



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2307393 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 295/13 (2006.01)
C07D 295/155 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2013.07.22
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2013.04.10
(86)	Europeisk søknadsnr	09767695.1
(86)	Europeisk innleveringsdag	2009.06.18
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2011.04.13
(30)	Prioritet	2008.06.20, US, 74390 P 2009.06.17, US, 486361
(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 MK MT NL NO PL PT RO SE SI SK TR
(73)	Innehaver	Abbott Laboratories, 100 Abbott Park Road, Abbott Park, Illinois 60064, USA
(72)	Oppfinner	FRANCZYK, Thaddeus, S., II., 18630 West Lazy Acre Road, Lake Villa, IL 60046, USA HILL, David, R., 7137 Congress Court, Gurnee, IL 60031, USA HAIGHT, Anthony, R., 40381 Reed Court, Wadsworth, IL 60083, USA MCLAUGHLIN, Maureen, Ann, 8308 66th Street, Kenosha, WI 53142, USA SHEKHAR, Shashank, 2101 St. Johns Avenue Unit C, Highland Park, IL 60035, USA YU, Su, 29647 North Birch Avenue, Lake Bluff, IL 60044, USA MEI, Jianzhang, 319 Whitmore Lane, Lake Forest, IL 60045, USA WANG, Lei, 53 Canterbury Hill Road, Acton, MA 01720, USA
(74)	Fullmektig	Oslo Patentkontor AS, Postboks 7007 Majorstua, 0306 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	Fremgangsmåte for fremstilling av apoptose-fremmeren ABT-263
(56)	Anførte publikasjoner	US-A1- 2007 027 135 WO-A-2008/061208 G. WANG ET AL: "An Efficient Synthesis of ABT-263, a Novel Inhibitor of Antiapoptotic Bcl-2 Proteins" SYNTHESIS, vol. 15, 2008, pages 2398-2404, XP002549579 cited in the application

OMRÅDE FOR OPPFINNELSEN

[0001] Foreliggende oppfinnelse vedrører blant annet nye forbindelser og syntesemåter, blant annet slike som er nyttige for å fremstille N-acylsulfonamid-apoptosefremmere.

BAKGRUNN FOR OPPFINNELSEN

[0002], [0003] Nye N-acylsulfonamid-apoptosefremmere beskrives for eksempel i U.S.-patentpublikasjon US2005/0159427A1, U.S.-patent 7,390,799 B2 (heretter benevnt «799-patentet») og andre steder. Syntesemåter for fremstilling av N-acylsulfonamid-apoptosefremmere beskrives i '799-patentet og K. Ding, et al. (Synthesis, 2008, 15, 2398-2404).

SAMMENFATNING AV OPPFINNELSEN

[0004] Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer blant annet sikre, virksomme og kostnadseffektive fremgangsmåter for å fremstille N-acylsulfonamid-apoptosefremmere.

[0005] Ett trekk av foreliggende oppfinnelse vedrører en fremgangsmåte for å fremstille N-(4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetyl-1-cykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-yl)-1-((fenylsulfanyl)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)bensensulfonamid, omfattende å:

(a) omsette 4,4-dimetylcykloheksanon, et alkylformiat og en første base for å gi (2E)-2-(hydroksymetylen)-4,4-dimetylcykloheksanon, og isolere eller ikke isolere (2E)-2-(hydroksymetylen)-4,4-dimetylcykloheksanon;

(b) omsette (2E)-2-(hydroksymetylen)-4,4-dimetylcykloheksanon, en andre base og et første reagensmiddel som har en silyleter-beskyttelsesgruppe, for å gi et første beskyttet (2E)-2-(hydroksymetylen)-4,4-dimetylcykloheksanon, og isolere eller ikke isolere det første beskyttede (2E)-2-(hydroksymetylen)-4,4-dimetylcykloheksanon;

(c) omsette det første beskyttede (2E)-2-(hydroksymetylen)-4,4-dimetylcykloheksanon og 4-klorfenylmagnesiumbromid for å gi en første beskyttet (2E)-1-(4-klorfenyl)-2-(hydroksymetylen)-4,4-dimetylcykloheksanol; og isolere eller ikke isolere den første beskyttede (2E)-1-(4-klorfenyl)-2-(hydroksymetylen)-4,4-dimetylcykloheksanol; og

(d) omsette den første beskyttede (2E)-1-(4-klorfenyl)-2-(hydroksymetylen)-4,4-dimetylcykloheksanol og en første syre for å gi 2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-karbaldehyd, og isolere eller ikke isolere 2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-karbaldehyd;

(e) omsette 2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-karbaldehyd, etyl-4-piperazin-1-ylbenzoat og et første reduksjonsmiddel, og isolere eller ikke isolere etyl-4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)-metyl)-piperazin-1-yl)-benzoat;

(f) omsette etyl-4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat og en vandig tredje base, og isolere eller ikke isolere 4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)-metyl)-piperazin-1-yl)-benzosyre; og

(g) omsette 4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-benzosyre, 4-(((1R)-3-morfolin-4-yl)-1-((fenyltio)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)-bensensulfonamid, et første koblingsmiddel og valgfritt et første tilleggskoblingsmiddel, og isolere eller ikke isolere N-(4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetyl-1-cykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-yl)-1-((fenylsulfanyl)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)bensensulfonamidet.

[0006] Et annet trekk av foreliggende oppfinnelse vedrører en fremgangsmåte for å fremstille N-(4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetyl-1-cykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-yl)-1-((fenylsulfanyl)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)bensensulfonamid, omfattende å:

(a) omsette 4,4-dimetylcykloheksanon, et alkylformiat og en første base for å gi (2E)-2-(hydroksymetylen)-4,4-dimetylcykloheksanon, og isolere eller ikke isolere (2E)-2-(hydroksymetylen)-4,4-dimetylcykloheksanonet;

(b) omsette (2E)-2-(hydroksymetylen)-4,4-dimetylcykloheksanonet, en andre base og et første reagensmiddel som har en silyleter-beskyttelsesgruppe, for å gi et første beskyttet (2E)-2-(hydroksymetylen)-4,4-dimetylcykloheksanon, og isolere eller ikke isolere det første beskyttede (2E)-2-(hydroksymetylen)-4,4-dimetylcykloheksanon;

(c) omsette det første beskyttede (2E)-2-(hydroksymetylen)-4,4-dimetylcykloheksanon og 4-klorfenylmagnesiumbromid for å gi en første beskyttet (2E)-1-(4-klorfenyl)-2-(hydroksymetylen)-4,4-dimetylcykloheksanol; og isolere eller ikke isolere den første beskyttede (2E)-1-(4-klorfenyl)-2-(hydroksymetylen)-4,4-dimetylcykloheksanol; og

(d) omsette den første beskyttede (2E)-1-(4-klorfenyl)-2-(hydroksymetylen)-4,4-dimetylcykloheksanol og en første syre for å gi 2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-karbaldehyd, og isolere eller ikke isolere 2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-karbaldehydet;

(e) omsette 2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-karbaldehyd, etyl-4-piperazin-1-ylbenzoat og et første reduksjonsmiddel, og isolere eller ikke isolere etyl-4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)-metyl)-piperazin-1-yl)-benzoatet;

(f) omsette etyl-4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat og en vandig tredje base, og isolere eller ikke isolere 4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)-metyl)-piperazin-1-yl)-benzosyren;

(m) omsette 2-fluorbensensulfonylchlorid og en første fluoridkilde for å gi 2-fluorbensensulfonylfluorid, og isolere eller ikke isolere 2-fluorbensensulfonylfluoridet;

(n) omsette 2-fluorbensensulfonylfluoridet, Ruppert's reagensmiddel (CH_3SiCF_3) og en andre fluoridkilde for å gi 1-fluor-2-((trifluormetyl)sulfonyl)benzen, og isolere eller ikke isolere 1-fluor-2-((trifluormetyl)sulfonyl)benzenet;

(o) omsette 1-fluor-2-((trifluormetyl)sulfonyl)benzen og klorsulfonsyre for å gi 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)bensensulfonylchlorid, og isolere eller ikke isolere 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)bensensulfonylchloridet;

(p) omsette 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)bensensulfonylchlorid og en første kilde for NH_3 for å gi 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)bensensulfonamid, og isolere eller ikke isolere 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)bensensulfonamidet;

(q) omsette 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)bensensulfonamid, (1R)-3-morfolin-4-yl-1-((fenyltio)metyl)propylamin og en sjette base for å gi 4-(((1R)-3-morfolin-4-yl-1-((fenyltio)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)bensensulfonamid, og isolere eller ikke isolere 4-(((1R)-3-morfolin-4-yl-1-((fenyltio)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)bensensulfonamidet; og

(g) omsette 4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-benzosyre, 4-(((1R)-3-morfolin-4-yl-1-((fenyltio)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)bensensulfonamid, et første koblingsmiddel og valgfritt et første tilleggskoblingsmiddel, og isolere eller ikke isolere N-(4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetyl-1-cykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-yl)-1-((fenylsulfanyl)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)bensensulfonamidet .

[0007] Et annet trekk av foreliggende oppfinnelse vedrører en fremgangsmåte for å fremstille N-(4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetyl-1-cykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-yl)-1-((fenylsulfanyl)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)bensensulfonamid, omfattende å:

(a) omsette 4,4-dimetylcykloheksanon, et alkylformiat og en første base for å gi (2E)-2-(hydroksymetylen)-4,4-dimetylcykloheksanon, og isolere eller ikke isolere (2E)-2-(hydroksymetylen)-

4,4-dimetylcykloheksanonet;

(b) omsette (2E)-2-(hydroksymetylen)-4,4-dimetylcykloheksanonet, en andre base og et første reagensmiddel som har en silyleter-beskyttelsesgruppe, for å gi et første beskyttet (2E)-2-(hydroksymetylen)-4,4-dimetylcykloheksanon, og isolere eller ikke isolere det første beskyttede (2E)-2-(hydroksymetylen)-4,4-dimetylcykloheksanon;

(c) omsette det første beskyttede (2E)-2-(hydroksymetylen)-4,4-dimetylcykloheksanon og 4-klorfenylmagnesiumbromid for å gi en første beskyttet (2E)-1-(4-klorfenyl)-2-(hydroksymetylen)-4,4-dimetylcykloheksanol; og isolere eller ikke isolere den første beskyttede (2E)-1-(4-klorfenyl)-2-(hydroksymetylen)-4,4-dimetylcykloheksanol; og

(d) omsette den første beskyttede (2E)-1-(4-klorfenyl)-2-(hydroksymetylen)-4,4-dimetylcykloheksanol og en første syre for å gi 2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-karbaldehyd, og isolere eller ikke isolere 2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-karbaldehydet;

(e) omsette 2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-karbaldehyd, etyl-4-piperazin-1-ylbenzoat og et første reduksjonsmiddel, og isolere eller ikke isolere etyl-4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)-metyl)-piperazin-1-yl)-benzoatet;

(f) omsette etyl-4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat og en vandig tredje base, og isolere eller ikke isolere 4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)-metyl)-piperazin-1-yl)-benzosyren;

(r) omsette et første metalltrifluormetansulfonat, en første arylfluoridkilde og en første katalysator for å gi 1-fluor-2-((trifluormetyl)sulfonyl)benzen, og isolere eller ikke isolere 1-fluor-2-((trifluormetyl)sulfonyl)benzenet;

(o) omsette 1-fluor-2-((trifluormetyl)sulfonyl)benzen og klorsulfonsyre for å gi 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonylchlorid, og isolere eller ikke isolere 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonylchloridet;

(p) omsette 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonylchlorid og en første kilde for NH_3 for å gi 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid, og isolere eller ikke isolere 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamidet;

(q) omsette 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid, (1R)-3-morfolin-4-yl-1-((fenyltio)metyl)propylamin og en sjette base for å gi 4-(((1R)-3-morfolin-4-yl-1-((fenyltio)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid, og isolere eller ikke isolere 4-(((1R)-3-morfolin-4-yl-1-((fenyltio)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamidet; og

(g) omsette 4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-benzosyre, 4-(((1R)-3-morfolin-4-yl-1-((fenyltio)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid, et første koblingsmiddel og valgfritt et første tilleggskoblingsmiddel, og isolere eller ikke isolere N-(4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetyl-1-cykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-yl)-1-((fenylsulfanyl)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamidet.

[0008] Et annet trekk av foreliggende oppfinnelse vedrører en fremgangsmåte for å fremstille N-(4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetyl-1-cykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((R)-3-(morfolin-4-yl)-1-((fenylsulfanyl)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid, omfattende å:

(a) omsette 4,4-dimetylcykloheksanon, etylformiat og kalium-tert-butoksid for å gi (2E)-2-(hydroksymetylen)-4,4-dimetylcykloheksanon, og isolere eller ikke isolere (2E)-2-(hydroksymetylen)-4,4-dimetylcykloheksanonet;

(b) omsette (2E)-2-(hydroksymetylen)-4,4-dimetylcykloheksanonet, trietylamin og trimetylklorsilan, tert-butylklordimetylsilan eller triisopropylklorsilan for å gi (2E)-4,4-dimetyl-2-(((triisopropylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanon, (2E)-4,4-dimetyl-2-(((trimetylsilyl)oksy)metylen)-

cykloheksanon eller (2E)-2-(((tert-butyl(dimetyl)silyl)oksy)metylen)-4,4-dimetylcykloheksanon, og isolere eller ikke isolere (2E)-4,4-dimetyl-2-(((triisopropylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanonet, (2E)-4,4-dimetyl-2-(((trimetylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanonet eller (2E)-2-(((tert-butyl(dimetyl)silyl)oksy)metylen)-4,4-dimetylcykloheksanonet;

(c) omsette (2E)-4,4-dimetyl-2-(((triisopropylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanonet, (2E)-4,4-dimetyl-2-(((trimetylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanonet eller (2E)-2-(((tert-butyl(dimetyl)silyl)oksy)metylen)-4,4-dimetylcykloheksanonet og 4-klorfenylmagnesiumbromid for å gi ((2E)-1-(4-klorfenyl)-4,4-dimetyl-2-(((triisopropylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanol, (2E)-1-(4-klorfenyl)-4,4-dimetyl-2-(((trimetylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanol eller (2E)-2-(((tert-butyl(dimetyl)silyl)oksy)metylen)-1-(4-klorfenyl)-4,4-dimetylcykloheksanol; og isolere eller ikke isolere (2E)-1-(4-klorfenyl)-4,4-dimetyl-2-(((triisopropylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanolen, (2E)-1-(4-klorfenyl)-4,4-dimetyl-2-(((trimetylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanolen eller (2E)-2-(((tert-butyl(dimetyl)silyl)oksy)metylen)-1-(4-klorfenyl)-4,4-dimetylcykloheksanolen;

(d) omsette (2E)-1-(4-klorfenyl)-4,4-dimetyl-2-(((triisopropylsilyl)oksy)metylen)-cykloheksanol, (2E)-1-(4-klorfenyl)-4,4-dimetyl-2-(((trimetylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanol eller (2E)-2-(((tert-butyl(dimetyl)silyl)oksy)metylen)-1-(4-klorfenyl)-4,4-dimetylcykloheksanol og saltsyre for å gi 2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-karbaldehyd, og isolere eller ikke isolere 2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-karbaldehydet;

(e) omsette 2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-karbaldehyd, etyl-4-piperazin-1-ylbenzoat og natriumtriacetoksyborhydrid, og isolere eller ikke isolere etyl-4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)-metyl)-piperazin-1-yl)-benzoatet;

(f) omsette etyl-4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat og vandig natriumhydroksid, og isolere eller ikke isolere 4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzosyren; og

(g) omsette 4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-benzosyre, 4-(((1R)-3-morfolin-4-yl-1-((fenyltio)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)-benzensulfonamid, 1-etyl-3-(3-(dimetylamino)propyl)karbodiimidhydroklorid og 4-dimetylamino-pyridin, og isolere eller ikke isolere N-(4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetyl-1-cykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-yl)-1-((fenylsulfanyl)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamidet.

[0009] Et annet trekk av foreliggende oppfinnelse vedrører en fremgangsmåte for å fremstille N-(4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetyl-1-cykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-yl)-1-((fenylsulfanyl)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid, omfattende å:

(a) omsette 4,4-dimetylcykloheksanon, etylformiat og kalium-tert-butoksid for å gi (2E)-2-(hydroksymetylen)-4,4-dimetylcykloheksanon, og isolere eller ikke isolere (2E)-2-(hydroksymetylen)-4,4-dimetylcykloheksanonet;

(b) omsette (2E)-2-(hydroksymetylen)-4,4-dimetylcykloheksanonet, trietylamin og trimetylklorsilan, tert-butylklordimetylsilan eller triisopropylklorsilan for å gi (2E)-4,4-dimetyl-2-(((triisopropylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanon, (2E)-4,4-dimetyl-2-(((trimetylsilyl)oksy)metylen)-cykloheksanon eller (2E)-2-(((tert-butyl(dimetyl)silyl)oksy)metylen)-4,4-dimetylcykloheksanon, og isolere eller ikke isolere (2E)-4,4-dimetyl-2-(((triisopropylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanonet, (2E)-4,4-dimetyl-2-(((trimetylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanonet eller (2E)-2-(((tert-butyl(dimetyl)silyl)oksy)metylen)-4,4-dimetylcykloheksanonet;

(c) omsette (2E)-4,4-dimetyl-2-(((triisopropylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanonet, (2E)-4,4-dimetyl-2-(((trimetylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanonet eller (2E)-2-(((tert-butyl(dimetyl)silyl)oksy)metylen)-4,4-dimetylcykloheksanonet og 4-klorfenylmagnesiumbromid for å gi ((2E)-1-(4-klorfenyl)-4,4-

dimetyl-2-(((triisopropylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanol, (2E)-1-(4-klorfenyl)-4,4-dimetyl-2-(((trimetylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanol eller (2E)-2-(((tert-butyl(dimetyl)silyl)oksy)metylen)-1-(4-klorfenyl)-4,4-dimetylcykloheksanol; og isolere eller ikke isolere (2E)-1-(4-klorfenyl)-4,4-dimetyl-2-(((triisopropylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanolen, (2E)-1-(4-klorfenyl)-4,4-dimetyl-2-(((trimetylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanolen eller (2E)-2-(((tert-butyl(dimetyl)silyl)oksy)metylen)-1-(4-klorfenyl)-4,4-dimetylcykloheksanolen;

(d) omsette (2E)-1-(4-klorfenyl)-4,4-dimetyl-2-(((triisopropylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanol, (2E)-1-(4-klorfenyl)-4,4-dimetyl-2-(((trimetylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanol eller (2E)-2-(((tert-butyl(dimetyl)silyl)oksy)metylen)-1-(4-klorfenyl)-4,4-dimetylcykloheksanol og saltsyre for å gi 2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-karbaldehyd, og isolere eller ikke isolere 2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-karbaldehydet;

(e) omsette 2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-karbaldehyd, etyl-4-piperazin-1-ylbenzoat og natriumtriacetoksyborhydrid, og isolere eller ikke isolere etyl-4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)-metyl)-piperazin-1-yl)-benzoatet;

(f) omsette etyl-4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat og vandig natriumhydroksid, og isolere eller ikke isolere 4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzosyren;

(m) omsette 2-fluorbenzensulfonylchlorid, og tetra-*n*-butylammoniumfluorid for å gi 2-fluorbenzensulfonylfluorid, og isolere eller ikke isolere 2-fluorbenzensulfonylfluoridet;

(n) omsette 2-fluorbenzensulfonylfluoridet, Ruppert's reagensmiddel (CH_3SiCF_3), og tris(dimetylamino)sulfoniumdifluorotrimetylsilikat for å gi 1-fluor-2-((trifluormetyl)sulfonyl)benzen, og isolere eller ikke isolere 1-fluor-2-((trifluormetyl)sulfonyl)benzenet;

(o) omsette 1-fluor-2-((trifluormetyl)sulfonyl)benzen og klorsulfonsyre for å gi 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonylchlorid, og isolere eller ikke isolere 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonylchloridet;

(p) omsette 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonylchlorid og vandig ammoniumhydroksid for å gi 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid, og isolere eller ikke isolere 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid;

(q) omsette 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid, (1R)-3-morfolin-4-yl-1-((fenyltio)metyl)propylamin og trietylamin for å gi 4-(((1R)-3-morfolin-4-yl-1-((fenyltio)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid, og isolere eller ikke isolere 4-(((1R)-3-morfolin-4-yl-1-((fenyltio)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamidet; og

(g) omsette 4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-benzosyre, 4-(((1R)-3-morfolin-4-yl-1-((fenyltio)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid, 1-etyl-3-(3-(dimetylamino)propyl)karbodiimidhydroklorid og 4-dimetylaminopyridin, og isolere eller ikke isolere N-(4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetyl-1-cykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-yl)-1-((fenylsulfanyl)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamidet.

