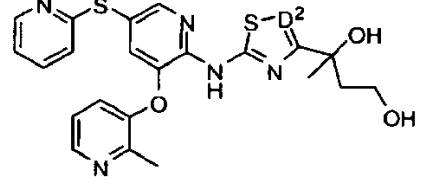
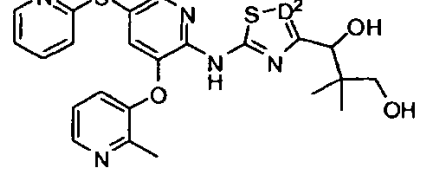
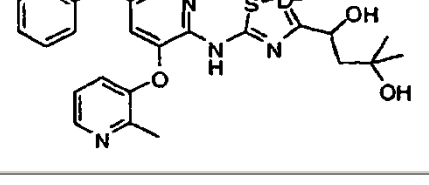
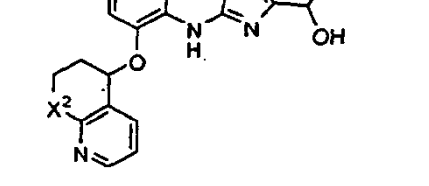
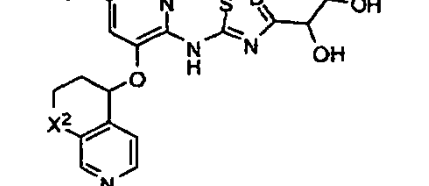
	D ² = CH
	D ² = N
	D ² = CH
	D ² = N
	D ² = CH R = S-pyrid-2-yl, CF ₃ , S-2-methylpyrid-3-yl
	D ² = N R = S-pyrid-2-yl, CF ₃ , S-2-methylpyrid-3-yl
	D ² = CH R = S-pyrid-2-yl, CF ₃ , S-2-methylpyrid-3-yl
	D ² = N R = S-pyrid-2-yl, CF ₃ , S-2-methylpyrid-3-yl

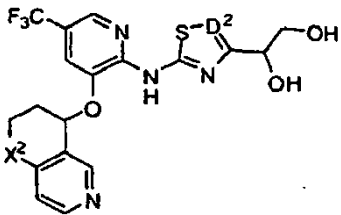
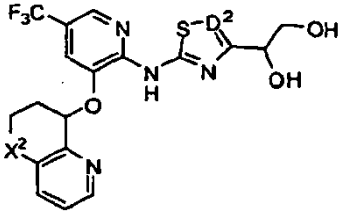
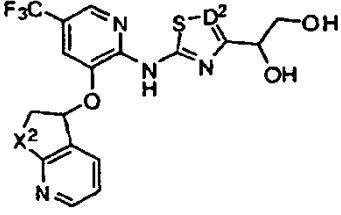
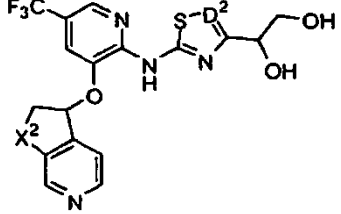
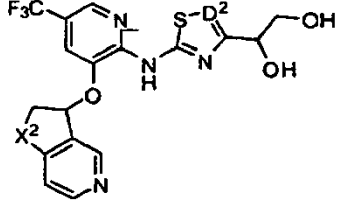
	$D^2 = \text{CH}$ R = S-pyrid-2-yl, CF_3 , S-2-methylpyrid-3-yl
	$D^2 = \text{N}$ R = S-pyrid-2-yl, CF_3 , S-2-methylpyrid-3-yl
	$D^2 = \text{CH}$
	$D^2 = \text{N}$
	$D^2 = \text{CH}$
	$D^2 = \text{N}$
	$D^2 = \text{CH}$
	$D^2 = \text{N}$
	$D^2 = \text{CH}$
	$D^2 = \text{N}$

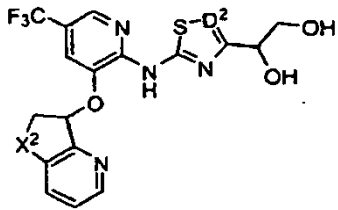
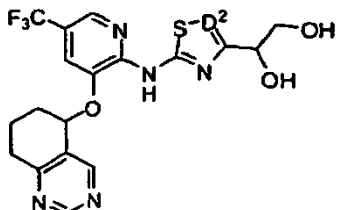
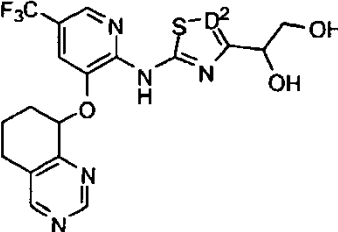
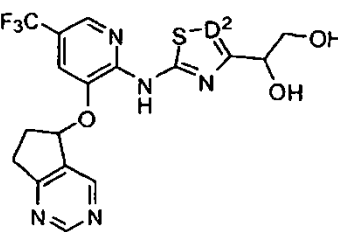
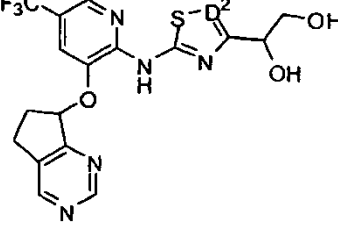
	$D^2 = \text{CH}$
	$D^2 = \text{N}$
	$D^2 = \text{CH}$
	$D^2 = \text{N}$
	$D^2 = \text{CH}$
	$D^2 = \text{N}$
	$D^2 = \text{CH } R^D = \text{H, Me, eller } \text{CF}_3$
	$D^2 = \text{N } R^D = \text{H, Me, eller } \text{CF}_3$
	$D^2 = \text{CH } R^D \text{ er H, CF}_3 \text{ eller (1-6C-alkyl)}$
	$D^2 = \text{N } R^D \text{ er H, CF}_3 \text{ eller (1-6C-alkyl)}$

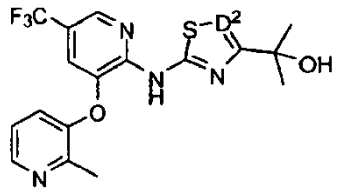
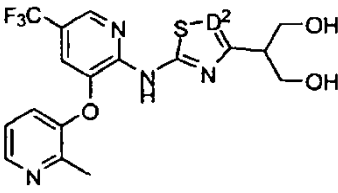
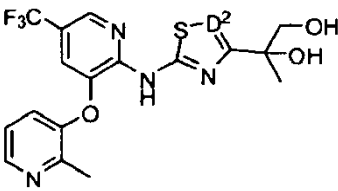
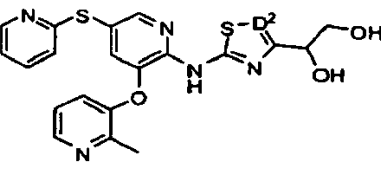
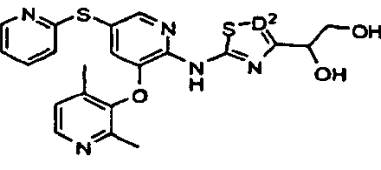
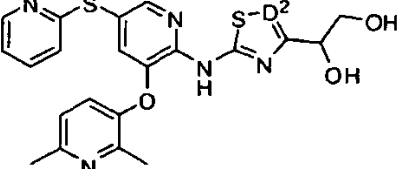
	$D^2 = \text{CH } R^D \text{ er H, CF}_3 \text{ eller (1-6C-alkyl)}$
	$D^2 = \text{N } R^D \text{ er H, CF}_3 \text{ eller (1-6C-alkyl)}$
	$D^2 = \text{CH } R^D \text{ is H, CF}_3 \text{ eller (1-6C-alkyl)}$
	$D^2 = \text{N } R^D \text{ er H, CF}_3 \text{ eller (1-6C-alkyl)}$
	$D^2 = \text{CH } R^D \text{ er H, CF}_3 \text{ eller (1-6C-alkyl)}$
	$D^2 = \text{N } R^D \text{ er H, CF}_3 \text{ eller (1-6C-alkyl)}$
	$D^2 = \text{CH } R^D \text{ er H, CF}_3 \text{ eller (1-6C-alkyl)}$
	$D^2 = \text{N } R^D \text{ er H, CF}_3 \text{ eller (1-6C-alkyl)}$
	$D^2 = \text{CH } R^D \text{ er H, CF}_3 \text{ eller (1-6C-alkyl)}$
	$D^2 = \text{N } R^D \text{ er H, CF}_3 \text{ eller (1-6C-alkyl)}$
	$D^2 = \text{CH}$
	$DD^2 = \text{N}$