[0010] Et annet trekk av foreliggende oppfinnelse vedrører en fremgangsmåte for å fremstille N-(4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetyl-1-cykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-yl)-1-((fenylsulfanyl)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid, omfattende å:

(a) omsette 4,4-dimetylcykloheksanon, etylformiat og kalium-tert-butoksid for å gi (2E)-2-(hydroksymetylen)-4,4-dimetylcykloheksanon, og isolere eller ikke isolere (2E)-2-(hydroksymetylen)-4,4-dimetylcykloheksanonet;

(b) omsette (2E)-2-(hydroksymetylen)-4,4-dimetylcykloheksanonet, trietylamin og trimetylklorsilan, tert-butylklordimetylsilan eller triisopropylklorsilan for å gi (2E)-4,4-dimetyl-2-

((triisopropylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanon, (2E)-4,4-dimetyl-2-(((trimetylsilyl)oksy)metylen)-cykloheksanon eller (2E)-2-(((tert-butyl(dimetyl)silyl)oksy)metylen)-4,4-dimetylcykloheksanon, og isolere eller ikke isolere (2E)-4,4-dimetyl-2-(((triisopropylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanonet, (2E)-4,4-dimetyl-2-(((trimetylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanonet eller (2E)-2-(((tert-butyl(dimetyl)silyl)oksy)metylen)-4,4-dimetylcykloheksanonet;

(c) omsette (2E)-4,4-dimetyl-2-(((triisopropylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanonet, (2E)-4,4-dimetyl-2-(((trimetylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanonet eller (2E)-2-(((tert-butyl(dimetyl)silyl)oksy)metylen)-4,4-dimetylcykloheksanonet og 4-klorfenylmagnesiumbromid for å gi ((2E)-1-(4-klorfenyl)-4,4-dimetyl-2-(((triisopropylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanol, (2E)-1-(4-klorfenyl)-4,4-dimetyl-2-(((trimetylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanol eller (2E)-2-(((tert-butyl(dimetyl)silyl)oksy)metylen)-1-(4-klorfenyl)-4,4-dimetylcykloheksanol; og isolere eller ikke isolere (2E)-1-(4-klorfenyl)-4,4-dimetyl-2-(((triisopropylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanolen, (2E)-1-(4-klorfenyl)-4,4-dimetyl-2-(((trimetylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanolen eller (2E)-2-(((tert-butyl(dimetyl)silyl)oksy)metylen)-1-(4-klorfenyl)-4,4-dimetylcykloheksanolen;

(d) omsette (2E)-1-(4-klorfenyl)-4,4-dimetyl-2-(((triisopropylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanol, (2E)-1-(4-klorfenyl)-4,4-dimetyl-2-(((trimetylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanol eller (2E)-2-(((tert-butyl(dimetyl)silyl)oksy)metylen)-1-(4-klorfenyl)-4,4-dimetylcykloheksanol og saltsyre for å gi 2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-karbaldehyd, og isolere eller ikke isolere 2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-karbaldehydet;

(e) omsette 2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-karbaldehyd, etyl-4-piperazin-1-ylbenzoat og natriumtriacetoksyborhydrid, og isolere eller ikke isolere etyl-4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoatet;

(f) omsette etyl-4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat og vandig natriumhydroksid, og isolere eller ikke isolere 4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzosyren;

(r) omsette natriummetalltrifluormetansulfonat, bis-(2-fluorfenyl)jodniumtetrafluorborat og kobber(I)oksid for å gi 1-fluor-2-((trifluormetyl)sulfonyl)benzen, og isolere eller ikke isolere 1-fluor-2-((trifluormetyl)sulfonyl)benzenet;

(o) omsette 1-fluor-2-((trifluormetyl)sulfonyl)benzen og klorsulfonsyre for å gi 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)bensensulfonylchlorid, og isolere eller ikke isolere 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)bensensulfonylchloridet;

(p) omsette 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)bensensulfonylchlorid og vandig ammoniumhydroksid for å gi 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)bensensulfonamid, og isolere eller ikke isolere 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)bensensulfonamidet;

(q) omsette 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)bensensulfonamid, (R)-3-morfolin-4-yl-1-((fenyltio)metyl)propylamin og trietylamin for å gi 4-(((1R)-3-morfolin-4-yl-1-((fenyltio)metyl)propylamino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)bensensulfonamid, og isolere eller ikke isolere 4-(((1R)-3-morfolin-4-yl-1-((fenyltio)metyl)propylamino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)bensensulfonamidet; og

(g) omsette 4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzosyre, 4-(((1R)-3-morfolin-4-yl-1-((fenyltio)metyl)propylamino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)bensensulfonamid, 1-etyl-3-(3-(dimetylaminopropyl)karbodiimidhydroklorid og 4-dimetylaminopyridin, og isolere eller ikke isolere N-(4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetyl-1-cykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-yl)-1-((fenylsulfanylmetyl)propylamino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)bensensulfonamidet.

[0011] Et annet trekk av foreliggende oppfinnelse vedrører en fremgangsmåte for å fremstille N-(4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetyl-1-cykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-yl)-1-((fenylsulfanylmetyl)propylamino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)bensensulfonamid

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, omfattende å:

(e) omsette 2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-karbaldehyd, etyl-4-piperazin-1-ylbenzoat og et første reduksjonsmiddel, og isolere eller ikke isolere etyl-4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)-metyl)-piperazin-1-yl)-benzoatet;

(f) omsette etyl-4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat og en vandig tredje base, og isolere eller ikke isolere 4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)-metyl)-piperazin-1-yl)-benzosyren; og

(g) omsette 4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-benzosyre, 4-(((1R)-3-morfolin-4-yl-1-((fenyltio)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)-benzensulfonamid og et første koblingsmiddel med eller uten en fjerde base og med eller uten et tilleggskoblingsmiddel, og isolere eller ikke isolere N-(4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetyl-1-cykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-yl)-1-((fenylsulfanyl)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamidet.

[0012] Et annet trekk av foreliggende oppfinnelse vedrører en fremgangsmåte for å fremstille N-(4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetyl-1-cykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-yl)-1-((fenylsulfanyl)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, omfattende å:

(e) omsette 2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-karbaldehyd, etyl-4-piperazin-1-ylbenzoat og natriumtriacetoksyborhydrid, og isolere eller ikke isolere etyl-4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)-metyl)-piperazin-1-yl)-benzoatet;

(f) omsette etyl-4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat og vandig natriumhydroksid, og isolere eller ikke isolere 4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzosyren; og

(g) omsette 4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-benzosyre, 4-(((1R)-3-morfolin-4-yl-1-((fenyltio)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)-benzensulfonamid, 1-etyl-3-(3-(dimetyl-amino)propyl)karbodiimidhydroklorid og 4-dimetylaminopyridin, og isolere eller ikke isolere N-(4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetyl-1-cykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-yl)-1-((fenylsulfanyl)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamidet.

[0013] Et annet trekk av foreliggende oppfinnelse vedrører en forbindelse eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, valgt fra (2E)-4,4-dimetyl-2-(((triisopropylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanon, (2E)-4,4-dimetyl-2-(((trimetylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanon og (2E)-2-(((tert-butyl(dimetyl)silyl)oksy)metylen)-4,4-dimetylcykloheksanon.

[0014] Et annet trekk av foreliggende oppfinnelse vedrører 2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-karbaldehyd eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

DETALJERT BESKRIVELSE AV OPPFINNELSEN

[0015] Variable enheter vises som identifikatorer (store bokstaver med tall og/eller bokstaver i hevet skrift) og kan være eksemplifisert særskilt.

[0016] Begrepet "alkyl" betyr slik det brukes her, C₁-alkyl, C₂-alkyl, C₃-alkyl, C₄-alkyl, C₅-alkyl, og C₆-alkyl.

[0017] Begrepet "C₁-alkyl" betyr slik det brukes her, metyl.

[0018] Begrepet "C₂-alkyl" betyr slik det brukes her, etyl.

[0019] Begrepet "C₃-alkyl" betyr slik det brukes her, prop-1-yl og prop-2-yl (isopropyl).

[0020] Begrepet "C₄-alkyl" betyr slik det brukes her, but-1-yl, but-2-yl, 2-metylprop-1-yl, og 2-metylprop-2-yl (tertbutyl).

[0021] Begrepet "C₅-alkyl" betyr slik det brukes her, 2,2-dimetylprop-1-yl (neo-pentyl), 2-

metylbut-1-yl, 2-metylbut-2-yl, 3-metylbut-1-yl, 3-metylbut-2-yl, pent-1-yl, pent-2-yl og pent-3-yl.

[0022] Begrepet "C₆-alkyl" betyr slik det brukes her, 2,2-dimetylbut-1-yl, 2,3-dimetylbut-1-yl, 2,3-dimetylbut-2-yl, 3,3-dimetylbut-1-yl, 3,3-dimetylbut-2-yl, 2-etylbut-1-yl, heks-1-yl, heks-2-yl, heks-3-yl, 2-metylpent-1-yl, 2-metylpent-2-yl, 2-metylpent-3-yl, 3-metylpent-1-yl, 3-metylpent-2-yl, 3-metylpent-3-yl, 4-metylpent-1-yl og 4-metylpent-2-yl.

[0023] Begrepet "alkohol" betyr slik det brukes her, metanol, etanol, isopropanol, tert-butanol og lignende eller en blanding derav.

[0024] Begrepet "bis-(2-fluorfenyl)jodniumalkylsulfonat" betyr slik det brukes heri, bis-(2-fluorfenyl)jodniummetylsulfonat, bis-(2-fluorfenyl)jodniumheksansulfonat, bis-(2-fluorfenyl)jodniumdodekansulfonat, bis-(2-fluorfenyl)jodniumtrifluormetylsulfonat, bis-(2-fluorfenyl)jodniumallylsulfonat, bis-(2-fluorfenyl)jodniumpoly(vinyl)sulfonat og lignende.

[0025] Begrepet "bis-(2-fluorfenyl)jodniumarylsulfonat" betyr slik det brukes heri, bis-(2-fluorfenyl)jodniumbensensulfonat, bis-(2-fluorfenyl)jodnium-p-toluensulfonat, bis-(2-fluorfenyl)jodniummesitylsulfonat, bis-(2-fluorfenyl)jodniumnaftylsulfonat og lignende.

[0026] Begrepet "bis-(2-fluorfenyl)jodniumcykloalkylsulfonat" betyr slik det brukes heri, bis-(2-fluorfenyl)jodniumcyklopropylsulfonat, bis-(2-fluorfenyl)jodniumcykloheksylsulfonat og lignende.

[0027] Begrepet "bis-(2-fluorfenyl)jodniumheterocyklussulfonat" betyr slik det brukes heri, bis-(2-fluorfenyl)jodniumtiofenylsulfonat, bis-(2-fluorfenyl)jodnium-2-pyridylsulfonat, bis-(2-fluorfenyl)jodnium-3-pyridylsulfonat, bis-(2-fluorfenyl)jodniumfurfuryl-5-sulfonat, bis-(2-fluorfenyl)jodniumindonylsulfonat og lignende.

[0028] Forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse kan ha ett eller flere asymmetrisk substituerte karbonatomer i R- eller S-konfigurasjon. Forbindelser med asymmetrisk substituerte karbonatomer hvor én konfigurasjon overveier over den andre, vises i den konfigurasjon som foreligger i større mengde, fortrinnsvis 85% til 95% anhopning, mer foretrukket 95% til 99% anhopning og enda mer foretrukket over 99% anhopning. Følgelig kan forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse eksistere som enantiomerer, blandinger av enantiomerer, diastereomerer som har relativ stereokjemi, diastereomerer som har absolutt stereokjemi, diastereomerer som har minst ett asymmetrisk substituert karbonatom som overveiende foreligger i én konfigurasjon, og minst ett asymmetrisk substituert karbonatom som ikke overveier, og blandinger av ovennevnte.

[0029] Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan også ha én eller flere karbon-karbon-dobbeltbindinger eller karbon-nitrogen-dobbeltbindinger. Følgelig kan forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse eksistere som geometriske isomerer i enten Z- eller E-konfigurasjon eller som blandinger av geometriske isomerer.

[0030] Begrepene "R", "S", "Z", og "E" har betydningene som angis i IUPAC 1974 Recommendations for Section E, Fundamental Stereochemistry, Pure Appl. Chem. (1976) 45, 13-10.

[0031] Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan foreligge som syreaddisjonssalter eller baseaddisjonssalter og kan opparbeides imens de isoleres eller etter at de er blitt rensset. Syreaddisjonssalter av forbindelser fremstilles ved omsetning med syre. For eksempel kan acetat-, adipat-, alginat-, bikarbonat-, citrat-, aspartat-, benzoat-, benzensulfonat-, bisulfat-, butyrat-, kamferat-, kamfersulfonat-, citrat-, diglukonat-, formiat-, fumarat-, glycerofosfat-, glutamat-, hemisulfat-, heptanoat-, heksanoat-, hydroklorid-, hydrobromid-, hydrojodid-, laktobionat-, laktat-, maleat-, mesitylsulfonat-, metansulfonat-, naftylsulfonat-, nikotinat-, oksalat-, pamoat-, pektinat-, persulfat-, fosfat-, pikrat-, propionat-, suksinat-, tartrat-, tiocyanat-, trikloracetat-, trifluoracetat-, para-toluensulfonat- og undekanoatsalter av forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse omfattes av oppfinnelsen. Baseaddisjonssalter av forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse kan fremstilles ved omsetning med en base så som hydroksid, karbonat, bikarbonat, fosfat, hydrogenfosfat, eller dihydrogenfosfat av kationer så som kalsium, jern, litium, kalium, natrium eller magnesium.

[0032] Begrepet "isolere" betyr slik det brukes heri, å separere en forbindelse fra et løsemiddel, anti-løsemiddel eller en blanding av løsemiddel og anti-løsemiddel for å gi et fast stoff, et halvfast stoff eller en sirup. Dette oppnås vanligvis ved for eksempel sentrifugering, filtrering med eller uten vakuum, filtrering under positivt trykk, destillasjon, inndamping eller en kombinasjon derav. Isolasjon kan valgfritt omfatte rensing, hvor den kjemiske, kirale eller kjemiske og kirale renhet av isolatet økes.. Rensing utføres typisk ved for eksempel krystallisasjon, destillasjon, ekstrahering, filtrering gjennom surt, basisk eller nøytralt alumina, filtrering gjennom surt, basisk eller nøytralt kull, kolonnekromatografi på en kolonne pakket med en kiral stasjonær fase, filtrering gjennom en porøs papir-, plast- eller glassbarriere, kolonnekromatografi på kiselgel, ionbyttekromatografi, omkrystallisasjon, normalfaset høytrykks væskechromatografi, reversfaset høytrykks væskechromatografi, triturerer og lignende.

[0033] Begrepet "isolere eller ikke isolere " betyr slik det brukes heri, at det under utøvelse av foreliggende oppfinnelse er valgfritt å isolere en bestemt forbindelse etter hvert trinn før det påfølgende trinn. Et slikt valg kan lett fattes av en fagmann basert på stabiliteten, renheten, løsemiddelbetingelsene i det påfølgende trinn osv.

[0034] De eksemplifiserte forbindelsene og mellomproduktene ble navngitt ved bruk av ACD/ChemSketch Version 5.06 (05 June 2001, Advanced Chemistry Development Inc., Toronto, Ontario) eller ChemDraw® Ver. 9.0.5 (CambridgeSoft, Cambridge, MA). N-(4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetyl-1-cykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-yl)-1-((fenylsulfanyl)metyl)-propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid ble gitt samme navn som i '799-patentet.

[0035] Synteseruter for fremstilling av 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid, og 4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzosyre, mellomprodukter ved syntese av apoptosepromotere, beskrives i '799-patentet, og K. Ding, et al. Synthesis, 2008, 15, 2398-2404, som heretter benevnes Ding-henvisningen). '799-patentet beskriver syntese ved bruk av trifluormetyljodid, som er en gass som forbindes med toksisitetsbetenknninger. Dessuten benytter seg det påfølgende oksidasjonstrinn av RuCl_3 og NaIO_4 , hvilket fører til en sterkt eksoterm reaksjon. Ding-henvisningen beskriver flere kjemiske trinn for å fremstille 4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzosyre og et lavere samlet utbytte. I tillegg kan den meget høye reaksjonstemperaturen ikke oppnås lett eller på ideell måte i stor skala. Endelig benytter seg syntesen som beskrives i Ding-henvisningen, av et relativt dyrt utgangsstoff.

[0036] Foreliggende oppfinnernes undersøkelser av syntesene som beskrives i Ding-henvisningen, identifiserte et antall problemer. For det første er kjemien som benyttes, belemt med en potensielt genotoksisk problematikk grunnet de brominerte produktene som dannes når hydrobromsyre og trifluoreddiksyre brukes sammen. Når disse eller andre syrer, så som metansulfonsyre, ble brukt, genererte man dessuten flere urenheter som ble fjernet i dårlig utbytte og ueffektivt ved bruk av typiske rensemetoder så som krystallisasjon. Som et resultat ble utbyttet, renheten og prosesseringsvarigheten kompromittert. Endelig gjorde de isolerte mellomproduktenes dårlige fysiske egenskaper, filtreringene langsomme og lite effektive.

[0037] Foreliggende oppfinnelse unngår disse ulemper.

UTFØRELSE

[0038] Én utførelse av foreliggende oppfinnelse vedrører derfor en fremgangsmåte for å fremstille et beskyttet (2E)-2-(hydroksymetylen)-4,4-dimetylcykloheksanon, omfattende å:

(a) omsette 4,4-dimetylcykloheksanon, et alkylformiat og en første base for å gi (2E)-2-(hydroksymetylen)-4,4-dimetylcykloheksanon, og isolere eller ikke isolere (2E)-2-(hydroksymetylen)-4,4-dimetylcykloheksanon; og

(b) omsette (2E)-2-(hydroksymetylen)-4,4-dimetylcykloheksanon, en andre base og et første reagensmiddel som har en silyleter-beskyttelsesgruppe, for å gi et første beskyttet (2E)-2-

(hydroksymetylen)-4,4-dimetylcykloheksanon, og isolere eller ikke isolere det første beskyttede (2E)-2-(hydroksymetylen)-4,4-dimetylcykloheksanon.

[0039] En annen utførelse vedrører (2E)-4,4-dimetyl-2-(((triisopropylsilyl)oksy)metylen)-cykloheksanon, (2E)-4,4-dimetyl-2-(((trimetylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanon og (2E)-2-(((tert-butyl(dimetyl)silyl)oksy)metylen)-4,4-dimetylcykloheksanon, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, fremstilt slik som det ble beskrevet i forrige utførelse.

[0040] En annen utførelse vedrører forbindelsen (2E)-4,4-dimetyl-2-(((triisopropylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanon eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

[0041] En annen utførelse vedrører (2E)-4,4-dimetyl-2-(((triisopropylsilyl)oksy)metylen)-cykloheksanon eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for bruk ved fremstilling av N-(4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetyl-1-cykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-yl)-1-((fenylsulfanyl)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

[0042] En annen utførelse vedrører (2E)-4,4-dimetyl-2-(((triisopropylsilyl)oksy)metylen)-cykloheksanon, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for bruk ved fremstilling av forbindelser så som de som beskrives i for eksempel U.S.-patentpublikasjon US2005/0159427A1, '799-patentet og de provisoriske U.S.-patentsøknader 61/145611, 61/120275, 61/181180 og 61/181203.

[0043] En annen utførelse vedrører forbindelsen (2E)-4,4-dimetyl-2-(((trimetylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanon eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

[0044] En annen utførelse vedrører (2E)-4,4-dimetyl-2-(((trimetylsilyl)oksy)metylen)-cykloheksanon, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for bruk ved fremstilling av N-(4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetyl-1-cykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-yl)-1-((fenylsulfanyl)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

[0045] En annen utførelse vedrører (2E)-4,4-dimetyl-2-(((trimetylsilyl)oksy)metylen)-cykloheksanon, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for bruk ved fremstilling av forbindelser så som dem som beskrives i for eksempel U.S.-patentpublikasjon US2005/0159427A1, '799-patentet og de provisoriske U.S.-patentsøknadene 61/145611, 61/120275, 61/181180 og 61/181203.

[0046] En annen utførelse vedrører forbindelsen (2E)-2-(((tert-butyl(dimetyl)silyl)oksy)metylen)-4,4-dimetylcykloheksanon, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

[0047] En annen utførelse vedrører (2E)-2-(((tert-butyl(dimetyl)silyl)oksy)metylen)-4,4-dimetylcykloheksanon, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for bruk ved fremstilling av N-(4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetyl-1-cykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-yl)-1-((fenylsulfanyl)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

[0048] En annen utførelse vedrører (2E)-2-(((tert-butyl(dimetyl)silyl)oksy)metylen)-4,4-dimetylcykloheksanon, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for bruk ved fremstilling av forbindelser så som dem som beskrives i for eksempel U.S.-patentpublikasjon US2005/0159427A1, '799-patentet og de provisoriske U.S.-patentsøknader 61/145611, 61/120275, 61/181180 og 61/181203.

[0049] Forbindelser som beskrives i U.S.-patentpublikasjon US2005/0159427A1, '799-patentet og de provisoriske U.S.-patentsøknadene 61/145611, 61/120275, 61/181180 og 61/181203, omfatter 4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((4-(((1R)-3-(dimetylamino)-1-((fenyltio)metyl)propyl)amino)-3-nitrofenyl)sulfonyl)benzamid, 4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((4-(((1R)-3-(isopropyl(metyl)amino)-1-((fenyltio)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)fenyl)sulfonyl)benzamid, 4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((5-(((R)-3-(isopropyl(metyl)-

amino)-1-((fenyltio)metyl)propyl)amino)-4-nitrotien-2-yl)sulfonyl)benzamid, 4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((4-((3-morfolin-4-ylpropyl)amino)-3-nitrofenyl)sulfonyl)-2-phenoksybenzamid, 4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)-metyl)piperazin-1-yl)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)amino)fenyl)sulfonyl)-2-(1H-pyrrolo(2,3-b)pyridin-5-yloksy)benzamid og lignende.

[0050] Én utførelse av foreliggende oppfinnelse vedrører derfor en fremgangsmåte for å fremstille 2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-karbaldehyd, omfattende å:

(a) omsette 4,4-dimetylcykloheksanon, et alkylformiat og en første base for å gi (2E)-2-(hydroksymetylen)-4,4-dimetylcykloheksanon, og isolere eller ikke isolere (2E)-2-(hydroksymetylen)-4,4-dimetylcykloheksanonet;

(b) omsette (2E)-2-(hydroksymetylen)-4,4-dimetylcykloheksanonet, en andre base og et første reagensmiddel som har en silyleter-beskyttelsesgruppe, for å gi et første beskyttet (2E)-2-(hydroksymetylen)-4,4-dimetylcykloheksanon, og isolere eller ikke isolere det første beskyttede (2E)-2-(hydroksymetylen)-4,4-dimetylcykloheksanon;

(c) omsette det første beskyttede (2E)-2-(hydroksymetylen)-4,4-dimetylcykloheksanon og 4-klorfenylmagnesiumbromid for å gi en første beskyttet (2E)-1-(4-klorfenyl)-2-(hydroksymetylen)-4,4-dimetylcykloheksanol; og isolere eller ikke isolere den første beskyttede (2E)-1-(4-klorfenyl)-2-(hydroksymetylen)-4,4-dimetylcykloheksanolen; og

(d) omsette den første beskyttede (2E)-1-(4-klorfenyl)-2-(hydroksymetylen)-4,4-dimetylcykloheksanol og en første syre for å gi 2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-karbaldehyd, og isolere eller ikke isolere 2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-karbaldehydet.

[0051] En annen utførelse vedrører 2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-karbaldehyd, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, fremstilt slik som det ble beskrevet i forrige utførelse.

[0052] En annen utførelse vedrører 2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-karbaldehyd eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

[0053] En annen utførelse vedrører 2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-karbaldehyd, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for bruk ved fremstilling av N-(4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetyl-1-cykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-yl)-1-((fenylsulfanyl)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)bensensulfonamid eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

[0054] En annen utførelse vedrører 2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-karbaldehyd, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for bruk ved fremstilling av forbindelser så som dem som beskrives i for eksempel U.S.-patentpublikasjon US2005/0159427A1, '799-patentet og de provisoriske U.S.-patentsøknadene 61/145611, 61/120275, 61/181180 og 61/181203.

[0055] Eksempler på alkylformiat som er nyttige for utførelse av foreliggende oppfinnelse, er metylformiat, etylformiat, n-propylformiat, tert-butylformiat og lignende.

[0056] Eksempler på første baser som er nyttige for utførelse av foreliggende oppfinnelse, er natriumhydrid, natrium tert-butoksid, kalium-tert-butoksid og lignende.

[0057] Eksempler på second bases som er nyttige for utførelse av foreliggende oppfinnelse, er trietylamin, 2,6-lutidin, pyridin, imidazol, diisopropyletylamin, N-metylmorfolin, dimetylanilin og lignende.

[0058] Eksempler på første silyleter-beskyttelsesgruppereagensmidler som er nyttige for utførelse av foreliggende oppfinnelse, omfatter trimetylklorsilan, tert-butylklordimetylsilan, triisopropylklorsilan, tert-butylklordifenylsilan og lignende.

[0059] Eksempler på første beskyttede (2E)-2-(hydroksymetylen)-4,4-dimetylcykloheksanoner som er nyttige for utførelse av foreliggende oppfinnelse, omfatter (2E)-4,4-dimetyl-2-(((triisopropylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanon, (2E)-4,4-dimetyl-2-(((tri-metylsilyl)oksy)metylen)-

cykloheksanon, (2E)-2-(((tert-butyl(dimetyl)silyl)oksy)metylen)-4,4-dimetylcykloheksanon og lignende.

[0060] Eksempler på første beskyttede (2E)-1-(4-klorfenyl)-2-(hydroksymetylen)-4,4-dimetylcykloheksanoler som er nyttige for utøvelse av foreliggende oppfinnelse, omfatter (2E)-1-(4-klorfenyl)-4,4-dimetyl-2-(((triisopropylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanol, (2E)-1-(4-klorfenyl)-4,4-dimetyl-2-(((trimetylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanol, (2E)-2-(((tert-butyl(dimetyl)silyl)oksy)metylen)-1-(4-klorfenyl)-4,4-dimetylcykloheksanol og lignende.

[0061] Eksempler på første syrer som er nyttige for utøvelse av foreliggende oppfinnelse, er tetra-n-butylammoniumfluorid, trifluoreddiksyre, saltsyre, trifluormetansulfonsyre, svovelsyre og lignende.

[0062] Trinn (a) utføres typisk i fra omtrent 6 til omtrent 18 timer i et løsemiddel så som tetrahydrofuran, N,N-dimetylformamid, blandinger derav og lignende.

[0063] Trinn (b) utføres typisk i fra omtrent 4 til omtrent 16 timer i løsemidler så som tetrahydrofuran, DMF, toluen, 2-metyltetrahydrofuran, etylacetat, blandinger derav og lignende.

[0064] Trinn (c) utføres typisk i fra omtrent 2 til omtrent 4 timer i et løsemiddel omfattende toluen, dietyleter, tetrahydrofuran, N,N-dimetylformamid og lignende eller blandinger derav.

[0065] Trinn (d) utføres typisk i fra omtrent 1 til omtrent 4 timer i løsemidler så som toluen, dietyleter, tetrahydrofuran, N,N-dimetylformamid, vann, metanol og lignende eller blandinger derav.

[0066] Enda en annen utførelse vedrører en fremgangsmåte for å fremstille etyl-4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-(dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat, omfattende å:

(e) omsette 2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-karbaldehyd, etyl-4-piperazin-1-ylbenzoat og et første reduksjonsmiddel, og isolere eller ikke isolere etyl-4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoatet.

[0067] Eksempler på første reduksjonsmidler som er nyttige for utøvelse av foreliggende oppfinnelse, omfatter natriumtriacetoksyborhydrid og natriumcyanoborhydrid.

[0068] Trinn (e) utføres typisk i fra omtrent 10 til omtrent 16 timer i løsemidler så som diklormetan, acetonitril, toluen, dietyleter, tetrahydrofuran, N,N-dimetylformamid, metyl-tert-butyleter, blandinger derav og lignende.

[0069] Enda en annen utførelse vedrører etyl-4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat fremstilt slik som det ble beskrevet i forrige utførelse.

[0070] Enda en annen utførelse vedrører etyl-4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for bruk ved fremstilling av N-(4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetyl-1-cykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-benzoyl)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-yl)-1-((fenylsulfanyl)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)-bensulfonamid eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

[0071] En annen utførelse vedrører etyl-4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for bruk ved fremstilling av forbindelser så som de som beskrives i for eksempel U.S.-patentpublikasjon US2005/0159427A1, '799-patentet og De provisoriske U.S.-patentsøknadene 61/145611, 61/120275, 61/181180 og 61/181203.

[0072] Enda en annen utførelse vedrører en fremgangsmåte for å fremstille 4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzosyre, omfattende å:

(f) omsette etyl-4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat og en tredje base, og isolere eller ikke isolere 4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzosyren.

[0073] Eksempler på tredje baser som er nyttige for utøvelse av foreliggende oppfinnelse, er natriumhydroksid, kaliumhydroksid og lignende.

[0074] Trinn (f) utføres typisk i fra omtrent 10 timer til omtrent 20 timer i løsemidler så som etanol, tetrahydrofuran, heptaner, 2-metyltetrahydrofuran, vann, blandinger derav og lignende.

[0075] Enda en annen utførelse vedrører 4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoesyre, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, fremstilt slik som det ble beskrevet i forrige utførelse.

[0076] Enda en annen utførelse vedrører 4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoesyre, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for bruk ved fremstilling av N-(4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetyl-1-cykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-yl)-1-((fenylsulfanyl)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

[0077] En annen utførelse vedrører 4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoesyre, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for bruk ved fremstilling av forbindelser så som de som beskrives i for eksempel U.S.-patentpublikasjon US2005/0159427A1, '799-patentet og de provisoriske U.S.-patentsøknadene 61/145611, 61/120275, 61/181180 og 61/181203.

[0078] Enda en annen utførelse av foreliggende oppfinnelse vedrører derfor en fremgangsmåte for å fremstille (2E)-4,4-dimetyl-2-(((tri-isopropylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanon, (2E)-4,4-dimetyl-2-(((trimetylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanon eller (2E)-2-(((tert-butyl(dimetyl)silyl)oksy)metylen)-4,4-dimetylcykloheksanon, omfattende å:

(a) omsette 4,4-dimetylcykloheksanon, etylformiat og kalium-tert-butoksid for å gi (2E)-2-(hydroksymetylen)-4,4-dimetylcykloheksanon, og isolere eller ikke isolere (2E)-2-(hydroksymetylen)-4,4-dimetylcykloheksanonet; og

(b) omsette (2E)-2-(hydroksymetylen)-4,4-dimetylcykloheksanonet, trietylamin og trimetylklorsilan, tert-butylklordimetylsilan eller triisopropylklorsilan for å gi (2E)-4,4-dimetyl-2-(((triisopropylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanon, (2E)-4,4-dimetyl-2-(((trimetylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanon eller (2E)-2-(((tert-butyl(dimetyl)silyl)oksy)metylen)-4,4-dimetylcykloheksanon, og isolere eller ikke isolere (2E)-4,4-dimetyl-2-(((triisopropylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanonet, (2E)-4,4-dimetyl-2-(((trimetylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanonet eller (2E)-2-(((tert-butyl(dimetyl)silyl)oksy)metylen)-4,4-dimetylcykloheksanonet.

[0079] En annen utførelse vedrører (2E)-4,4-dimetyl-2-(((triisopropylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanon, (2E)-4,4-dimetyl-2-(((trimetylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanon og (2E)-2-(((tert-butyl(dimetyl)silyl)oksy)metylen)-4,4-dimetylcykloheksanon, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, fremstilt slik som det ble beskrevet i forrige utførelse.

[0080] Enda en annen utførelse av foreliggende oppfinnelse vedrører en fremgangsmåte for å fremstille 2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-karbaldehyd, omfattende å:

(a) omsette 4,4-dimetylcykloheksanon, etylformiat og kalium-tert-butoksid for å gi (2E)-2-(hydroksymetylen)-4,4-dimetylcykloheksanon, og isolere eller ikke isolere (2E)-2-(hydroksymetylen)-4,4-dimetylcykloheksanonet;

(b) omsette (2E)-2-(hydroksymetylen)-4,4-dimetylcykloheksanonet, trietylamin og trimetylklorsilan, tert-butylklordimetylsilan eller triisopropylklorsilan for å gi (2E)-4,4-dimetyl-2-(((triisopropylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanon, (2E)-4,4-dimetyl-2-(((trimetylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanon eller (2E)-2-(((tert-butyl(dimetyl)silyl)oksy)metylen)-4,4-dimetylcykloheksanon, og isolere eller ikke isolere (2E)-4,4-dimetyl-2-(((triisopropylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanonet, (2E)-4,4-dimetyl-2-(((trimetylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanonet eller (2E)-2-(((tert-butyl(dimetyl)silyl)oksy)metylen)-4,4-dimetylcykloheksanonet;

(c) omsette (2E)-4,4-dimetyl-2-(((triisopropylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanonet, (2E)-4,4-dimetyl-2-(((trimetylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanonet eller (2E)-2-(((tert-butyl(dimetyl)silyl)oksy)metylen)-4,4-dimetylcykloheksanonet og 4-klorfenylmagnesiumbromid for å gi ((2E)-1-(4-

klorfenyl)-4,4-dimetyl-2-(((triisopropylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanol, (2E)-1-(4-klorfenyl)-4,4-dimetyl-2-(((trimetylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanol eller (2E)-2-(((tert-butyl(dimetyl)silyl)oksy)metylen)-1-(4-klorfenyl)-4,4-dimetylcykloheksanol; og isolere eller ikke isolere (2E)-1-(4-klorfenyl)-4,4-dimetyl-2-(((triisopropylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanolen, (2E)-1-(4-klorfenyl)-4,4-dimetyl-2-(((trimetylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanolen eller (2E)-2-(((tert-butyl(dimetyl)silyl)oksy)metylen)-1-(4-klorfenyl)-4,4-dimetylcykloheksanolen; og

(d) omsette (2E)-1-(4-klorfenyl)-4,4-dimetyl-2-(((triisopropylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanol, (2E)-1-(4-klorfenyl)-4,4-dimetyl-2-(((trimetylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanol eller (2E)-2-(((tert-butyl(dimetyl)silyl)oksy)metylen)-1-(4-klorfenyl)-4,4-dimetylcykloheksanol og saltsyre for å gi 2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-karbaldehyd, og isolere eller ikke isolere 2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-karbaldehydet.

[0081] Enda en annen utførelse vedrører 2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-karbaldehyd, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, fremstilt slik som det ble beskrevet i forrige utførelse.

[0082] Enda en annen utførelse vedrører en fremgangsmåte for å fremstille etyl-4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat, omfattende å:

(e) omsette 2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-karbaldehyd, etyl-4-piperazin-1-ylbenzoat og natriumtriacetoksyborhydrid, og isolere eller ikke isolere etyl-4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)-metyl)-piperazin-1-yl)-benzoatet.

[0083] Enda en annen utførelse vedrører etyl-4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, fremstilt slik som det ble beskrevet i forrige utførelse.

[0084] Enda en annen utførelse vedrører en fremgangsmåte for å fremstille 4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzosyre, omfattende å:

(f) omsette etyl-4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat og natriumhydroksid, og isolere eller ikke isolere 4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzosyren.

[0085] Enda en annen utførelse vedrører 4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzosyre, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, fremstilt slik som det ble beskrevet i forrige utførelse.

[0086] Enda en annen utførelse av foreliggende oppfinnelse vedrører derfor en fremgangsmåte for å fremstille (2E)-4,4-dimetyl-2-(((tri-isopropylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanon, (2E)-4,4-dimetyl-2-(((trimetylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanon eller (2E)-2-(((tert-butyl(dimetyl)silyl)oksy)metylen)-4,4-dimetylcykloheksanon, omfattende å:

(a) omsette 4,4-dimetylcykloheksanon, etylformiat og kalium-tert-butoksid for å gi (2E)-2-(hydroksymetylen)-4,4-dimetylcykloheksanon ved fra ca. -10°C til omtrent 0°C, og isolere eller ikke isolere (2E)-2-(hydroksymetylen)-4,4-dimetylcykloheksanonet; og

(b) omsette (2E)-2-(hydroksymetylen)-4,4-dimetylcykloheksanonet, trietylamin og trimetylklorsilan, tert-butylklordimetylsilan eller triisopropylklorsilan ved fra ca. -10°C til omtrent 0°C for å gi (2E)-4,4-dimetyl-2-(((triisopropylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanon, (2E)-4,4-dimetyl-2-(((trimetylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanon eller (2E)-2-(((tert-butyl(dimetyl)silyl)oksy)metylen)-4,4-dimetylcykloheksanon, og isolere eller ikke isolere (2E)-4,4-dimetyl-2-(((triisopropylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanonet, (2E)-4,4-dimetyl-2-(((trimetylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanonet eller (2E)-2-(((tert-butyl(dimetyl)silyl)oksy)metylen)-4,4-dimetylcykloheksanonet.

[0087] En annen utførelse vedrører (2E)-4,4-dimetyl-2-(((triisopropylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanon, (2E)-4,4-dimetyl-2-(((trimetylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanon og (2E)-2-(((tert-butyl(dimetyl)silyl)oksy)metylen)-4,4-dimetylcykloheksanon, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav,

fremstilt slik som det ble beskrevet i forrige utførelse.

[0088] Enda en annen utførelse vedrører en fremgangsmåte for å fremstille 2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-karbaldehyd, omfattende å:

(a) omsette 4,4-dimetylcykloheksanon, etylformiat og kalium-tert-butoksid ved fra

ca. -10°C til omtrent 0°C for å gi (2E)-2-(hydroksymetylen)-4,4-dimetylcykloheksanon, og isolere eller ikke isolere (2E)-2-(hydroksymetylen)-4,4-dimetylcykloheksanonet;

(b) omsette (2E)-2-(hydroksymetylen)-4,4-dimetylcykloheksanonet, trietylamin og trimetylsiloklorosilan, tert-butylklordimetylsilan eller triisopropylklorsilan ved fra ca. -10°C til omtrent 0°C for å gi (2E)-4,4-dimetyl-2-(((triisopropylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanon, (2E)-4,4-dimetyl-2-

(((trimetylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanon eller (2E)-2-(((tert-butyl(dimetyl)silyl)oksy)metylen)-4,4-dimetylcykloheksanon, og isolere eller ikke isolere (2E)-4,4-dimetyl-2-(((triisopropylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanonet, (2E)-4,4-dimetyl-2-(((trimetylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanonet eller (2E)-2-(((tert-butyl(dimetyl)silyl)oksy)metylen)-4,4-dimetylcykloheksanonet;

(c) omsette (2E)-4,4-dimetyl-2-(((triisopropylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanonet, (2E)-4,4-dimetyl-2-(((trimetylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanonet eller (2E)-2-(((tert-butyl(dimetyl)silyl)oksy)metylen)-4,4-dimetylcykloheksanonet og 4-klorfenylmagnesiumbromid ved fra ca. -10°C til omtrent 5°C for å gi ((2E)-1-(4-klorfenyl)-4,4-dimetyl-2-(((triisopropylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanol, (2E)-1-(4-klorfenyl)-4,4-dimetyl-2-(((triisopropylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanol eller (2E)-2-(((tert-butyl(dimetyl)silyl)oksy)metylen)-1-(4-klorfenyl)-4,4-dimetylcykloheksanol; og isolere eller ikke isolere ((2E)-1-(4-klorfenyl)-4,4-dimetyl-2-(((triisopropylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanol, (2E)-1-(4-klorfenyl)-4,4-dimetyl-2-(((trimetylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanol eller (2E)-2-(((tert-butyl(dimetyl)silyl)oksy)metylen)-1-(4-klorfenyl)-4,4-dimetylcykloheksanol, og

(d) omsette ((2E)-1-(4-klorfenyl)-4,4-dimetyl-2-(((triisopropylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanol, (2E)-1-(4-klorfenyl)-4,4-dimetyl-2-(((trimetylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanol eller (2E)-2-(((tert-butyl(dimetyl)silyl)oksy)metylen)-1-(4-klorfenyl)-4,4-dimetylcykloheksanol og saltsyre ved fra omtrent 5°C til omtrent 20°C for å gi 2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-karbaldehyd, og isolere eller ikke isolere 2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-karbaldehydet.