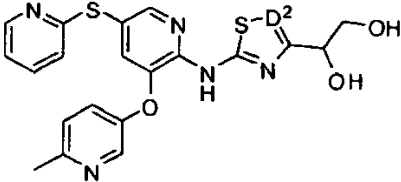
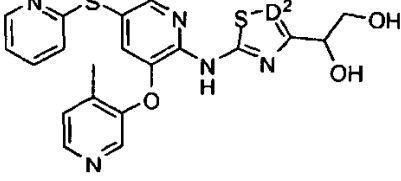
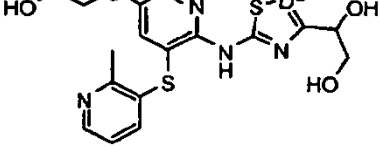
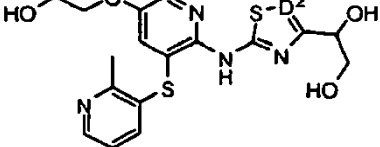
	$D^2 = CH$
	$D^2 = N$
	$D^2 = CH$
	$D^2 = N$
	$D^2 = CH$
	$D^2 = N$
	$D^2 = CH$
	$D^2 = N$
	$D^2 = CH$
	$D^2 = N$
	$D^2 = CH$
	$D^2 = N$

	$D^2 = CH$
	$D^2 = N$
	$D^2 = CH$
	$D^2 = N$
	$D^2 = CH$
	$D^2 = N$
	$D^2 = CH$
	$D^2 = N$
	$D^2 = CH \quad X^{2*} = CH_2$
	$D^2 = CH_2 \quad X^{2*} = O$
	$D^2 = N \quad X^{2*} = CH_2$
	$D^2 = N \quad X^{2*} = O$
	$D^2 = CH \quad X^{2*} = CH_2$
	$D^2 = CH_2 \quad X^{2*} = O$
	$D^2 = N \quad X^{2*} = CH_2$
	$D^2 = N \quad X^{2*} = O$

	$D^2 = CH \quad X^{2*} = CH_2$
	$D^2 = CH_2 \quad X^{2*} = O$
	$D^2 = N \quad X^{2*} = CH_2$
	$D^2 = N \quad X^{2*} = O$
	$D^2 = CH \quad X^{2*} = CH_2$
	$D^2 = CH_2 \quad X^{2*} = O$
	$D^2 = N \quad X^{2*} = CH_2$
	$D^2 = N \quad X^{2*} = O$
	$D^2 = CH \quad X^{2*} = CH_2$
	$D^2 = CH_2 \quad X^{2*} = O$
	$D^2 = N \quad X^{2*} = CH_2$
	$D^2 = N \quad X^{2*} = O$
	$D^2 = CH \quad X^{2*} = CH_2$
	$D^2 = CH_2 \quad X^{2*} = O$
	$D^2 = N \quad X^{2*} = CH_2$
	$D^2 = N \quad X^{2*} = O$
	$D^2 = CH \quad X^{2*} = CH_2$
	$D^2 = CH_2 \quad X^{2*} = O$
	$D^2 = N \quad X^{2*} = CH_2$
	$D^2 = N \quad X^{2*} = O$