[0089] Enda en annen utførelse vedrører 2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-karbaldehyd, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, fremstilt slik som det ble beskrevet i forrige utførelse.

[0090] Enda en annen utførelse vedrører en fremgangsmåte for å fremstille etyl-4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat, omfattende å:

(e) omsette 2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-karbaldehyd, etyl-4-piperazin-1-ylbenzoat og natriumtriacetoksyborhydrid ved fra omtrent 15°C til omtrent 30°C, og isolere eller ikke isolere etyl-4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoatet.

[0091] Enda en annen utførelse vedrører etyl-4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, fremstilt slik som det ble beskrevet i forrige utførelse.

[0092] Enda en annen utførelse vedrører en fremgangsmåte for å fremstille 4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzosyre, omfattende å:

(f) omsette etyl-4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat og natriumhydroksid ved fra omtrent 55°C til omtrent 75°C, og isolere eller ikke isolere 4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzosyren.

[0093] Enda en annen utførelse vedrører 4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzosyre, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, fremstilt slik som det ble beskrevet i forrige utførelse.

[0094] Enda en annen utførelse vedrører en fremgangsmåte for å fremstille N-(4-(4-((2-(4-

klorfenyl)-5,5-dimetyl-1-cykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-yl)-1-((fenylsulfanyl)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid omfattende å:

(g) omsette 4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-benzosyre, 4-(((1R)-3-morfolin-4-yl-1-((fenyltio)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)-benzensulfonamid og et første koblingsmiddel med eller uten en fjerde base og med eller uten et tilleggskoblingsmiddel, og isolere eller ikke isolere N-(4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetyl-1-cykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-yl)-1-((fenylsulfanyl)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamidet.

[0095] Enda en annen utførelse vedrører N-(4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetyl-1-cykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-yl)-1-((fenylsulfanyl)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, fremstilt slik som det ble beskrevet i forrige utførelse.

[0096] Enda en annen utførelse vedrører en fremgangsmåte for å fremstille en apoptosefremmer, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, så som dem som beskrives i for eksempel U.S.-patentpublikasjon US2005/0159427A1, '799-patentet og de provisoriske U.S.-patentsøknadene 61/145611, 61/120275, 61/181180 og 61/181203, omfattende å:

(g) omsette 4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-benzosyre, et første egnet benzensulfonamid og et første koblingsmiddel med eller uten en fjerde base og med eller uten et tilleggskoblingsmiddel, og isolere eller ikke isolere apoptosefremmeren.

[0097] Eksempler på første koblingsmidler er 1-etyl-3-(3-(dimetylamino)propyl)karbodiimid-hydroklorid, N,N'-dicykloheksylkarbodiimid, N,N'-diisopropylkarbodiimid, 1,1'-karbonyldiimidazol og lignende.

[0098] Eksempler på første tilleggskoblingsmidler omfatter 4-dimetylaminopyridin, hydroksybenzotriazol, 1-hydroksy-7-aza-benzotriazol og lignende.

[0099] Eksempler på fjerde baser omfatter 1,8-diazabicyclo(5.4.0)undec-7-en, kalium-tert-butoksid og lignende.

[0100] Eksempler på apoptosefremmere omfatter 4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((4-(((1R)-3-(dimetylamino)-1-((fenyltio)metyl)propyl)amino)-3-nitrofenyl)sulfonyl)benzamid, 4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((4-(((1R)-3-(isopropyl(metyl)amino)-1-((fenyltio)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)fenyl)sulfonyl)benzamid, 4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((5-(((1R)-3-(isopropyl(metyl)amino)-1-((fenyltio)metyl)propyl)amino)-4-nitrotien-2-yl)sulfonyl)benzamid, 4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-(((4-((3-morfolin-4-yl)propyl)amino)-3-nitrofenyl)sulfonyl)-2-phenoksybenzamid, 4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-amino)fenyl)sulfonyl)-2-(1H-pyrrolo(2,3-b)pyridin-5-yloksy)benzamid og lignende.

[0101] Eksempler på første egnede benzensulfonamider omfatter 4-(((1R)-3-morfolin-4-yl-1-((fenyltio)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid, (R)-4-(4-(dimetylamino)-1-(fenyltio)butan-2-ylamino)-3-nitrobenzensulfonamid og lignende.

[0102] Trinn (g) utføres typisk i fra omtrent 36 til omtrent 50 timer i løsemidler så som diklormetan, acetonitril, dioksan, tetrahydrofuran, blandinger derav og lignende.

[0103] Enda en annen utførelse vedrører en fremgangsmåte for å fremstille en apoptosefremmer, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, forbindelser så som de som beskrives i for eksempel U.S.-patentpublikasjon US2005/0159427A1, '799-patentet og de provisoriske U.S.-patentsøknadene 61/145611, 61/120275, 61/181180 og 61/181203, omfattende å:

(e) omsette 2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-karbaldehyd, etyl-4-piperazin-1-ylbenzoat og et første reduksjonsmiddel, og isolere eller ikke isolere etyl-4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-

dimetylcykloheks-1-en-1-yl)-metyl)-piperazin-1-yl)-benzoatet;

(f) omsette etyl-4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat og en vandig tredje base, og isolere eller ikke isolere 4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)-metyl)-piperazin-1-yl)-benzosyren; og

(g) omsette 4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-benzosyre, et første egnet benzensulfonamid og et første koblingsmiddel med eller uten en fjerde base og med eller uten et tilleggskoblingsmiddel, og isolere eller ikke isolere apoptosefremmeren.

[0104] Enda en annen utførelse vedrører en fremgangsmåte for å fremstille N-(4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetyl-1-cykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-yl)-1-((fenylsulfanyl)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)bensensulfonamid, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, omfattende å:

(e) omsette 2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-karbaldehyd, etyl-4-piperazin-1-ylbenzoat og et første reduksjonsmiddel, og isolere eller ikke isolere etyl-4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)-metyl)-piperazin-1-yl)-benzoatet;

(f) omsette etyl-4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat og en vandig tredje base, og isolere eller ikke isolere 4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)-metyl)-piperazin-1-yl)-benzosyren; og

(g) omsette 4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-benzosyre, 4-(((1R)-3-morfolin-4-yl-1-((fenyltio)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)-bensensulfonamid og et første koblingsmiddel med eller uten en fjerde base og med eller uten et tilleggskoblingsmiddel, og isolere eller ikke isolere N-(4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetyl-1-cykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-yl)-1-((fenylsulfanyl)metyl)propyl)-amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)bensensulfonamidet.

[0105] Enda en annen utførelse vedrører N-(4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetyl-1-cykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-yl)-1-((fenylsulfanyl)metyl)propyl)-amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)bensensulfonamid, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, fremstilt slik som det ble beskrevet i forrige utførelse.

[0106] Enda en annen utførelse vedrører en fremgangsmåte for å fremstille N-(4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetyl-1-cykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-yl)-1-((fenylsulfanyl)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)bensensulfonamid omfattende å:

(g) omsette 4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-benzosyre, 4-(((1R)-3-morfolin-4-yl-1-((fenyltio)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)-bensensulfonamid, 1-etyl-3-(3-(dimetylaminopropyl)karbodiimidhydroklorid og 4-dimetylaminopyridin, og isolere eller ikke isolere N-(4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetyl-1-cykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-yl)-1-((fenylsulfanyl)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)bensensulfonamidet.

[0107] Enda en annen utførelse vedrører N-(4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetyl-1-cykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-yl)-1-((fenylsulfanyl)metyl)propyl)-amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)bensensulfonamid, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, fremstilt slik som det ble beskrevet i forrige utførelse.

[0108] Enda en annen utførelse vedrører en fremgangsmåte for å fremstille en apoptosefremmer, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, så som dem som beskrives i for eksempel U.S.-patentpublikasjon US2005/0159427A1, '799-patentet og de provisoriske U.S.-patentsøknadene 61/145611, 61/120275, 61/181180 og 61/181203, omfattende å:

(g) omsette 4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-benzosyre, et første egnet amin, 1-etyl-3-(3-(dimetylaminopropyl)karbodiimidhydroklorid og 4-dimetylaminopyridin, og isolere eller ikke isolere apoptosefremmeren.

[0109] Enda en annen utførelse vedrører en fremgangsmåte for å fremstille en apoptosefremmer, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for bruk ved fremstilling av forbindelser, så som dem som beskrives i for eksempel U.S.-patentpublikasjon US2005/0159427A1, '799-patentet og de provisoriske U.S.-patentsøknadene 61/145611, 61/120275, 61/181180 og 61/181203, omfattende å:

(e) omsette 2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-karbaldehyd, etyl-4-piperazin-1-ylbenzoat og natriumtriacetoksyborhydrid, og isolere eller ikke isolere etyl-4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)-metyl)-piperazin-1-yl)-benzoatet;

(f) omsette etyl-4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat og vandig natriumhydroksid, og isolere eller ikke isolere 4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoesyre; og

(g) omsette 4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-benzoesyre, et første egnet amin, 1-etyl-3-(3-(dimetylamino)propyl)karbodiimidhydroklorid og 4-dimetylaminopyridin, og isolere eller ikke isolere apoptosefremmeren.

[0110] Enda en annen utførelse vedrører en fremgangsmåte for å fremstille N-(4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetyl-1-cykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-yl)-1-((fenylsulfanyl)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, omfattende å:

(e) omsette 2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-karbaldehyd, etyl-4-piperazin-1-ylbenzoat og natriumtriacetoksyborhydrid, og isolere eller ikke isolere etyl-4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)-metyl)-piperazin-1-yl)-benzoatet;

(f) omsette etyl-4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat og vandig natriumhydroksid, og isolere eller ikke isolere 4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoesyre; og

(g) omsette 4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-benzoesyre, 4-(((1R)-3-morfolin-4-yl)-1-((fenyltio)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)-benzensulfonamid, 1-etyl-3-(3-(dimetylamino)propyl)karbodiimidhydroklorid og 4-dimetylaminopyridin, og isolere eller ikke isolere N-(4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetyl-1-cykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-yl)-1-((fenylsulfanyl)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamidet.

[0111] Enda en annen utførelse vedrører N-(4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetyl-1-cykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-yl)-1-((fenylsulfanyl)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, fremstilt slik som det ble beskrevet i forrige utførelse.

[0112] Enda en annen utførelse vedrører en fremgangsmåte for å fremstille N-(4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetyl-1-cykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-yl)-1-((fenylsulfanyl)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid omfattende å:

(g) omsette 4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-benzoesyre, 4-(((1R)-3-morfolin-4-yl)-1-((fenyltio)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)-benzensulfonamid, 1-etyl-3-(3-(dimetylamino)propyl)karbodiimidhydroklorid og 4-dimetylaminopyridin ved fra omtrent 25°C til omtrent 35°C, og isolere eller ikke isolere N-(4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetyl-1-cykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-yl)-1-((fenylsulfanyl)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamidet.

[0113] Enda en annen utførelse vedrører N-(4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetyl-1-cykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-yl)-1-((fenylsulfanyl)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, fremstilt slik som det ble beskrevet i forrige utførelse.

[0114] Enda en annen utførelse vedrører en fremgangsmåte for å fremstille en

apoptosefremmer, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, så som dem som beskrives i for eksempel U.S.-patentpublikasjon US2005/0159427A1, '799-patentet og de provisoriske U.S.-patentsøknadene 61/145611, 61/120275, 61/181180 og 61/181203, omfattende å:

(g) omsette 4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-benzoesyre, et første egnet amin, 1-etyl-3-(3-(dimetylamino)propyl)karbodiimidhydroklorid og 4-dimetylaminopyridin ved fra omtrent 25°C til omtrent 35°C, og isolere eller ikke isolere apoptosefremmeren.

[0115] Enda en annen utførelse vedrører en fremgangsmåte for å fremstille en apoptosefremmer, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, så som dem som beskrives i for eksempel U.S.-patentpublikasjon US2005/0159427A1, '799-patentet og de provisoriske U.S.-patentsøknadene 61/145611, 61/120275, 61/181180 og 61/181203, omfattende å:

(e) omsette 2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-karbaldehyd, etyl-4-piperazin-1-ylbenzoat og natriumtriacetoksyborhydrid ved fra omtrent 15°C til omtrent 30°C, og isolere eller ikke isolere etyl-4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoatet;

(f) omsette etyl-4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat og natriumhydroksid ved fra omtrent 55°C til omtrent 75°C, og isolere eller ikke isolere 4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoesyren; og

(g) omsette 4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-benzoesyre, et første egnet amin, 1-etyl-3-(3-(dimetylamino)propyl)karbodiimidhydroklorid og 4-dimetylaminopyridin ved fra omtrent 25°C til omtrent 35°C, og isolere eller ikke isolere apoptosefremmeren.

[0116] Enda en annen utførelse vedrører en fremgangsmåte for å fremstille N-(4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetyl-1-cykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-yl)-1-((fenylsulfanyl)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, omfattende å:

(e) omsette 2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-karbaldehyd, etyl-4-piperazin-1-ylbenzoat og natriumtriacetoksyborhydrid ved fra omtrent 15°C til omtrent 30°C, og isolere eller ikke isolere etyl-4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoatet;

(f) omsette etyl-4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat og natriumhydroksid ved fra omtrent 55°C til omtrent 75°C, og isolere eller ikke isolere 4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoesyren; og

(g) omsette 4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-benzoesyre, 4-(((1R)-3-morfolin-4-yl)-1-((fenyltio)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid, 1-etyl-3-(3-(dimetylamino)propyl)karbodiimidhydroklorid og 4-dimetylaminopyridin ved fra omtrent 25°C til omtrent 35°C, og isolere eller ikke isolere N-(4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetyl-1-cykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-yl)-1-((fenylsulfanyl)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamidet.

[0117] Enda en annen utførelse vedrører N-(4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetyl-1-cykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-yl)-1-((fenylsulfanyl)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, fremstilt slik som det ble beskrevet i forrige utførelse.

[0118] Enda en annen utførelse av foreliggende oppfinnelse vedrører en fremgangsmåte for å fremstille N-(4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetyl-1-cykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-yl)-1-((fenylsulfanyl)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid, omfattende å:

(a) omsette 4,4-dimetylcykloheksanon, et alkylformiat og en første base for å gi (2E)-2-(hydroksymetylen)-4,4-dimetylcykloheksanon, og isolere eller ikke isolere (2E)-2-(hydroksymetylen)-

4,4-dimetylcykloheksanonet;

(b) omsette (2E)-2-(hydroksymetylen)-4,4-dimetylcykloheksanonet, en andre base og et første reagensmiddel som har en silyleter-beskyttelsesgruppe, for å gi et første beskyttet (2E)-2-(hydroksymetylen)-4,4-dimetylcykloheksanon, og isolere eller ikke isolere det første beskyttede (2E)-2-(hydroksymetylen)-4,4-dimetylcykloheksanon;

(c) omsette det første beskyttede (2E)-2-(hydroksymetylen)-4,4-dimetylcykloheksanon og 4-klorfenylmagnesiumbromid for å gi en første beskyttet (2E)-1-(4-klorfenyl)-2-(hydroksymetylen)-4,4-dimetylcykloheksanol; og isolere eller ikke isolere den første beskyttede (2E)-1-(4-klorfenyl)-2-(hydroksymetylen)-4,4-dimetylcykloheksanolen; og

(d) omsette den første beskyttede (2E)-1-(4-klorfenyl)-2-(hydroksymetylen)-4,4-dimetylcykloheksanol og en første syre for å gi 2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-karbaldehyd, og isolere eller ikke isolere 2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-karbaldehydet;

(e) omsette 2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-karbaldehyd, etyl-4-piperazin-1-ylbenzoat og et første reduksjonsmiddel, og isolere eller ikke isolere etyl-4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)-metyl)-piperazin-1-yl)-benzoatet;

(f) omsette etyl-4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat og en vandig tredje base, og isolere eller ikke isolere 4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)-metyl)-piperazin-1-yl)-benzosyren; og

(g) omsette 4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-benzosyre, 4-(((1R)-3-morfolin-4-yl-1-((fenyltio)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)-benzensulfonamid, et første koblingsmiddel og valgfritt et første tilleggskoblingsmiddel, og isolere eller ikke isolere N-(4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetyl-1-cykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-yl)-1-((fenylsulfanyl)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamidet.

[0119] Enda en annen utførelse vedrører N-(4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetyl-1-cykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-yl)-1-((fenylsulfanyl)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, fremstilt slik som det ble beskrevet i forrige utførelse.

[0120] Enda en annen utførelse av foreliggende oppfinnelse vedrører en fremgangsmåte for å fremstille N-(4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetyl-1-cykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-yl)-1-((fenylsulfanyl)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid, omfattende å:

(a) omsette 4,4-dimetylcykloheksanon, etylformiat og kalium-tert-butoksid for å gi (2E)-2-(hydroksymetylen)-4,4-dimetylcykloheksanon, og isolere eller ikke isolere (2E)-2-(hydroksymetylen)-4,4-dimetylcykloheksanonet;

(b) omsette (2E)-2-(hydroksymetylen)-4,4-dimetylcykloheksanonet, trietylamin og trimetylklorosilan, tert-butylklordimetylsilan eller triisopropylklorosilan for å gi (2E)-4,4-dimetyl-2-(((triisopropylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanon, (2E)-4,4-dimetyl-2-(((trimetylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanon eller (2E)-2-(((tert-butyl(dimetyl)silyl)oksy)metylen)-4,4-dimetylcykloheksanon, og isolere eller ikke isolere (2E)-4,4-dimetyl-2-(((triisopropylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanonet, (2E)-4,4-dimetyl-2-(((trimetylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanonet eller (2E)-2-(((tert-butyl(dimetyl)silyl)oksy)metylen)-4,4-dimetylcykloheksanonet;

(c) omsette (2E)-4,4-dimetyl-2-(((triisopropylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanonet, (2E)-4,4-dimetyl-2-(((trimetylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanonet eller (2E)-2-(((tert-butyl(dimetyl)silyl)oksy)metylen)-4,4-dimetylcykloheksanonet og 4-klorfenylmagnesiumbromid for å gi ((2E)-1-(4-klorfenyl)-4,4-dimetyl-2-(((triisopropylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanol, (2E)-1-(4-klorfenyl)-4,4-dimetyl-2-(((trimetylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanol eller (2E)-2-(((tert-butyl(dimetyl)silyl)oksy)metylen)-1-(4-

klorfenyl)-4,4-dimetylcykloheksanol; og isolere eller ikke isolere (2E)-1-(4-klorfenyl)-4,4-dimetyl-2-(((triisopropylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanol, (2E)-1-(4-klorfenyl)-4,4-dimetyl-2-(((trimetylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanol eller (2E)-2-(((tert-butyl(dimetyl)silyl)oksy)metylen)-1-(4-klorfenyl)-4,4-dimetylcykloheksanol;

(d) omsette (2E)-1-(4-klorfenyl)-4,4-dimetyl-2-(((triisopropylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanol, (2E)-1-(4-klorfenyl)-4,4-dimetyl-2-(((trimetylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanol eller (2E)-2-(((tert-butyl(dimetyl)silyl)oksy)metylen)-1-(4-klorfenyl)-4,4-dimetylcykloheksanol og saltsyre for å gi 2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-karbaldehyd, og isolere eller ikke isolere 2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-karbaldehydet;

(e) omsette 2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-karbaldehyd, etyl-4-piperazin-1-ylbenzoat og natriumtriacetoksyborhydrid, og isolere eller ikke isolere etyl-4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)-metyl)-piperazin-1-yl)-benzoatet;

(f) omsette etyl-4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat og vandig natriumhydroksid, og isolere eller ikke isolere 4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzosyren; og

(g) omsette 4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzosyre, 4-(((1R)-3-morfolin-4-yl-1-((fenyltio)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid, 1-etyl-3-(3-(dimetyl(amino)propyl)karbodiimidhydroklorid, og 4-dimetylaminopyridin, og isolere eller ikke isolere N-(4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetyl-1-cykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-yl)-1-((fenylsulfanylmetyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamidet.

[0121] Enda en annen utførelse vedrører N-(4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetyl-1-cykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-yl)-1-((fenylsulfanylmetyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, fremstilt slik som det ble beskrevet i forrige utførelse.

[0122] Enda en annen utførelse av foreliggende oppfinnelse vedrører en fremgangsmåte for å fremstille N-(4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetyl-1-cykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-yl)-1-((fenylsulfanylmetyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid, omfattende å:

(a) omsette 4,4-dimetylcykloheksanon, etylformiat og kalium-tert-butoksid ved fra ca. -10°C til omtrent 0°C for å gi (2E)-2-(hydroksymetylen)-4,4-dimetylcykloheksanon, og isolere eller ikke isolere (2E)-2-(hydroksymetylen)-4,4-dimetylcykloheksanonet;

(b) omsette (2E)-2-(hydroksymetylen)-4,4-dimetylcykloheksanonet, trietylamin og trimetylklorosilan, tert-butylklordimetylsilan eller triisopropylklorosilan ved fra ca. -10°C til omtrent 0°C for å gi (2E)-4,4-dimetyl-2-(((triisopropylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanon, (2E)-4,4-dimetyl-2-(((trimetylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanon eller (2E)-2-(((tert-butyl(dimetyl)silyl)oksy)metylen)-4,4-dimetylcykloheksanon, og isolere eller ikke isolere (2E)-4,4-dimetyl-2-(((triisopropylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanonet, (2E)-4,4-dimetyl-2-(((trimetylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanonet eller (2E)-2-(((tert-butyl(dimetyl)silyl)oksy)metylen)-4,4-dimetylcykloheksanonet;

(c) omsette (2E)-4,4-dimetyl-2-(((triisopropylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanonet, (2E)-4,4-dimetyl-2-(((trimetylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanonet eller (2E)-2-(((tert-butyl(dimetyl)silyl)oksy)metylen)-4,4-dimetylcykloheksanonet og 4-klorfenylmagnesiumbromid ved fra ca. -10°C til omtrent 5°C for å gi ((2E)-1-(4-klorfenyl)-4,4-dimetyl-2-(((triisopropylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanol, (2E)-1-(4-klorfenyl)-4,4-dimetyl-2-(((tri-metylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanol eller (2E)-2-(((tert-butyl(dimetyl)silyl)oksy)metylen)-1-(4-klorfenyl)-4,4-dimetylcykloheksanol; og isolere eller ikke isolere ((2E)-1-(4-klorfenyl)-4,4-dimetyl-2-(((triisopropylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanol, (2E)-1-(4-klorfenyl)-4,4-dimetyl-2-(((trimetylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanol eller (2E)-2-(((tert-butyl-

(dimetyl)silyl)oksy)metylen)-1-(4-klorfenyl)-4,4-dimetylcykloheksanol, og

(d) omsette (2E)-1-(4-klorfenyl)-4,4-dimetyl-2-(((triisopropylsilyl)oksy)metylen)-cykloheksanol, (2E)-1-(4-klorfenyl)-4,4-dimetyl-2-(((trimetylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanol eller (2E)-2-(((tert-butyl(dimetyl)silyl)oksy)metylen)-1-(4-klorfenyl)-4,4-dimetylcykloheksanol og saltsyre ved fra omtrent 5°C til omtrent 20°C for å gi 2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-karbaldehyd, og isolere eller ikke isolere 2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-karbaldehydet;

(e) omsette 2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-karbaldehyd, etyl-4-piperazin-1-ylbenzoat og natriumtriacetoksyborhydrid ved fra omtrent 15°C til omtrent 30°C, og isolere eller ikke isolere etyl-4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoatet;

(f) omsette etyl-4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat og vandig natriumhydroksid ved fra omtrent 55°C til omtrent 75°C, og isolere eller ikke isolere 4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzosyren; og

(g) omsette 4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-benzosyre, 4-(((1R)-3-morfolin-4-yl-1-((fenyltio)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)-benzensulfonamid, 1-etyl-3-(3-(dimetylamino)propyl)karbodiimidhydroklorid, og 4-dimetylaminopyridin ved fra omtrent 25°C til omtrent 35°C, og isolere eller ikke isolere N-(4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetyl-1-cykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-yl)-1-((fenylsulfanyl)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamidet.

[0123] Enda en annen utførelse vedrører N-(4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetyl-1-cykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-yl)-1-((fenylsulfanyl)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, fremstilt slik som det ble beskrevet i forrige utførelse.

[0124] Én utførelse av foreliggende oppfinnelse vedrører derfor en fremgangsmåte for å fremstille 2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-karbaldehyd, omfattende å:

(h) omsette 4,4-dimetylcykloheksanon, dietoksykarbeniumfluorborat og en femte base for å gi 2-(dietoksymetyl)-4,4-dimetylcykloheksanon, og isolere eller ikke isolere 2-(dietoksymetyl)-4,4-dimetylcykloheksanonet;

(i) omsette 2-(dietoksymetyl)-4,4-dimetylcykloheksanon og 4-klorfenylmagnesiumbromid for å gi 1-(4-klorfenyl)-2-(dietoksymetyl)-4,4-dimetylcykloheksanol, og isolere eller ikke isolere 1-(4-klorfenyl)-2-(dietoksymetyl)-4,4-dimetylcykloheksanolen; og

(j) omsette 1-(4-klorfenyl)-2-(dietoksymetyl)-4,4-dimetylcykloheksanol og en andre syre for å gi 2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-karbaldehyd, og isolere eller ikke isolere 2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-karbaldehydet.

[0125] En annen utførelse vedrører 2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-karbaldehyd, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, fremstilt slik som det ble beskrevet i forrige utførelse.

[0126] En annen utførelse vedrører 2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-karbaldehyd, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for bruk ved fremstilling av N-(4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetyl-1-cykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-yl)-1-((fenylsulfanyl)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

[0127] En annen utførelse vedrører 2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-karbaldehyd, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for bruk ved fremstilling av forbindelser så som de som beskrives i for eksempel U.S.-patentpublikasjon US2005/0159427A1, '799-patentet og de provisoriske U.S.-patentsøknadene 61/145611, 61/120275, 61/181180 og 61/181203.

[0128] Eksempler på femte basersom er nyttige for utøvelse av foreliggende oppfinnelse, omfatter N,N-diisopropyletylamin, 1,8-diazabi-cyklo(5.4.0)undec-7-en og lignende.

[0129] Eksempler på andre syrer som er nyttige for utøvelse av foreliggende oppfinnelse,

omfatter vandig saltsyre, svovelsyre og lignende.

[0130] Trinn (h) utføres typisk i fra omtrent 1 til omtrent 3 timer i et løsemiddel så som diklormetan og lignende.

[0131] Trinn (i) utføres typisk i fra omtrent 1 til omtrent 3 timer i et løsemiddel så som tetrahydrofuran, dietyleter, blandinger derav og lignende.

[0132] Trinn (j) utføres typisk i fra omtrent 15 til omtrent 20 timer i et løsemiddel så som tetrahydrofuran, dietyleter, blandinger derav og lignende.

[0133] Enda en annen utførelse av foreliggende oppfinnelse vedrører derfor en fremgangsmåte for å fremstille 2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-karbaldehyd, omfattende å:

(h) omsette 4,4-dimetylcykloheksanon, dietoksykarbeniumfluorborat og N,N-diisopropyletylamin for å gi 2-(dietoksymetyl)-4,4-dimetylcykloheksanon, og isolere eller ikke isolere 2-(dietoksymetyl)-4,4-dimetylcykloheksanon;

(i) omsette 2-(dietoksymetyl)-4,4-dimetylcykloheksanon og 4-klorfenylmagnesiumbromid for å gi 1-(4-klorfenyl)-2-(dietoksymetyl)-4,4-dimetylcykloheksanol, og isolere eller ikke isolere 1-(4-klorfenyl)-2-(dietoksymetyl)-4,4-dimetylcykloheksanolen; og

(j) omsette 1-(4-klorfenyl)-2-(dietoksymetyl)-4,4-dimetylcykloheksanol og vandig saltsyre for å gi 2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-karbaldehyd, og isolere eller ikke isolere 2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-karbaldehyd.

[0134] En annen utførelse vedrører 2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-karbaldehyd, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, fremstilt slik som det ble beskrevet i forrige utførelse.

[0135] Enda en annen utførelse av foreliggende oppfinnelse vedrører derfor en fremgangsmåte for å fremstille 2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-karbaldehyd, omfattende å:

(h) omsette 4,4-dimetylcykloheksanon, dietoksykarbeniumfluorborat og N,N-diisopropyletylamin ved fra ca. -60°C til -90°C for å gi 2-(dietoksymetyl)-4,4-dimetylcykloheksanon, og isolere eller ikke isolere 2-(dietoksymetyl)-4,4-dimetylcykloheksanonet;

(i) omsette 2-(dietoksymetyl)-4,4-dimetylcykloheksanon og 4-klorfenylmagnesiumbromid ved fra ca. -60°C til -10°C for å gi 1-(4-klorfenyl)-2-(dietoksymetyl)-4,4-dimetylcykloheksanol, og isolere eller ikke isolere 1-(4-klorfenyl)-2-(dietoksymetyl)-4,4-dimetylcykloheksanolen; og

(j) omsette 1-(4-klorfenyl)-2-(dietoksymetyl)-4,4-dimetylcykloheksanol og vandig saltsyre ved fra omtrent 50°C til 80°C for å gi 2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-karbaldehyd, og isolere eller ikke isolere 2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-karbaldehydet.

[0136] En annen utførelse vedrører 2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-karbaldehyd, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, fremstilt slik som det ble beskrevet i forrige utførelse.

[0137] Enda en annen utførelse av foreliggende oppfinnelse vedrører en fremgangsmåte for å fremstille N-(4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetyl-1-cykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-yl)-1-((fenylsulfanyl)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzen-sulfonamid, omfattende å:

(h) omsette 4,4-dimetylcykloheksanon, dietoksykarbeniumfluorborat og en femte base for å gi 2-(dietoksymetyl)-4,4-dimetylcykloheksanon, og isolere eller ikke isolere 2-(dietoksymetyl)-4,4-dimetylcykloheksanonet;

(i) omsette 2-(dietoksymetyl)-4,4-dimetylcykloheksanon og 4-klorfenylmagnesiumbromid for å gi 1-(4-klorfenyl)-2-(dietoksymetyl)-4,4-dimetylcykloheksanol, og isolere eller ikke isolere 1-(4-klorfenyl)-2-(dietoksymetyl)-4,4-dimetylcykloheksanolen;

(j) omsette 1-(4-klorfenyl)-2-(dietoksymetyl)-4,4-dimetylcykloheksanol og en andre syre for å gi 2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-karbaldehyd, og isolere eller ikke isolere 2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-karbaldehydet;

(c) omsette 2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-karbaldehyd, etyl-4-piperazin-1-

ylbenzoat og et første reduksjonsmiddel, og isolere eller ikke isolere etyl-4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)-metyl)-piperazin-1-yl)-benzoatet;

(f) omsette etyl-4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat og en vandig tredje base, og isolere eller ikke isolere 4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)-metyl)-piperazin-1-yl)-benzosyren; og

(g) omsette 4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-benzosyre, 4-(((1R)-3-morfolin-4-yl-1-((fenyltio)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)-benzensulfonamid, et første koblingsmiddel og valgfritt et første tilleggskoblingsmiddel, og isolere eller ikke isolere N-(4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetyl-1-cykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-yl)-1-((fenylsulfanyl)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamidet.

[0138] Enda en annen utførelse vedrører N-(4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetyl-1-cykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-yl)-1-((fenylsulfanyl)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, fremstilt slik som det ble beskrevet i forrige utførelse.

[0139] Enda en annen utførelse av foreliggende oppfinnelse vedrører en fremgangsmåte for å fremstille N-(4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetyl-1-cykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-yl)-1-((fenylsulfanyl)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid, omfattende å:

(h) omsette 4,4-dimetylcykloheksanon, dietoksykarbeniumfluorborat og N,N-diisopropyletylamin for å gi 2-(dietoksymetyl)-4,4-dimetylcykloheksanon, og isolere eller ikke isolere 2-(dietoksymetyl)-4,4-dimetylcykloheksanonet;

(i) omsette 2-(dietoksymetyl)-4,4-dimetylcykloheksanon og 4-klorfenylmagnesiumbromid for å gi 1-(4-klorfenyl)-2-(dietoksymetyl)-4,4-dimetylcykloheksanol, og isolere eller ikke isolere 1-(4-klorfenyl)-2-(dietoksymetyl)-4,4-dimetylcykloheksanolen;

(j) omsette 1-(4-klorfenyl)-2-(dietoksymetyl)-4,4-dimetylcykloheksanol og vandig saltsyre for å gi 2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-karbaldehyd, og isolere eller ikke isolere 2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-karbaldehydet;

(e) omsette 2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-karbaldehyd, etyl-4-piperazin-1-ylbenzoat og natriumtriacetoksyborhydrid, og isolere eller ikke isolere etyl-4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)-metyl)-piperazin-1-yl)-benzoatet;

(f) omsette etyl-4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat og vandig natriumhydroksid, og isolere eller ikke isolere 4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzosyren; og

(g) omsette 4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-benzosyre, 4-(((1R)-3-morfolin-4-yl-1-((fenyltio)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)-benzensulfonamid, 1-etyl-3-(3-(dimetylaminopropyl)karbodiimidhydroklorid og 4-dimetylaminopyridin, og isolere eller ikke isolere N-(4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetyl-1-cykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-yl)-1-((fenylsulfanyl)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid.

[0140] Enda en annen utførelse vedrører N-(4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetyl-1-cykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-yl)-1-((fenylsulfanyl)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, fremstilt slik som det ble beskrevet i forrige utførelse.

[0141] Enda en annen utførelse av foreliggende oppfinnelse vedrører en fremgangsmåte for å fremstille N-(4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetyl-1-cykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-yl)-1-((fenylsulfanyl)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzen-

sulfonamid, omfattende å:

(h) omsette 4,4-dimetylcykloheksanon, dietoksykarbeniumfluorborat og N,N-diisopropyletylamin ved fra ca. -60°C til -90°C for å gi 2-(dietoksymetyl)-4,4-dimetylcykloheksanon, og isolere eller ikke isolere 2-(dietoksymetyl)-4,4-dimetylcykloheksanon;

(i) omsette 2-(dietoksymetyl)-4,4-dimetylcykloheksanon og 4-klorfenylmagnesiumbromid ved fra ca. -60°C til -10°C for å gi 1-(4-klorfenyl)-2-(dietoksymetyl)-4,4-dimetylcykloheksanol, og isolere eller ikke isolere 1-(4-klorfenyl)-2-(dietoksymetyl)-4,4-dimetylcykloheksanolen;

(j) omsette 1-(4-klorfenyl)-2-(dietoksymetyl)-4,4-dimetylcykloheksanol og vandig saltsyre ved fra omtrent 50°C til 80°C for å gi 2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-karbaldehyd, og isolere eller ikke isolere 2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-karbaldehydet;

(e) omsette 2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-karbaldehyd, etyl-4-piperazin-1-ylbenzoat og natriumtriacetoksyborhydrid ved fra omtrent 15°C til omtrent 30°C, og isolere eller ikke isolere etyl-4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoatet,

(f) omsette etyl-4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat og vandig natriumhydroksid ved fra omtrent 55°C til omtrent 75°C, og isolere eller ikke isolere 4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzosyren; og

(g) omsette 4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzosyre, 4-(((1R)-3-morfolin-4-yl-1-((fenyltio)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid, 1-etyl-3-(3-(dimetylamino)propyl)karbodiimidhydroklorid og 4-dimetylaminopyridin ved fra omtrent 25°C til omtrent 35°C, og isolere eller ikke isolere N-(4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetyl-1-cykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-yl)-1-((fenylsulfanyl)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamidet.

[0142] Enda en annen utførelse vedrører N-(4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetyl-1-cykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-yl)-1-((fenylsulfanyl)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, fremstilt slik som det ble beskrevet i forrige utførelse.

[0143] Én utførelse av foreliggende oppfinnelse vedrører derfor en fremgangsmåte for å fremstille 2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-karbaldehyd, omfattende å:

(k) omsette 4,4-dimetylcykloheksanon og fosforoksyklorid for å gi 2-klor-5,5-dimetylcykloheks-1-enkarbaldehyd, og isolere eller ikke isolere 2-klor-5,5-dimetylcykloheks-1-enkarbaldehydet; og

(l) omsette 2-klor-5,5-dimetylcykloheks-1-enkarbaldehyd, 4-klorfenylborsyre, en første faseoverføringskatalysator, en femte base og en første palladiumkatalysator for å gi 2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-karbaldehyd, og isolere eller ikke isolere 2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-karbaldehydet.

[0144] En annen utførelse vedrører 2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-karbaldehyd, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, fremstilt slik som det ble beskrevet i forrige utførelse.

[0145] En annen utførelse vedrører 2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-karbaldehyd, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for bruk ved fremstilling av N-(4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetyl-1-cykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-yl)-1-((fenylsulfanyl)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

[0146] En annen utførelse vedrører 2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-karbaldehyd, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for bruk ved fremstilling av forbindelser så som de som beskrives i for eksempel U.S.-patentpublikasjon US2005/0159427A1, '799-patentet og de provisoriske U.S.-patentsøknadene 61/145611, 61/120275, 61/181180 og 61/181203.

[0147] Eksempler på første faseoverføringskatalysatorer som er nyttige for utøvelse av

foreliggende oppfinnelse, omfatter tetrabutylammoniumbromid, tetrapropylammoniumbromid, tributylbenzylammoniumklorid, tetraetylammmoniumbromid, tetraoktylammoniumbromid, tetrabutylammoniumhydrogensulfat, benzyltrimetylammmoniumklorid, benzyltrietylammmoniumklorid, tetrabutylammoniumacetat, tetrabutylammoniumjodid og lignende.

5 [0148] Eksempler på femte basersom er nyttige for utøvelse av foreliggende oppfinnelse, omfatter kaliumkarbonat, kaliumfosfat, kaliumfluorid, kalium-*t*-butoksid og lignende.

[0149] Eksempler på første palladiumkatalysatorer som er nyttige for utøvelse av foreliggende oppfinnelse, omfatter palladium(II)acetat, tris(dibenzylidenacetone)dipalladium(0), tetrakis-(trifenylfosfin)palladium(0), (1,1'-bis(difenylfosfino)ferrocen)diklorpalladium(II) og lignende.

10 [0150] Trinn (k) utføres typisk i fra omtrent 15 til omtrent 20 timer i et løsemiddel så som diklormetan, N,N-dimetylformamid, blandinger derav og lignende.

[0151] Trinn (l) utføres typisk i fra omtrent 5 til omtrent 10 timer i et løsemiddel så som vann, eller blandinger av vann og ett eller flere organiske løsemidler så som toluen, metylenklorid, DMF og lignende.

15 [0152] En annen utførelse av foreliggende oppfinnelse vedrører derfor en fremgangsmåte for å fremstille 2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-karbaldehyd, omfattende å:

(k) omsette 4,4-dimetylcykloheksanon og fosforoksyklorid for å gi 2-klor-5,5-dimetylcykloheks-1-enkarbaldehyd, og isolere eller ikke isolere 2-klor-5,5-dimetylcykloheks-1-enkarbaldehydet; og

20 (l) omsette 2-klor-5,5-dimetylcykloheks-1-enkarbaldehyd, 4-klorfenylborsyre, tetrabutylammoniumbromid, kaliumkarbonat og palladium (II) acetat for å gi 2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-karbaldehyd, og isolere eller ikke isolere 2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-karbaldehydet.

[0153] En annen utførelse vedrører 2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-karbaldehyd, 25 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, fremstilt slik som det ble beskrevet i forrige utførelse.

[0154] En annen utførelse av foreliggende oppfinnelse vedrører derfor en fremgangsmåte for å fremstille 2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-karbaldehyd, omfattende å:

(k) omsette 4,4-dimetylcykloheksanon og fosforoksyklorid ved fra omtrent 20°C til 45°C for å gi 2-klor-5,5-dimetylcykloheks-1-enkarbaldehyd, og isolere eller ikke isolere 2-klor-5,5-dimetylcykloheks-1-enkarbaldehydet; og

30 (l) omsette 2-klor-5,5-dimetylcykloheks-1-enkarbaldehyd, 4-klorfenylborsyre, tetrabutylammoniumbromid, kaliumkarbonat og palladium (II) acetat ved fra omtrent 20°C til 45°C for å gi 2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-karbaldehyd, og isolere eller ikke isolere 2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-karbaldehydet.