	$D^2 = CH \quad X^{2*} = CH_2$
	$D^2 = CH_2 \quad X^{2*} = O$
	$D^2 = N \quad X^{2*} = CH_2$
	$D^2 = N \quad X^{2*} = O$
 	$D^2 = CH$
	$D^2 = N$
	$D^2 = CH$
	$D^2 = N$
 	$D^2 = CH$
	$D^2 = N$
	$D^2 = CH$
	$D^2 = N$

 	$D^2 = CH$
	$D^2 = N$
	$D^2 = CH$
	$D^2 = N$
 	$D^2 = CH$
	$D^2 = N$
	$D^2 = CH$
	$D^2 = N$
 	$D^2 = CH$
	$D^2 = N$
	$D^2 = CH$
	$D^2 = N$

	$D^2 = CH$
	$D^2 = N$
	$D^2 = CH$
	$D^2 = N$
	$D^2 = CH$
	$D^2 = N$
	$D^2 = CH$
	$D^2 = N$

(S)-1-(5-(3-(2,6-dimethylpyridin-3-yloxy)-5-(pyridin-2-ylthio)pyridin-2-ylamino)-1,2,4-tiadiazol-3-yl)etan-1,2-diol;

5

(S)-1-(5-(5-(syklopropylmetyltio)-3-(2-metylpyridin-3-yloksy)pyridin-2-yl-amino)-1,2,4-tiadiazol-yl)etan-1,2-diol;

(S)-1-(5-(3-(2-etylpyridin-3-yloksy)-5-(pyridin-2-yltio)pyridin-2-ylamino)-1,2,4-tiadiazol-3-yl)etan-1,2-diol;

(S)-1-(5-(5-(3-metoksypropyltio)-3-(2-metylpyridin-3-yloksy)pyridin-2-ylamino)-1,2,4-tiadiazol-3-yl)etan-1,2-diol; .

10

(S)-1-(5-(3-(1-etyl-1H-pyrazo)-5-yloksy)-5-(pyridin-2-yltio)pyridin-2-ylamino)-1,2,4-tiadiazol-3-yl)etan-1,2-diol;

- (S)-1-(5-(3-(1-etyl-1H-pyrazo)-5-yloksy)-5-(pyridin-2-yltio)pyridin-2-ylamino)-1,2,4-tiadiazol-3-yl)-2-metylpropan-1,2-diol;
- (S)-1-(5(5-(3-metylpyridin-2-yltio)-3-(2-metylpyridin-3-yloksy)pyridin-2-yl-amino)-1,2,4-tiadiazol-3-yl)etan-1,2-diol;
- 5 (S)-1-(5-(3-(2,4-dimetylpyridin-3-yloksy)-5-(pyridin-2-yltio)pyridin-2-ylamino)-1,2,4-tiadiazol-3-yl)etan-1,2-diol;
- (S)-2-metyl-1-(5-(3-(2-metylpyridin-3-yloksy)-5-(pyridin-2-yltio)pyridin-2-ylamino)-1,2,4-tiadiazol-3-yl)propan-1,2-diol;
- 10 (S)-1-(5-(5-(2-metoksyetyltio)-3-(2-metylpyridin-3-yloksy)pyridin-2-ylamino)-1,2,4-tiadiazol-3-yl)etan-1,2-diol;
- (1S,2S)-1-(5-(3-(2-etylpyridin-3-yloksy)-5-(pyridin-2-yltio)pyridin-2-ylamino)-1,2,4-tiadiazol-3-yl)-3-metoksypropan-1,2-diol;
- (S)-2-metyl-1-(5-(5-(pyridin-2-yltio)-3-(1,3,5-trimetyl-1H-pyrazol-4-yloksy)-pyridin-2-ylamino)-1,2,4-tiadiazol-3-yl)propan-1,2-diol;
- 15 (S)-1-(5-(5-(pyridin-2-yltio)-3-(1,3,5-trimetyl-1H-pyrazol-4-yloksy)pyridin-2-yl-amino)-1,2,4-tiadiazol-3-yl)etan-1,2-diol;
- (S)-1-(5-(5-(2-metoksyetyltio)-3-(1,3,5-trimetyl-1H-pyrazol-4-yloksy)pyridin-2-yl-amino)-1,2,4-tiadiazol-3-yl)etan-1,2-diol;
- 20 (R)-1-(5-(3-(2-metylpyridin-3-yloksy)-5-(pyridin-2-yltio)pyridin-2-ylamino)-1,2,4-tiadiazol-3-yl)etan-1,2-diol;
- (S)-2-(5-(3-(2-metylpyridin-3-yloksy)-5-(pyridin-2-yltio)pyridin-2-ylamino)-1,2,4-tiadiazol-3-yl)propan-1,2-diol; og
- (R)-2-(5-(3-(2-metylpyridin-3-yloksy)-5-(pyridin-2-yltio)pyridin-2-ylamino)-1,2,4-tiadiazol-3-yl)propan-1,2-diol, og
- 25 farmasøytisk akseptable salter derav.