35 [0155] En annen utførelse vedrører 2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-karbaldehyd, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, fremstilt slik som det ble beskrevet i forrige utførelse.

[0156] Enda en annen utførelse av foreliggende oppfinnelse vedrører en fremgangsmåte for å fremstille N-(4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetyl-1-cykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-yl)-1-((fenylsulfanyl)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzen-sulfonamid, omfattende å:

40 (k) omsette 4,4-dimetylcykloheksanon og fosforoksyklorid for å gi 2-klor-5,5-dimetylcykloheks-1-enkarbaldehyd, og isolere eller ikke isolere 2-klor-5,5-dimetylcykloheks-1-enkarbaldehydet;

(l) omsette 2-klor-5,5-dimetylcykloheks-1-enkarbaldehyd, 4-klorfenylborsyre, en første faseoverføringskatalysator, en femte base og en første palladiumkatalysator for å gi 2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-karbaldehyd, og isolere eller ikke isolere 2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-karbaldehydet;

(e) omsette 2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-karbaldehyd, etyl-4-piperazin-1-ylbenzoat og et første reduksjonsmiddel, og isolere eller ikke isolere etyl-4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)-metyl)-piperazin-1-yl)-benzoatet;

(f) omsette etyl-4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat og en vandig tredje base, og isolere eller ikke isolere 4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)-metyl)-piperazin-1-yl)-benzoesyre; og

(g) omsette 4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-benzoesyre, 4-(((1R)-3-morfolin-4-yl-1-((fenyltio)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)-benzensulfonamid, et første koblingsmiddel og valgfritt et første tilleggskoblingsmiddel, og isolere eller ikke isolere N-(4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetyl-1-cykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-yl)-1-((fenylsulfanyl)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamidet.

[0157] Enda en annen utførelse vedrører N-(4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetyl-1-cykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-yl)-1-((fenylsulfanyl)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, fremstilt slik som det ble beskrevet i forrige utførelse.

[0158] Enda en annen utførelse av foreliggende oppfinnelse vedrører en fremgangsmåte for å fremstille N-(4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetyl-1-cykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-yl)-1-((fenylsulfanyl)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid, omfattende å:

(k) omsette 4,4-dimetylcykloheksanon og fosforoksyklorid for å gi 2-klor-5,5-dimetylcykloheks-1-enkarbaldehyd, og isolere eller ikke isolere 2-klor-5,5-dimetylcykloheks-1-enkarbaldehydet;

(l) omsette 2-klor-5,5-dimetylcykloheks-1-enkarbaldehyd, 4-klorfenylborsyre, tetrabutylammoniumbromid, kaliumkarbonat og palladium (II) acetat for å gi 2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-karbaldehyd, og isolere eller ikke isolere 2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-karbaldehydet;

(e) omsette 2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-karbaldehyd, etyl-4-piperazin-1-ylbenzoat og natriumtriacetatsyborhydrid, og isolere eller ikke isolere etyl-4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)-metyl)-piperazin-1-yl)-benzoatet;

(f) omsette etyl-4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat og vandig natriumhydroksid, og isolere eller ikke isolere 4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoesyre; og

(g) omsette 4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-benzoesyre, 4-(((1R)-3-morfolin-4-yl-1-((fenyltio)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)-benzensulfonamid, 1-etyl-3-(3-(dimetylamino)propyl)karbodiimidhydroklorid og 4-dimetylaminopyridin, og isolere eller ikke isolere N-(4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetyl-1-cykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-yl)-1-((fenylsulfanyl)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamidet.

[0159] Enda en annen utførelse vedrører N-(4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetyl-1-cykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-yl)-1-((fenylsulfanyl)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, fremstilt slik som det ble beskrevet i forrige utførelse.

[0160] Enda en annen utførelse av foreliggende oppfinnelse vedrører en fremgangsmåte for å fremstille N-(4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetyl-1-cykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-yl)-1-((fenylsulfanyl)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid, omfattende å:

(k) omsette 4,4-dimetylcykloheksanon og fosforoksyklorid ved fra omtrent 20°C til 45°C for å gi 2-klor-5,5-dimetylcykloheks-1-enkarbaldehyd, og isolere eller ikke isolere 2-klor-5,5-dimetylcykloheks-1-enkarbaldehydet;

(l) omsette 2-klor-5,5-dimetylcykloheks-1-enkarbaldehyd, 4-klorfenylborsyre, tetrabutylammoniumbromid, kaliumkarbonat og palladium (II) acetat ved fra omtrent 20°C til 45°C for å gi 2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-karbaldehyd, og isolere eller ikke isolere 2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-karbaldehydet;

(e) omsette 2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-karbaldehyd, etyl-4-piperazin-1-ylbenzoat og natriumtriacetoksyborhydrid ved fra omtrent 15°C til omtrent 30°C, og isolere eller ikke isolere etyl-4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoatet;

(f) omsette etyl-4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat og vandig natriumhydroksid ved fra omtrent 55°C til omtrent 75°C, og isolere eller ikke isolere 4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzosyren; og

(g) omsette 4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzosyre, 4-(((1R)-3-morfolin-4-yl-1-((fenyltio)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid, 1-etyl-3-(3-(dimetylamino)propyl)karbodiimidhydroklorid og 4-dimetylaminopyridin ved fra omtrent 25°C til omtrent 35°C, og isolere eller ikke isolere N-(4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetyl-1-cykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-yl)-1-((fenylsulfanyl)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamidet.

[0161] Enda en annen utførelse vedrører N-(4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetyl-1-cykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-yl)-1-((fenylsulfanyl)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, fremstilt slik som det ble beskrevet i forrige utførelse.

[0162] Én utførelse av foreliggende oppfinnelse vedrører derfor en fremgangsmåte for å fremstille 4-(((1R)-3-morfolin-4-yl-1-((fenyltio)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid, omfattende å:

(m) omsette 2-fluorbenzensulfonylklorid og en første fluoridkilde for å gi 2-fluorbenzensulfonylfluorid, og isolere eller ikke isolere 2-fluorbenzensulfonylfluoridet;

(n) omsette 2-fluorbenzensulfonylfluoridet, Ruppert's reagensmiddel (CH_3SiCF_3), og en andre fluoridkilde for å gi 1-fluor-2-((trifluormetyl)sulfonyl)benzen, og isolere eller ikke isolere 1-fluor-2-((trifluormetyl)sulfonyl)benzenet;

(o) omsette 1-fluor-2-((trifluormetyl)sulfonyl)benzen, og klorsulfonsyre for å gi 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonylklorid, og isolere eller ikke isolere 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonylkloridet;

(p) omsette 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonylklorid og en første kilde for NH_3 for å gi 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid, og isolere eller ikke isolere 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamidet; og

(q) omsette 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid, (1R)-3-morfolin-4-yl-1-((fenyltio)metyl)propylamin og en sjetten base for å gi 4-(((1R)-3-morfolin-4-yl-1-((fenyltio)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid, og isolere eller ikke isolere 4-(((1R)-3-morfolin-4-yl-1-((fenyltio)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamidet.

[0163] En annen utførelse vedrører 4-(((1R)-3-morfolin-4-yl-1-((fenyltio)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, fremstilt slik som det ble beskrevet i forrige utførelse.

[0164] En annen utførelse vedrører 4-(((1R)-3-morfolin-4-yl-1-((fenyltio)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for bruk ved fremstilling av N-(4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetyl-1-cykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-

benzoyl)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-yl)-1-((fenylsulfanyl)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)-benzensulfonamid eller et salt derav.

[0165] En annen utførelse vedrører 4-(((1R)-3-morfolin-4-yl-1-((fenyltio)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for bruk ved fremstilling av forbindelser så som de som beskrives i for eksempel U.S.-patentpublikasjon US2005/0159427A1, '799-patentet og de provisoriske U.S.-patentsøknadene 61/145611, 61/120275, 61/181180 og 61/181203.

[0166] Eksempler på første fluoridkilder som er nyttige for utførelse av foreliggende oppfinnelse, omfatter tetra-*n*-butylammoniumfluorid og kaliumfluorid og blandinger derav.

[0167] Eksempler på andre fluoridkilder som er nyttige for utførelse av foreliggende oppfinnelse, omfatter tris(dimetylamino)sulfoniumdifluortrimetylsilikat, tetra-*n*-butylammoniumfluorid, cesiumfluorid, tetrabutylammoniumtrifenyldifluorsilikat og tetrabutylammoniumtrifenyldifluorsilikat.

[0168] Eksempler på første NH₃-kilder som er nyttige for utførelse av foreliggende oppfinnelse, omfatter vandig ammoniumhydroksid, ammonia i metanol, ammoniumkarbammat, ammonia i isopropylalkohol og heksametyldisilazan.

[0169] Eksempler på sjette baser som er nyttige for utførelse av foreliggende oppfinnelse, omfatter trietylamin og lignende.

[0170] Trinn (m) utføres typisk i fra omtrent 30 minutter til omtrent 2 timer i et løsemiddel så som tetrahydrofuran, acetonitril, vann, blandinger derav og lignende.

[0171] Trinn (n) utføres typisk i fra omtrent 30 minutter til omtrent 2 timer i et løsemiddel så som diklormetan, tetrahydrofuran, toluen, dimetoksyetan, *N*-metyl-2-pyrrolidon, blandinger derav og lignende.

[0172] Trinn (o) utføres typisk i fra omtrent 15 til omtrent 25 timer.

[0173] Trinn (p) utføres typisk i fra omtrent 30 minutter til omtrent 24 timer i et løsemiddel så som acetonitril, tetrahydrofuran, etylacetat, isopropylalkohol, isopropylacetat, dimetoksyetan, diklormetan, toluen, blandinger derav og lignende.

[0174] Trinn (q) utføres typisk i fra omtrent 12 til omtrent 24 timer i et løsemiddel så som etylacetat, tetrahydrofuran, 2-metyltetrahydrofuran, blandinger derav og lignende.

[0175] En annen utførelse av foreliggende oppfinnelse vedrører en fremgangsmåte for å fremstille 4-(((1R)-3-morfolin-4-yl-1-((fenyltio)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid, omfattende å:

(m) omsette 2-fluorbenzensulfonylchlorid og tetra-*n*-butylammoniumfluorid for å gi 2-fluorbenzensulfonylfluorid, og isolere eller ikke isolere 2-fluorbenzensulfonylfluoridet;

(n) omsette 2-fluorbenzensulfonylfluoridet, Ruppert's reagensmiddel (CH₃SiCF₃) og tris-(dimetylamino)sulfoniumdifluortrimetylsilikat for å gi 1-fluor-2-((trifluormetyl)sulfonyl)benzen, og isolere eller ikke isolere 1-fluor-2-((trifluormetyl)sulfonyl)benzenet;

(o) omsette 1-fluor-2-((trifluormetyl)sulfonyl)benzen og klorsulfonsyre for å gi 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonylchlorid, og isolere eller ikke isolere 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonylchloridet;

(p) omsette 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonylchlorid og vandig ammoniumhydroksid for å gi 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid, og isolere eller ikke isolere 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamidet; og

(q) omsette 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid, (1R)-3-morfolin-4-yl-1-((fenyltio)metyl)propylamin og trietylamin for å gi 4-(((1R)-3-morfolin-4-yl-1-((fenyltio)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid, og isolere eller ikke isolere 4-(((1R)-3-morfolin-4-yl-1-((fenyltio)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamidet.

[0176] En annen utførelse vedrører 4-(((1R)-3-morfolin-4-yl-1-((fenyltio)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, fremstilt slik som det ble beskrevet i forrige utførelse.

[0177] En annen utførelse av foreliggende oppfinnelse vedrører en fremgangsmåte for å fremstille 4-(((1R)-3-morfolin-4-yl-1-((fenyltio)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzen-

sulfonamid, omfattende å:

(m) omsette 2-fluorbenzensulfonylchlorid og tetra-*n*-butylammoniumfluorid ved fra ca. -10°C til omtrent 10°C for å gi 2-fluorbenzensulfonylfluorid, og isolere eller ikke isolere 2-fluorbenzensulfonylfluoridet;

(n) omsette 2-fluorbenzensulfonylfluoridet, Ruppert's reagensmiddel (CH₃SiCF₃) og tris(dimetylamino)sulfoniumdifluorotrimetylsilikat ved omtrent romtemperatur for å gi 1-fluor-2-((trifluormetyl)sulfonyl)benzen, og isolere eller ikke isolere 1-fluor-2-((trifluormetyl)sulfonyl)benzenet;

(o) omsette 1-fluor-2-((trifluormetyl)sulfonyl)benzen, og klorsulfonsyre ved fra omtrent 110°C til omtrent 130°C for å gi 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonylchlorid, og isolere eller ikke isolere 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonylchloridet;

(p) omsette 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonylchlorid og vandig ammoniumhydroksid ved fra ca. -5°C til omtrent -60°C for å gi 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid, og isolere eller ikke isolere 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamidet; og

(q) omsette 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid, (1R)-3-morfolin-4-yl-1-((fenyltio)metyl)propylamin og trietylamin ved fra omtrent 40°C til omtrent 50°C for å gi 4-(((1R)-3-morfolin-4-yl-1-((fenyltio)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid, og isolere eller ikke isolere 4-(((1R)-3-morfolin-4-yl-1-((fenyltio)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamidet.

[0178] En annen utførelse vedrører 4-(((1R)-3-morfolin-4-yl-1-((fenyltio)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, fremstilt slik som det ble beskrevet i forrige utførelse.

[0179] Enda en annen utførelse av foreliggende oppfinnelse vedrører en fremgangsmåte for å fremstille N-(4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetyl-1-cykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-yl)-1-((fenylsulfanyl)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzen-

sulfonamid, omfattende å:

(m) omsette 2-fluorbenzensulfonylchlorid og en første fluoridkilde for å gi 2-fluorbenzensulfonylfluorid, og isolere eller ikke isolere 2-fluorbenzensulfonylfluoridet;

(n) omsette 2-fluorbenzensulfonylfluoridet, Ruppert's reagensmiddel (CH₃SiCF₃) og en andre fluoridkilde for å gi 1-fluor-2-((trifluormetyl)sulfonyl)benzen, og isolere eller ikke isolere 1-fluor-2-((trifluormetyl)sulfonyl)benzenet;

(o) omsette 1-fluor-2-((trifluormetyl)sulfonyl)benzen og klorsulfonsyre for å gi 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonylchlorid, og isolere eller ikke isolere 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonylchloridet;

(p) omsette 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonylchlorid og en første kilde for NH₃ for å gi 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid, og isolere eller ikke isolere 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamidet;

(q) omsette 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid, (1R)-3-morfolin-4-yl-1-((fenyltio)metyl)propylamin og en sjette base for å gi 4-(((1R)-3-morfolin-4-yl-1-((fenyltio)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid, og isolere eller ikke isolere 4-(((1R)-3-morfolin-4-yl-1-((fenyltio)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamidet; og

(g) omsette 4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-benzosyre, 4-(((1R)-3-morfolin-4-yl-1-((fenyltio)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)-

benzensulfonamid, et første koblingsmiddel og valgfritt et første tilleggskoblingsmiddel, og isolere eller ikke isolere N-(4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetyl-1-cykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-yl)-1-((fenylsulfanyl)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamidet.

5 [0180] Enda en annen utførelse vedrører N-(4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetyl-1-cykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-yl)-1-((fenylsulfanyl)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, fremstilt slik som det ble beskrevet i forrige utførelse.

[0181] Enda en annen utførelse av foreliggende oppfinnelse vedrører en fremgangsmåte for å fremstille N-(4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetyl-1-cykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-yl)-1-((fenylsulfanyl)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzen-

sulfonamid, omfattende å:

(m) omsette 2-fluorbenzensulfonylchlorid og tetra-*n*-butylammoniumfluorid for å gi 2-fluorbenzensulfonylfluorid, og isolere eller ikke isolere 2-fluorbenzensulfonylfluoridet;

15 (n) omsette 2-fluorbenzensulfonylfluoridet, Ruppert's reagensmiddel (CH₃SiCF₃) og tris(dimetylamino)sulfoniumdifluortrimetylsilikat for å gi 1-fluor-2-((trifluormetyl)sulfonyl)benzen, og isolere eller ikke isolere 1-fluor-2-((trifluormetyl)sulfonyl)benzenet;

(o) omsette 1-fluor-2-((trifluormetyl)sulfonyl)benzen og klorsulfonsyre for å gi 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonylchlorid, og isolere eller ikke isolere 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonylchloridet;

(p) omsette 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonylchlorid og vandig ammoniumhydroksid for å gi 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid, og isolere eller ikke isolere 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamidet;

25 (q) omsette 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid, (1R)-3-morfolin-4-yl-1-((fenyltio)metyl)propylamin og trietylamin for å gi 4-(((1R)-3-morfolin-4-yl-1-((fenyltio)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid, og isolere eller ikke isolere 4-(((1R)-3-morfolin-4-yl-1-((fenyltio)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamidet; og

(g) omsette 4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzosyre, 4-(((1R)-3-morfolin-4-yl-1-((fenyltio)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid, 1-etyl-3-(3-(dimetylaminopropyl)karbodiimidhydroklorid og 4-dimetylaminopyridin, og isolere eller ikke isolere N-(4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetyl-1-cykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-yl)-1-((fenylsulfanyl)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamidet.

35 [0182] Enda en annen utførelse vedrører N-(4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetyl-1-cykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-yl)-1-((fenylsulfanyl)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, fremstilt slik som det ble beskrevet i forrige utførelse.

[0183] Enda en annen utførelse av foreliggende oppfinnelse vedrører en fremgangsmåte for å fremstille N-(4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetyl-1-cykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-yl)-1-((fenylsulfanyl)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzen-

sulfonamid, omfattende å:

(m) omsette 2-fluorbenzensulfonylchlorid og tetra-*n*-butylammoniumfluorid ved fra omtrent 0°C til omtrent 10°C for å gi 2-fluorbenzensulfonylfluorid, og isolere eller ikke isolere 2-fluorbenzensulfonylfluoridet;

45 (n) omsette 2-fluorbenzensulfonylfluoridet, Ruppert's reagensmiddel (CH₃SiCF₃) og tris(dimetylamino)sulfoniumdifluortrimetylsilikat ved fra omtrent romtemperatur for å gi 1-fluor-2-((trifluormetyl)sulfonyl)benzen, og isolere eller ikke isolere 1-fluor-2-((trifluormetyl)sulfonyl)benzenet;

(o) omsette 1-fluor-2-((trifluormetyl)sulfonyl)benzen og klorsulfonsyre ved fra omtrent 110°C til omtrent 130°C for å gi 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonylchlorid, og isolere eller ikke isolere 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonylchloridet;

(p) omsette 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonylchlorid og vandig ammoniumhydroksid ved fra ca. -5°C til omtrent -60°C for å gi 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid, og isolere eller ikke isolere 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamidet; og

(q) omsette 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid, (1R)-3-morfolin-4-yl-1-((fenyltio)metyl)propylamin og trietylamin ved fra omtrent 40°C til omtrent 50°C for å gi 4-(((1R)-3-morfolin-4-yl-1-((fenyltio)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid, og isolere eller ikke isolere 4-(((1R)-3-morfolin-4-yl-1-((fenyltio)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamidet; og

(g) omsette 4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzosyre, 4-(((1R)-3-morfolin-4-yl-1-((fenyltio)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid, 1-etyl-3-(3-(dimetyl)amino)propylkarbodiimidhydroklorid og 4-dimetylaminopyridin ved fra omtrent 25°C til omtrent 35°C, og isolere eller ikke isolere N-(4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetyl-1-cykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-yl)-1-((fenylsulfanyl)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamidet.

[0184] Enda en annen utførelse vedrører N-(4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetyl-1-cykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-yl)-1-((fenylsulfanyl)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, fremstilt slik som det ble beskrevet i forrige utførelse.

[0185] Én utførelse av foreliggende oppfinnelse vedrører derfor en fremgangsmåte for å fremstille 4-(((1R)-3-morfolin-4-yl-1-((fenyltio)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid, omfattende å:

(r) omsette et første metalltrifluormetansulfonat, et første arylfluorid og en første katalysator for å gi 1-fluor-2-((trifluormetyl)sulfonyl)benzen, og isolere eller ikke isolere 1-fluor-2-((trifluormetyl)sulfonyl)benzenet;

(o) omsette 1-fluor-2-((trifluormetyl)sulfonyl)benzen og klorsulfonsyre for å gi 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonylchlorid, og isolere eller ikke isolere 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonylchloridet;

(p) omsette 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonylchlorid og en første kilde for NH₃ for å gi 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid, og isolere eller ikke isolere 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamidet; og

(q) omsette 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid, (1R)-3-morfolin-4-yl-1-((fenyltio)metyl)propylamin og en sjette base for å gi 4-(((1R)-3-morfolin-4-yl-1-((fenyltio)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid, og isolere eller ikke isolere 4-(((1R)-3-morfolin-4-yl-1-((fenyltio)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamidet.

[0186] En annen utførelse vedrører 4-(((1R)-3-morfolin-4-yl-1-((fenyltio)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, fremstilt slik som det ble beskrevet i forrige utførelse.

[0187] En annen utførelse vedrører 4-(((1R)-3-morfolin-4-yl-1-((fenyltio)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid for bruk ved fremstilling av N-(4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetyl-1-cykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-yl)-1-((fenylsulfanyl)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

[0188] En annen utførelse vedrører 4-(((1R)-3-morfolin-4-yl-1-((fenyltio)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for bruk ved

fremstilling av forbindelser så som de som beskrives i for eksempel U.S.-patentpublikasjon US2005/0159427A1, '799-patentet og de provisoriske U.S.-patentsøknadene 61/145611, 61/120275, 61/181180 og 61/181203.

[0189] Eksempler på første katalysatorer som er nyttige for utøvelse av foreliggende oppfinnelse, omfatter CuI, Cu₂O, CuCl, kobber(I)trifluormetansulfonatbenzenkompleks, kobber triflat, CuSCN, kobberacetat og palladium(II)acetat alene eller i kombinasjon med ligander så som tetrametyletyldiamin, 4,4'-ditertbutyl-2,2'-dipyridyl, 1,10-fenantrolin, 2,9-dimetyl-1,10-fenantrolin, 3,4,7,8-tetrametyl-1,10-fenantrolin, 4,7-difenyl-1,10-fenantroliner, 2-acetylcykloheksanon, N,N-dietylsalicylamid, trifenyl osfin, tri-*tert*-butylfosfin, 2,2'-bis(difenylfosfino)-1,1'-binaftyl, 1,1'-bis(difenylfosfino)ferrocen, 2-(di-*t*-butylfosfino)bifenyl, trifenylfosfitt, trifenylfosfinoksid, dimetylmetylfosfonat, 1,3-bis(2,4,6-trimetylfenyl)-1,3-dihydro-2H-imidazol-2-yliden, 1,3-bis(2,6-diisopropylfenyl)imidazol-2-yliden, 1,3-bis(1-adamantyl)imidazol-2-yliden, 1,3-di-*tert*-butylimidazol-2-yliden og lignende.

[0190] Eksempler på første metallmetalltrifluormetansulfonater som er nyttige for utøvelse av foreliggende oppfinnelse, omfatter kaliummetalltrifluormetansulfonat, litiummetalltrifluormetansulfonat, rubidiummetalltrifluormetansulfonat, cesiumtrifluormetansulfonat og lignende.

[0191] Eksempler på første arylfluoridkilder som er nyttige for utøvelse av foreliggende oppfinnelse, omfatter mesityl-2-fluorfenyljodniumtriflat, bis-(2-fluorfenyl)jodniumalkylsulfonater, bis-(2-fluorfenyl)jodniumary-sulfonater, bis-(2-fluorfenyl)jodniumcykloalkyl-sulfonater, bis-(2-fluorfenyl)jodniumheterocyklussulfonater, bis-(2-fluorfenyl)jodniumtetrafluorborater, bis-(2-fluorfenyl)jodniumheksafluorfosfater og lignende.

[0192] Trinn (r) utføres typisk i fra omtrent 10 timer til omtrent 20 timer i et løsemiddel så som N,N-dimetylformamid, dimetylsulfoksid, dimetylacetamid, 1,4-dioksan, 1,2-dimetoksyetan, tetrahydrofuran, 1-metyl-2-pyrrolidinon, diglym, metyl-*tert*-butyleter, metylendiklorid, klorform, karbontetraklorid, aceton, etylacetat, isopropylacetat, acetonitril, benzonitril, toluen, benzen, mesitylen, xylener, anisol, klorbenzener, fluorbenzener, heksaner, heptaner, pentaner, metanol, etanol, propanol, butanol, *tert*-butanol, heksanol, oktanol, pyridiner, tri-butylaminer, blandinger derav og lignende.

[0193] En annen utførelse av foreliggende oppfinnelse vedrører en fremgangsmåte for å fremstille 4-(((1R)-3-morfolin-4-yl-1-((fenyltio)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid, omfattende å:

(r) omsette natriummetalltrifluormetansulfonat, bis-(2-fluorfenyl)jodniumtetrafluorborat og kobber(I)oksid for å gi 1-fluor-2-((trifluormetyl)sulfonyl)benzen, og isolere eller ikke isolere 1-fluor-2-((trifluormetyl)sulfonyl)benzenet;

(o) omsette 1-fluor-2-((trifluormetyl)sulfonyl)benzen og klorsulfonsyre for å gi 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonylchlorid, og isolere eller ikke isolere 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonylchloridet;

(p) omsette 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonylchlorid og vandig ammoniumhydroksid for å gi 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid, og isolere eller ikke isolere 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid; og

(q) omsette 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid, (1R)-3-morfolin-4-yl-1-((fenyltio)metyl)propylamin og trietylamin for å gi 4-(((1R)-3-morfolin-4-yl-1-((fenyltio)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid, og isolere eller ikke isolere 4-(((1R)-3-morfolin-4-yl-1-((fenyltio)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid.

[0194] En annen utførelse vedrører 4-(((1R)-3-morfolin-4-yl-1-((fenyltio)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, fremstilt slik

som det ble beskrevet i forrige utførelse.

[0195] En annen utførelse av foreliggende oppfinnelse vedrører en fremgangsmåte for å fremstille 4-(((1R)-3-morfolin-4-yl-1-((fenyltio)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzen-sulfonamid, omfattende å:

(r) omsette natriummetalltrifluormetansulfinat, bis-(2-fluorfenyl)jodniumtetrafluorborat og kobber(I)oksid ved fra omtrent 0°C til omtrent 110°C for å gi 1-fluor-2-((trifluormetyl)sulfonyl)benzen, og isolere eller ikke isolere 1-fluor-2-((trifluormetyl)sulfonyl)benzenet;

(o) omsette 1-fluor-2-((trifluormetyl)sulfonyl)benzen og klorsulfonsyre ved fra omtrent 110°C til omtrent 130°C for å gi 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonylchlorid, og isolere eller ikke isolere 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonylchloridet;

(p) omsette 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonylchlorid og vandig ammonium-hydroksid ved fra ca. -5°C til omtrent -60°C for å gi 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid, og isolere eller ikke isolere 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamidet; og

(q) omsette 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid, (1R)-3-morfolin-4-yl-1-((fenyltio)metyl)propylamin og trietylamin ved fra omtrent 40°C til omtrent 50°C for å gi 4-(((1R)-3-morfolin-4-yl-1-((fenyltio)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid, og isolere eller ikke isolere 4-(((1R)-3-morfolin-4-yl-1-((fenyltio)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamidet.

[0196] En annen utførelse vedrører 4-(((1R)-3-morfolin-4-yl-1-((fenyltio)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, fremstilt slik som det ble beskrevet i forrige utførelse.

[0197] Enda en annen utførelse av foreliggende oppfinnelse vedrører en fremgangsmåte for å fremstille N-(4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetyl-1-cykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-yl)-1-((fenylsulfanyl)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzen-sulfonamid, omfattende å:

(r) omsette natriummetalltrifluormetansulfinat, bis-(2-fluorfenyl)jodniumtetrafluorborat og en første katalysator for å gi 1-fluor-2-((trifluormetyl)sulfonyl)benzen, og isolere eller ikke isolere 1-fluor-2-((trifluormetyl)sulfonyl)benzenet;

(o) omsette 1-fluor-2-((trifluormetyl)sulfonyl)benzen og klorsulfonsyre for å gi 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonylchlorid, og isolere eller ikke isolere 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonylchloridet;

(p) omsette 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonylchlorid og en første kilde for NH₃ for å gi 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid, og isolere eller ikke isolere 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamidet;

(q) omsette 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid, (1R)-3-morfolin-4-yl-1-((fenyltio)metyl)propylamin og en sjette base for å gi 4-(((1R)-3-morfolin-4-yl-1-((fenyltio)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid, og isolere eller ikke isolere 4-(((1R)-3-morfolin-4-yl-1-((fenyltio)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamidet; og

(g) omsette 4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-benzoylsyre, 4-(((1R)-3-morfolin-4-yl-1-((fenyltio)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid, et første koblingsmiddel og valgfritt et første tilleggskoblingsmiddel, og isolere eller ikke isolere N-(4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetyl-1-cykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-yl)-1-((fenylsulfanyl)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamidet.

[0198] Enda en annen utførelse vedrører N-(4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetyl-1-cykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-yl)-1-((fenylsulfanyl)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav,

fremstilt slik som det ble beskrevet i forrige utførelse.

[0199] Enda en annen utførelse av foreliggende oppfinnelse vedrører en fremgangsmåte for å fremstille N-(4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetyl-1-cykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-yl)-1-((fenylsulfanyl)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzen-

5 sulfonamid, omfattende å:

(r) omsette natriummetalltrifluormetansulfinat, bis-(2-fluorfenyl)jodniumtetrafluorborat og kobber(I)oksid for å gi 1-fluor-2-((trifluormetyl)sulfonyl)benzen, og isolere eller ikke isolere 1-fluor-2-((trifluormetyl)sulfonyl)benzenet;

10 (o) omsette 1-fluor-2-((trifluormetyl)sulfonyl)benzen og klorsulfonsyre for å gi 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonylchlorid, og isolere eller ikke isolere 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonylchloridet;

(p) omsette 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonylchlorid og vandig ammoniumhydroksid for å gi 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid, og isolere eller ikke isolere 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamidet;

15 (q) omsette 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid, (1R)-3-morfolin-4-yl-1-((fenyltio)metyl)propylamin og trietylamin for å gi 4-(((1R)-3-morfolin-4-yl-1-((fenyltio)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid, og isolere eller ikke isolere 4-(((1R)-3-morfolin-4-yl-1-((fenyltio)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamidet; og

20 (g) omsette 4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-benzoyl, 4-(((1R)-3-morfolin-4-yl-1-((fenyltio)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid, 1-etyl-3-(3-(dimetylaminopropyl)karbodiimidhydroklorid og 4-dimetylaminopyridin, og isolere eller ikke isolere N-(4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetyl-1-cykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-yl)-1-((fenylsulfanyl)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamidet.

25 [0200] Enda en annen utførelse vedrører N-(4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetyl-1-cykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-yl)-1-((fenylsulfanyl)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, fremstilt slik som det ble beskrevet i forrige utførelse.

30 [0201] Enda en annen utførelse av foreliggende oppfinnelse vedrører en fremgangsmåte for å fremstille N-(4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetyl-1-cykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-yl)-1-((fenylsulfanyl)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzen-sulfonamid, omfattende å:

35 (r) omsette natriummetalltrifluormetansulfinat, bis-(2-fluorfenyl)jodniumtetrafluorborat og kobber(I)oksid ved fra omtrent 0°C til omtrent 110°C for å gi 1-fluor-2-((trifluormetyl)sulfonyl)benzen, og isolere eller ikke isolere 1-fluor-2-((trifluormetyl)sulfonyl)benzenet;

(o) omsette 1-fluor-2-((trifluormetyl)sulfonyl)benzen og klorsulfonsyre ved fra omtrent 110°C til omtrent 130°C for å gi 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonylchlorid, og isolere eller ikke isolere 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonylchloridet;

40 (p) omsette 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonylchlorid og vandig ammoniumhydroksid ved fra ca. -5°C til omtrent -60°C for å gi 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid, og isolere eller ikke isolere 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamidet; og

45 (q) omsette 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid, (1R)-3-morfolin-4-yl-1-((fenyltio)metyl)propylamin og trietylamin ved fra omtrent 40°C til omtrent 50°C for å gi 4-(((1R)-3-morfolin-4-yl-1-((fenyltio)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid, og isolere eller ikke isolere 4-(((1R)-3-morfolin-4-yl-1-((fenyltio)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamidet; og

(g) omsette 4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-

benzoesyre, 4-(((1R)-3-morfolin-4-yl)-1-((fenyltio)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)-benzensulfonamid, 1-etyl-3-(3-(dimetyl(amino)propyl)karbodiimidhydroklorid og 4-dimetylaminopyridin ved fra omtrent 25°C til omtrent 35°C, og isolere eller ikke isolere N-(4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetyl-1-cykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-yl)-1-((fenylsulfanyl)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamidet.

[0202] Enda en annen utførelse vedrører N-(4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetyl-1-cykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((R)-3-(morfolin-4-yl)-1-((fenylsulfanyl)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl) benzensulfonamid, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, fremstilt slik som det ble beskrevet i forrige utførelse.

[0203] Enda en annen utførelse av foreliggende oppfinnelse vedrører en fremgangsmåte for å fremstille N-(4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetyl-1-cykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-yl)-1-((fenylsulfanyl)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid, omfattende å:

(a) omsette 4,4-dimetylcykloheksanon, et alkylformiat og en første base for å gi (2E)-2-(hydroksymetylen)-4,4-dimetylcykloheksanon, og isolere eller ikke isolere (2E)-2-(hydroksymetylen)-4,4-dimetylcykloheksanonet;

(b) omsette (2E)-2-(hydroksymetylen)-4,4-dimetylcykloheksanonet, en andre base og et første reagensmiddel som har en silyleter-beskyttelsesgruppe, for å gi et første beskyttet (2E)-2-(hydroksymetylen)-4,4-dimetylcykloheksanon, og isolere eller ikke isolere det første beskyttede (2E)-2-(hydroksymetylen)-4,4-dimetylcykloheksanon;

(c) omsette det første beskyttede (2E)-2-(hydroksymetylen)-4,4-dimetylcykloheksanon og 4-klorfenylmagnesiumbromid for å gi en første beskyttet (2E)-1-(4-klorfenyl)-2-(hydroksymetylen)-4,4-dimetylcykloheksanol; og isolere eller ikke isolere den første beskyttede (2E)-1-(4-klorfenyl)-2-(hydroksymetylen)-4,4-dimetylcykloheksanol; og

(d) omsette den første beskyttede (2E)-1-(4-klorfenyl)-2-(hydroksymetylen)-4,4-dimetylcykloheksanol og en første syre for å gi 2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-karbaldehyd, og isolere eller ikke isolere 2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-karbaldehydet;

(e) omsette 2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-karbaldehyd, etyl-4-piperazin-1-ylbenzoat og et første reduksjonsmiddel, og isolere eller ikke isolere etyl-4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)-metyl)-piperazin-1-yl)-benzoatet;

(f) omsette etyl-4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat og en vandig tredje base, og isolere eller ikke isolere 4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)-metyl)-piperazin-1-yl)-benzoesyren;

(m) omsette 2-fluorbensensulfonylchlorid og en første fluoridkilde for å gi 2-fluorbensensulfonylfluorid, og isolere eller ikke isolere 2-fluorbensensulfonylfluoridet;

(n) omsette 2-fluorbensensulfonylfluoridet, Ruppert's reagensmiddel (CH_3SiCF_3) og en andre fluoridkilde for å gi 1-fluor-2-((trifluormetyl)sulfonyl)benzen, og isolere eller ikke isolere 1-fluor-2-((trifluormetyl)sulfonyl)benzenet;

(o) omsette 1-fluor-2-((trifluormetyl)sulfonyl)benzen og klorsulfonsyre for å gi 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)bensensulfonylchlorid, og isolere eller ikke isolere 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)bensensulfonylchloridet;

(p) omsette 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)bensensulfonylchlorid og en første kilde for NH_3 for å gi 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)bensensulfonamid, og isolere eller ikke isolere 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)bensensulfonamidet;

(q) omsette 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)bensensulfonamid, (1R)-3-morfolin-4-yl-1-((fenyltio)metyl)propylamin og en sjette base for å gi 4-(((1R)-3-morfolin-4-yl-1-((fenyltio)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)bensensulfonamid, og isolere eller ikke isolere 4-(((1R)-3-

morfolin-4-yl-1-((fenyltio)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamidet; og

(g) omsette 4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-benzosyre, 4-(((1R)-3-morfolin-4-yl-1-((fenyltio)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)-benzensulfonamid, et første koblingsmiddel og valgfritt et første tilleggskoblingsmiddel, og isolere eller
5 ikke isolere N-(4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetyl-1-cykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-yl)-1-((fenylsulfanyl)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamidet.

[0204] Enda en annen utførelse vedrører N-(4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetyl-1-cykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-yl)-1-((fenylsulfanyl)metyl)propyl)-
10 amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, fremstilt slik som det ble beskrevet i forrige utførelse.

[0205] Enda en annen utførelse av foreliggende oppfinnelse vedrører en fremgangsmåte for å fremstille N-(4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetyl-1-cykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-yl)-1-((fenylsulfanyl)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzen-
15 sulfonamid, omfattende å:

(a) omsette 4,4-dimetylcykloheksanon, etylformiat og kalium-tert-butoksid for å gi (2E)-2-(hydroksymetylen)-4,4-dimetylcykloheksanon, og isolere eller ikke isolere (2E)-2-(hydroksymetylen)-4,4-dimetylcykloheksanonet;

(b) omsette (2E)-2-(hydroksymetylen)-4,4-dimetylcykloheksanonet, trietylamin og trimetyl-
20 klorsilan, tert-butylklordimetylsilan eller triisopropylklorsilan for å gi (2E)-4,4-dimetyl-2-(((triisopropylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanon, (2E)-4,4-dimetyl-2-(((trimetylsilyl)oksy)metylen)-cykloheksanon eller (2E)-2-(((tert-butyl(dimetyl)silyl)oksy)metylen)-4,4-dimetylcykloheksanon, og isolere eller ikke isolere (2E)-4,4-dimetyl-2-(((triisopropylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanonet, (2E)-4,4-dimetyl-2-(((trimetylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanonet eller (2E)-2-(((tert-butyl(dimetyl)silyl)oksy)metylen)-4,4-dimetylcykloheksanonet;

(c) omsette (2E)-4,4-dimetyl-2-(((triisopropylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanonet, (2E)-4,4-dimetyl-2-(((trimetylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanonet eller (2E)-2-(((tert-butyl(dimetyl)silyl)oksy)metylen)-4,4-dimetylcykloheksanonet og 4-klorfenylmagnesiumbromid for å gi ((2E)-1-(4-klorfenyl)-4,4-dimetyl-2-(((triisopropylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanol, (2E)-1-(4-klorfenyl)-4,4-dimetyl-2-
30 (((trimetylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanol eller (2E)-2-(((tert-butyl(dimetyl)silyl)oksy)metylen)-1-(4-klorfenyl)-4,4-dimetylcykloheksanol; og isolere eller ikke isolere (2E)-1-(4-klorfenyl)-4,4-dimetyl-2-(((triisopropylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanolen, (2E)-1-(4-klorfenyl)-4,4-dimetyl-2-(((trimetylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanolen eller (2E)-2-(((tert-butyl(dimetyl)silyl)oksy)metylen)-1-(4-klorfenyl)-4,4-dimetylcykloheksanolen; og

(d) omsette (2E)-1-(4-klorfenyl)-4,4-dimetyl-2-(((triisopropylsilyl)oksy)metylen)-cykloheksanol, (2E)-1-(4-klorfenyl)-4,4-dimetyl-2-(((trimetylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanol eller (2E)-2-(((tert-butyl(dimetyl)silyl)oksy)metylen)-1-(4-klorfenyl)-4,4-dimetylcykloheksanol og saltsyre for å gi 2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-karbaldehyd, og isolere eller ikke isolere 2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-karbaldehydet;

(e) omsette 2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-karbaldehyd, etyl-4-piperazin-1-ylbenzoat og natriumtriacetoksyborhydrid, og isolere eller ikke isolere etyl-4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)-metyl)-piperazin-1-yl)-benzoatet;

(f) omsette etyl-4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat og vandig natriumhydroksid, og isolere eller ikke isolere 4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzosyren;

(m) omsette 2-fluorbenzensulfonylchlorid og tetra-*n*-butylammoniumfluorid for å gi 2-fluorbenzensulfonylfluorid, og isolere eller ikke isolere 2-fluorbenzensulfonylfluoridet;

(n) omsette 2-fluorbenzensulfonylfluoridet, Ruppert's reagensmiddel (CH_3SiCF_3) og tris-(dimetylamino)sulfoniumdifluorotrimetylsilikat for å gi 1-fluor-2-((trifluormetyl)sulfonyl)benzen, og isolere eller ikke isolere 1-fluor-2-((trifluormetyl)sulfonyl)benzenet;

(o) omsette 1-fluor-2-((trifluormetyl)sulfonyl)benzen og klorsulfonsyre for å gi 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonylchlorid, og isolere eller ikke isolere 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonylchloridet;

(p) omsette 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonylchlorid og vandig ammoniumhydroksid for å gi 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid, og isolere eller ikke isolere 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamidet;

(q) omsette 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid, (1R)-3-morfolin-4-yl-1-((fenyltio)metyl)propylamin og trietylamin for å gi 4-(((1R)-3-morfolin-4-yl-1-((fenyltio)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid, og isolere eller ikke isolere 4-(((1R)-3-morfolin-4-yl-1-((fenyltio)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamidet; og

(g) omsette 4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-benzosyre, 4-(((1R)-3-morfolin-4-yl-1-((fenyltio)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid, 1-etyl-3-(3-(dimetylamino)propyl)karbodiimidhydroklorid og 4-dimetylaminopyridin, og isolere eller ikke isolere N-(4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetyl-1-cykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-yl)-1-((fenylsulfanylmetyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamidet.