14. Forbindelse ifølge krav 1, valgt fra gruppen bestående av:

(S)-1-(5-(3-(2-methylpyridin-3-yloksy)-5-(pyridin-2-yltio)pyridin-2-ylamino)1,2,4-tiadiazol-3-yl)etan-1,2-diol;

(1S,2S)-1-(5-(3-(2-ethylpyridin-3-yloksy)-5-(pyridin-2-yltio)pyridin-2-ylamino)-1,2,4-tiadiazol-3-yl)-3-metoksypropan-1,2-diol; og

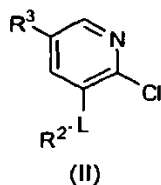
5 (S)-2-metyl-1-(5-(5-(pyridin-2-yltio)-3-(1,3,5-trimetyl-1H-pyrazol-4-yloksy)pyridin-2-ylamino)-1,2,4-tiadiazol-3-yl)propan-1,2-diol;

og farmasøytisk akseptable salter derav.

15 15. Farmasøytisk sammensetning som omfatter en forbindelse med formel I som definert i hvilket som helst av kravene 1 til 14, eller farmasøytisk akseptabelt salt derav og et farmasøytisk akseptabelt fortynningsmiddel eller bærestoff.

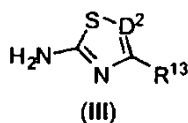
16. Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse ifølge krav 1 eller et salt derav, omfattende:

a) omsetting av en tilsvarende forbindelse med formel (II)



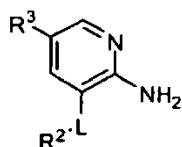
15

med en forbindelse med formel (III)

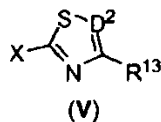


under nærvær av en basekatalysator eller metallkatalysator, eller

b) omsetting av en tilsvarende forbindelse med formel (IV)

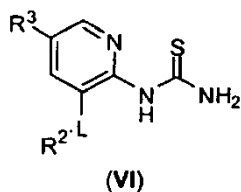


20

(IV)med en forbindelse med formel **(V)**

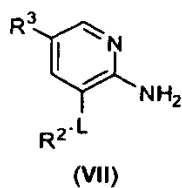
5 hvor X er et fraspaltelig atom eller en fraspaltelig gruppe under nærvær av en basekatalysator eller metallkatalysator, eller

c) for en forbindelse med formel I hvor D² er CH, omsetting av en tilsvarende forbindelse med formel **(VI)**

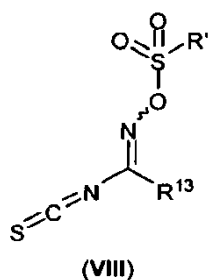


10 med en forbindelse med formel R¹³COCH₂X, hvor X er en fraspaltelig gruppe eller et fraspaltelig atom under nærvær av en base, eller

d) for en forbindelse med formel **I** hvor D² er N, omsetting av en tilsvarende forbindelse med formel **(VII)**

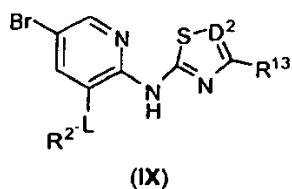


15 med en forbindelse med formel **(VIII)**



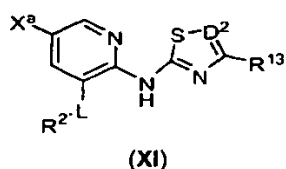
hvor R' er C1-C6-alkyl eller aryl eventuelt substituert med C1-C6-alkyl, under nærvær av en base, eller

- 5 e) for forbindelser med formel I hvor R³ er SR⁶, omsetting av en tilsvarende forbindelse med formel (IX)



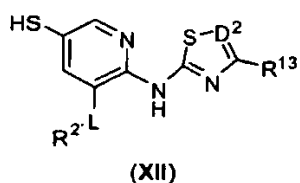
med en forbindelse med formel R⁶SH under nærvær av en egnet base, eller

- f) omsetting av en tilsvarende forbindelse med formel (XI)



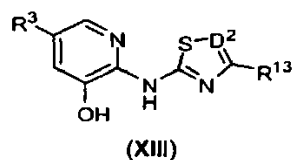
hvor X^a er et fraspaltelig atom eller gruppe, med en forbindelse med formel R³-X^b hvor X^b er et fraspaltelig atom eller en fraspaltelig gruppe, under nærvær av en egnet base, eller

- 15 g) for forbindelser med formel I hvor R³ er SR⁶, omsetting av en tilsvarende forbindelse med formel (XII)



med en forbindelse med formel R^6-X^c hvor X^c er et fraspaltelig atom eller en fraspaltelig gruppe under nærvær av en egnet base, eller

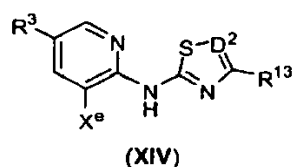
h) for forbindelser med formel I hvor L er O, omsetting av en tilsvarende forbindelse med formel **(XIII)**



5

med en forbindelse med formel R^2-X^d , hvor X^d er et fraspaltelig atom eller en fraspaltelig gruppe under nærvær av en base eller under nærvær av en kobber- eller palladiumkatalysator, eller

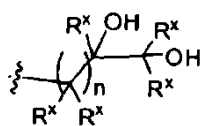
i) omsetting av en tilsvarende forbindelse med formel **(XIV)**



10

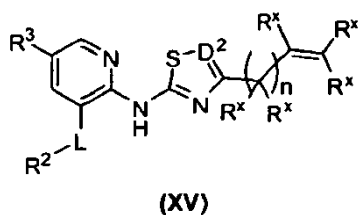
hvor X^e er en fraspaltelig gruppe eller et fraspaltelig atom, med en forbindelse med formel R^2LH hvor L er O, under nærvær av en palladiumkatalysator og en egnet base, eller

j) for en forbindelse med formel I hvor R^{13} har formel



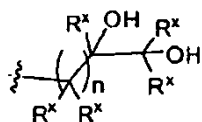
15

hvor R^x i hvert tilfelle er uavhengig valgt fra hydrogen og en (1-2C-alkyl)-gruppe og n er 0-2, omsetting av en tilsvarende forbindelse med formel **(XV)**

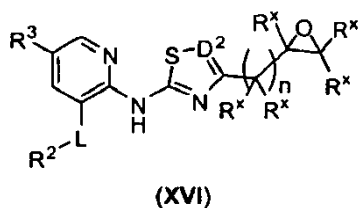


med et oksideringsmiddel, eller

k) for en forbindelse med formel I hvor R¹³ har formel

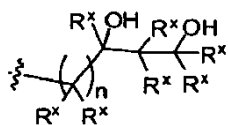


5 hydrolyse av en tilsvarende forbindelse med formel (XVI)



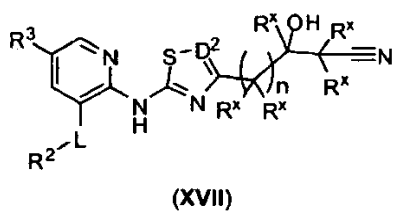
hvor R^x i hvert tilfelle uavhengig er valgt fra hydrogen og en (1-2C-alkyl)-gruppe og n er 0-2, eller

l) for en forbindelse med formel I hvor R¹³ har formel



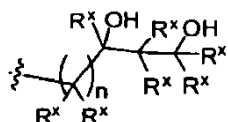
10

hvor R^x i hvert tilfelle uavhengig er valgt fra hydrogen og en (1-2C-alkyl)-gruppe og n er 0-2, omsetting av en tilsvarende forbindelse med formel (XVII)

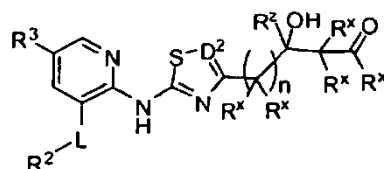


med to ekvivalenter av et metallhydridreagens eller et metallorganisk reagens med formel R^xM eller $(R^x)_2M$ hvor R^x i hvert tilfelle uavhengig er valgt fra hydrogen og en (1-2C-alkyl)-gruppe og M er et metallanion, eller

5 m) for en forbindelse med formel **I** hvor R^{13} har formel



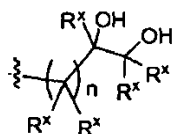
hvor R^x i hvert tilfelle uavhengig er valgt fra hydrogen og en (1-2C-alkyl)-gruppe og n er 0-2, omsetting av en tilsvarende forbindelse med formel (XVIII)



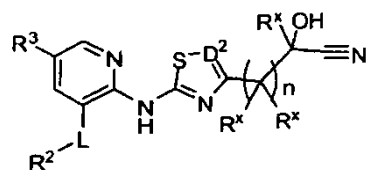
(XVIII)

med et metallhydridreagens eller et metallorganisk reagens med formel R^xM eller $(R^x)_2M$ hvor R^x i hvert tilfelle uavhengig er valgt fra hydrogen og en (1-2C-alkyl)-gruppe og M er et metallanion, eller

n) for en forbindelse med formel **I** hvor R^{13} har formel



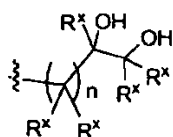
hvor R^x i hvert tilfelle uavhengig er valgt fra hydrogen og en (1-2C-alkyl)-gruppe og n er 0-2, omsetting av en tilsvarende forbindelse med formel **(XIX)**



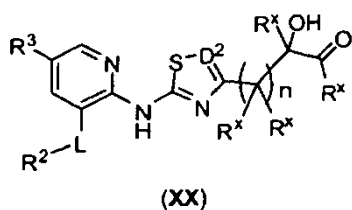
(XIX)

med to ekvivalenter av et metallhydridreagens eller et metallorganisk reagens med formel R^xM eller $(R^x)_2M$ hvor R^x i hvert tilfelle uavhengig er valgt fra hydrogen og en (1-2C-alkyl)-gruppe og M er et metallanion, eller

- 5 o) for en forbindelse med formel I hvor R^{13} har formel



hvor R^x i hvert tilfelle uavhengig er valgt fra hydrogen og en (1-2C-alkyl)-gruppe og n er 0-2, omsetting av en tilsvarende forbindelse med formel (XX)



10

med et metallhydridreagens eller et metallorganisk reagens med formel R^xM eller $(R^x)_2M$ hvor R^x i hvert tilfelle uavhengig er valgt fra hydrogen og en (1-2C-alkyl)-gruppe og M er et metallanion, og

fjerning av en hvilken som helst beskyttelsesgruppe eller -grupper og om ønskelig dannelselse av et salt.

15