[0206] Enda en annen utførelse vedrører N-(4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetyl-1-cykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-yl)-1-((fenylsulfanylmetyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, fremstilt slik som det ble beskrevet i forrige utførelse.

[0207] Enda en annen utførelse av foreliggende oppfinnelse vedrører en fremgangsmåte for å fremstille N-(4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetyl-1-cykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-yl)-1-((fenylsulfanylmetyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid, omfattende å:

(a) omsette 4,4-dimetylcykloheksanon, etylformiat og kalium-tert-butoksid ved fra ca. -10°C til omtrent 0°C for å gi (2E)-2-(hydroksymetylen)-4,4-dimetylcykloheksanon, og isolere eller ikke isolere (2E)-2-(hydroksymetylen)-4,4-dimetylcykloheksanonet;

(b) omsette (2E)-2-(hydroksymetylen)-4,4-dimetylcykloheksanonet, trietylamin og trimetylklorsilan, tert-butylklordimetylsilan eller triisopropylklorsilan ved fra ca. -10°C til omtrent 0°C for å gi (2E)-4,4-dimetyl-2-(((triisopropylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanon, (2E)-4,4-dimetyl-2-(((trimetylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanon eller (2E)-2-(((tert-butyl(dimetyl)silyl)oksy)metylen)-4,4-dimetylcykloheksanon, og isolere eller ikke isolere (2E)-4,4-dimetyl-2-(((triisopropylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanonet, (2E)-4,4-dimetyl-2-(((trimetylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanonet eller (2E)-2-(((tert-butyl(dimetyl)silyl)oksy)metylen)-4,4-dimetylcykloheksanonet;

(c) omsette (2E)-4,4-dimetyl-2-(((triisopropylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanon, (2E)-4,4-dimetyl-2-(((trimetylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanon eller (2E)-2-(((tert-butyl(dimetyl)silyl)oksy)metylen)-4,4-dimetylcykloheksanon og 4-klorfenylmagnesiumbromid ved fra ca. -10°C til omtrent 5°C for å gi ((2E)-1-(4-klorfenyl)-4,4-dimetyl-2-(((triisopropylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanol, (2E)-1-(4-klorfenyl)-4,4-dimetyl-2-(((tri-metylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanol eller (2E)-2-(((tert-butyl(dimetyl)silyl)oksy)metylen)-1-(4-klorfenyl)-4,4-dimetylcykloheksanol; og isolere eller ikke isolere ((2E)-1-(4-klorfenyl)-4,4-dimetyl-2-(((triisopropylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanolen, (2E)-1-(4-klorfenyl)-4,4-dimetyl-2-(((trimetylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanolen eller (2E)-2-(((tert-butyl(dimetyl)silyl)oksy)metylen)-1-(4-klorfenyl)-4,4-dimetylcykloheksanolen, og

(d) omsette ((2E)-1-(4-klorfenyl)-4,4-dimetyl-2-(((triisopropylsilyl)oksy)metylen)-

cykloheksanol, (2E)-1-(4-klorfenyl)-4,4-dimetyl-2-(((trimetylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanol eller (2E)-2-(((tert-butyl(dimetyl)silyl)oksy)metylen)-1-(4-klorfenyl)-4,4-dimetylcykloheksanol og saltsyre ved fra omtrent 5°C til omtrent 20°C for å gi 2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-karbaldehyd, og isolere eller ikke isolere 2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-karbaldehydet;

(e) omsette 2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-karbaldehyd, etyl-4-piperazin-1-ylbenzoat og natriumtriacetoksyborhydrid ved fra omtrent 15°C til omtrent 30°C, og isolere eller ikke isolere etyl-4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoatet;

(f) omsette etyl-4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat og vandig natriumhydroksid ved fra omtrent 55°C til omtrent 75°C, og isolere eller ikke isolere 4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzosyren;

(m) omsette 2-fluorbenzensulfonylchlorid, og tetra-*n*-butylammoniumfluorid ved fra omtrent 0°C til omtrent 10°C for å gi 2-fluorbenzensulfonylfluorid, og isolere eller ikke isolere 2-fluorbenzensulfonylfluoridet;

(n) omsette 2-fluorbenzensulfonylfluoridet, Rupert's reagent (CH_3SiCF_3) og tris-(dimetylamino)sulfoniumdifluorotrimetylsilikat ved fra omtrent romtemperatur for å gi 1-fluor-2-((trifluormetyl)sulfonyl)benzen, og isolere eller ikke isolere 1-fluor-2-((trifluormetyl)sulfonyl)benzenet;

(o) omsette 1-fluor-2-((trifluormetyl)sulfonyl)benzen og klorsulfonsyre ved fra omtrent 110°C til omtrent 130°C for å gi 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonylchlorid, og isolere eller ikke isolere 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonylchloridet;

(p) omsette 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonylchlorid og vandig ammoniumhydroksid ved fra ca. -5°C til omtrent -60°C for å gi 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid, og isolere eller ikke isolere 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamidet;

(q) omsette 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid, (1R)-3-morfolin-4-yl-1-((fenyltio)metyl)propylamin og trietylamin ved fra omtrent 40°C til omtrent 50°C for å gi 4-(((1R)-3-morfolin-4-yl-1-((fenyltio)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid, og isolere eller ikke isolere 4-(((1R)-3-morfolin-4-yl-1-((fenyltio)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamidet; og

(g) omsette 4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzosyre, 4-(((1R)-3-morfolin-4-yl-1-((fenyltio)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid, 1-etyl-3-(3-(dimetylamino)propyl)karbodiimidhydroklorid og 4-dimetylaminopyridin ved fra omtrent 25°C til omtrent 35°C, og isolere eller ikke isolere N-(4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetyl-1-cykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-yl)-1-((fenylsulfanyl)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamidet.

[0208] Enda en annen utførelse vedrører N-(4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetyl-1-cykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-yl)-1-((fenylsulfanyl)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, fremstilt slik som det ble beskrevet i forrige utførelse.

[0209] Enda en annen utførelse av foreliggende oppfinnelse vedrører en fremgangsmåte for å fremstille N-(4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetyl-1-cykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-yl)-1-((fenylsulfanyl)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid, omfattende å:

(a) omsette 4,4-dimetylcykloheksanon, et alkylformiat og en første base for å gi (2E)-2-(hydroksymetylen)-4,4-dimetylcykloheksanon, og isolere eller ikke isolere (2E)-2-(hydroksymetylen)-4,4-dimetylcykloheksanonet;

(b) omsette (2E)-2-(hydroksymetylen)-4,4-dimetylcykloheksanonet, en andre base og et første reagensmiddel som har en silyleter-beskyttelsesgruppe, for å gi et første beskyttet (2E)-2-(hydroksymetylen)-4,4-dimetylcykloheksanon, og isolere eller ikke isolere det første beskyttede (2E)-

2-(hydroksymetylen)-4,4-dimetylcykloheksanon;

(c) omsette det første beskyttede (2E)-2-(hydroksymetylen)-4,4-dimetylcykloheksanon og 4-klorfenylmagnesiumbromid for å gi en første beskyttet (2E)-1-(4-klorfenyl)-2-(hydroksymetylen)-4,4-dimetylcykloheksanol; og isolere eller ikke isolere den første beskyttede (2E)-1-(4-klorfenyl)-2-

(hydroksymetylen)-4,4-dimetylcykloheksanol; og

(d) omsette den første beskyttede (2E)-1-(4-klorfenyl)-2-(hydroksymetylen)-4,4-dimetylcykloheksanol og en første syre for å gi 2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-karbaldehyd, og isolere eller ikke isolere 2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-karbaldehydet;

(e) omsette 2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-karbaldehyd, etyl-4-piperazin-1-ylbenzoat og et første reduksjonsmiddel, og isolere eller ikke isolere etyl-4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)-metyl)-piperazin-1-yl)-benzoatet;

(f) omsette etyl-4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat og en vandig tredje base, og isolere eller ikke isolere 4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)-metyl)-piperazin-1-yl)-benzosyren;

(r) omsette natriummetalltrifluormetansulfinat, bis-(2-fluorfenyl)jodniumtetrafluorborat og en første katalysator for å gi 1-fluor-2-((trifluormetyl)sulfonyl)benzen, og isolere eller ikke isolere 1-fluor-2-((trifluormetyl)sulfonyl)benzenet;

(o) omsette 1-fluor-2-((trifluormetyl)sulfonyl)benzen og klorsulfonsyre for å gi 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonylchlorid, og isolere eller ikke isolere 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonylchloridet;

(p) omsette 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonylchlorid og en første kilde for NH₃ for å gi 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid, og isolere eller ikke isolere 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamidet;

(q) omsette 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid, (1R)-3-morfolin-4-yl-1-((fenyltio)metyl)propylamin og en sjette base for å gi 4-(((1R)-3-morfolin-4-yl-1-((fenyltio)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid, og isolere eller ikke isolere 4-(((1R)-3-morfolin-4-yl-1-((fenyltio)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamidet; og

(g) omsette 4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-benzosyre, 4-(((1R)-3-morfolin-4-yl-1-((fenyltio)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid, et første koblingsmiddel og valgfritt et første tilleggskoblingsmiddel, og isolere eller ikke isolere N-(4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetyl-1-cykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-yl)-1-((fenylsulfanyl)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamidet.

[0210] Enda en annen utførelse vedrører N-(4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetyl-1-cykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-yl)-1-((fenylsulfanyl)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, fremstilt slik som det ble beskrevet i forrige utførelse.

[0211] Enda en annen utførelse av foreliggende oppfinnelse vedrører en fremgangsmåte for å fremstille N-(4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetyl-1-cykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-yl)-1-((fenylsulfanyl)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid, omfattende å:

(a) omsette 4,4-dimetylcykloheksanon, etylformiat og kalium-tert-butoksid for å gi (2E)-2-(hydroksymetylen)-4,4-dimetylcykloheksanon, og isolere eller ikke isolere (2E)-2-(hydroksymetylen)-4,4-dimetylcykloheksanonet;

(b) omsette (2E)-2-(hydroksymetylen)-4,4-dimetylcykloheksanonet, trietylamin og trimetylklorsilan, tert-butylklordimetylsilan eller triisopropylklorsilan for å gi (2E)-4,4-dimetyl-2-(((triisopropylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanon, (2E)-4,4-dimetyl-2-(((trimetylsilyl)oksy)metylen)-

cykloheksanon eller (2E)-2-(((tert-butyl(dimetyl)silyl)oksy)metylen)-4,4-dimetylcykloheksanon, og isolere eller ikke isolere (2E)-4,4-dimetyl-2-(((triisopropylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanonet, (2E)-4,4-dimetyl-2-(((trimetylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanonet eller (2E)-2-(((tert-butyl(dimetyl)silyl)oksy)metylen)-4,4-dimetylcykloheksanonet;

(c) omsette (2E)-4,4-dimetyl-2-(((triisopropylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanonet, (2E)-4,4-dimetyl-2-(((trimetylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanonet eller (2E)-2-(((tert-butyl(dimetyl)silyl)oksy)metylen)-4,4-dimetylcykloheksanonet og 4-klorfenylmagnesiumbromid for å gi ((2E)-1-(4-klorfenyl)-4,4-dimetyl-2-(((triisopropylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanol, (2E)-1-(4-klorfenyl)-4,4-dimetyl-2-(((trimetylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanol eller (2E)-2-(((tert-butyl(dimetyl)silyl)oksy)metylen)-1-(4-klorfenyl)-4,4-dimetylcykloheksanol; og isolere eller ikke isolere (2E)-1-(4-klorfenyl)-4,4-dimetyl-2-(((triisopropylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanolen, (2E)-1-(4-klorfenyl)-4,4-dimetyl-2-(((trimetylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanolen eller (2E)-2-(((tert-butyl(dimetyl)silyl)oksy)metylen)-1-(4-klorfenyl)-4,4-dimetylcykloheksanolen; og

(d) omsette (2E)-1-(4-klorfenyl)-4,4-dimetyl-2-(((triisopropylsilyl)oksy)metylen)-cykloheksanol, (2E)-1-(4-klorfenyl)-4,4-dimetyl-2-(((trimetylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanol eller (2E)-2-(((tert-butyl(dimetyl)silyl)oksy)metylen)-1-(4-klorfenyl)-4,4-dimetylcykloheksanol og saltsyre for å gi 2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-karbaldehyd, og isolere eller ikke isolere 2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-karbaldehydet;

(e) omsette 2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-karbaldehyd, etyl-4-piperazin-1-ylbenzoat og natriumtriacetoksyborhydrid, og isolere eller ikke isolere etyl-4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)-metyl)-piperazin-1-yl)-benzoatet;

(f) omsette etyl-4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat og vandig natriumhydroksid, og isolere eller ikke isolere 4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzosyren;

(r) omsette natriummetalltrifluormetansulfonat, bis-(2-fluorfenyl)jodniumtetrafluorborat og kobber(I)oksid for å gi 1-fluor-2-((trifluormetyl)sulfonyl)benzen, og isolere eller ikke isolere 1-fluor-2-((trifluormetyl)sulfonyl)benzenet;

(o) omsette 1-fluor-2-((trifluormetyl)sulfonyl)benzen og klorsulfonsyre for å gi 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)bensensulfonylchlorid, og isolere eller ikke isolere 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)bensensulfonylchloridet;

(p) omsette 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)bensensulfonylchlorid og vandig ammoniumhydroksid for å gi 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)bensensulfonamid, og isolere eller ikke isolere 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)bensensulfonamidet;

(q) omsette 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)bensensulfonamid, (1R)-3-morfolin-4-yl-1-((fenyltio)metyl)propylamin og trietylamin for å gi 4-(((1R)-3-morfolin-4-yl-1-((fenyltio)metyl)propyl)-amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)bensensulfonamid, og isolere eller ikke isolere 4-(((1R)-3-morfolin-4-yl-1-((fenyltio)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)bensensulfonamidet; og

(g) omsette 4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-benzosyre, 4-(((1R)-3-morfolin-4-yl-1-((fenyltio)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)-bensensulfonamid, 1-etyl-3-(3-(dimetylaminopropyl)karbodiimidhydroklorid og 4-dimetylaminopyridin, og isolere eller ikke isolere N-(4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetyl-1-cykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-yl)-1-((fenylsulfanyl)metyl)propyl)-amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)bensensulfonamid.

[0212] Enda en annen utførelse vedrører N-(4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetyl-1-cykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-yl)-1-((fenylsulfanyl)metyl)propyl)-amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)bensensulfonamid, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, fremstilt slik som det ble beskrevet i forrige utførelse.

[0213] Enda en annen utførelse av foreliggende oppfinnelse vedrører en fremgangsmåte for å fremstille N-(4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetyl-1-cykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-yl)-1-((fenylsulfanyl)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzen-sulfonamid, omfattende å:

- 5 (a) omsette 4,4-dimetylcykloheksanon, etylformiat og kalium-tert-butoksid ved fra ca. -10°C til omtrent 0°C for å gi (2E)-2-(hydroksymetylen)-4,4-dimetylcykloheksanon, og isolere eller ikke isolere (2E)-2-(hydroksymetylen)-4,4-dimetylcykloheksanonet;
- (b) omsette (2E)-2-(hydroksymetylen)-4,4-dimetylcykloheksanonet, trietylamin og trimetylklorsilan, tert-butylklordimetylsilan eller triisopropylklorsilan ved fra ca. -10°C til omtrent 0°C for å gi
10 (2E)-4,4-dimetyl-2-(((triisopropylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanon, (2E)-4,4-dimetyl-2-(((trimetylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanon eller (2E)-2-(((tert-butyl(dimetyl)silyl)oksy)metylen)-4,4-dimetylcykloheksanon, og isolere eller ikke isolere (2E)-4,4-dimetyl-2-(((triisopropylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanonet, (2E)-4,4-dimetyl-2-(((trimetylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanonet eller (2E)-2-(((tert-butyl(dimetyl)silyl)oksy)metylen)-4,4-dimetylcykloheksanonet;
- 15 (c) omsette (2E)-4,4-dimetyl-2-(((triisopropylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanonet, (2E)-4,4-dimetyl-2-(((trimetylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanonet eller (2E)-2-(((tert-butyl(dimetyl)silyl)oksy)metylen)-4,4-dimetylcykloheksanonet og 4-klorfenylmagnesiumbromid ved fra ca. -10°C til omtrent 5°C for å gi ((2E)-1-(4-klorfenyl)-4,4-dimetyl-2-(((triisopropylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanol, (2E)-1-(4-klorfenyl)-4,4-dimetyl-2-(((tri-metylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanol eller (2E)-2-(((tert-butyl-
20 (dimetyl)silyl)oksy)metylen)-1-(4-klorfenyl)-4,4-dimetylcykloheksanol; og isolere eller ikke isolere ((2E)-1-(4-klorfenyl)-4,4-dimetyl-2-(((triisopropylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanolen, (2E)-1-(4-klorfenyl)-4,4-dimetyl-2-(((trimetylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanolen eller (2E)-2-(((tert-butyl-
(dimetyl)silyl)oksy)metylen)-1-(4-klorfenyl)-4,4-dimetylcykloheksanolen, og
- (d) omsette ((2E)-1-(4-klorfenyl)-4,4-dimetyl-2-(((triisopropylsilyl)oksy)metylen)-
25 cykloheksanol, (2E)-1-(4-klorfenyl)-4,4-dimetyl-2-(((trimetylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanol eller (2E)-2-(((tert-butyl(dimetyl)silyl)oksy)metylen)-1-(4-klorfenyl)-4,4-dimetylcykloheksanol og saltsyre ved fra omtrent 5°C til omtrent 20°C for å gi 2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-karbaldehyd, og isolere eller ikke isolere 2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-karbaldehydet;
- (e) omsette 2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-karbaldehyd, etyl-4-piperazin-1-
30 ylbenzoat og natriumtriacetoksyborhydrid ved fra omtrent 15°C til omtrent 30°C, og isolere eller ikke isolere etyl-4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoatet;
- (f) omsette etyl-4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-
yl)benzoat og vandig natriumhydroksid ved fra omtrent 55°C til omtrent 75°C, og isolere eller ikke isolere 4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzosyren;
- 35 (r) omsette natriummetalltrifluormetansulfinat, bis-(2-fluorfenyl)jodniumtetrafluorborat og kobber(I)oksid ved fra omtrent 0°C til omtrent 110°C for å gi 1-fluor-2-((trifluormetyl)sulfonyl)-benzen, og isolere eller ikke isolere 1-fluor-2-((trifluormetyl)sulfonyl)benzenet;
- (o) omsette 1-fluor-2-((trifluormetyl)sulfonyl)benzen og klorsulfonsyre ved fra omtrent 110°C til omtrent 130°C for å gi 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonylklorid, og isolere eller
40 ikke isolere 4-fluor-3-((tri-fluormetyl)sulfonyl)benzensulfonylkloridet;
- (p) omsette 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonylklorid og vandig ammoniumhydroksid ved fra ca. -5°C til omtrent -60°C for å gi 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid, og isolere eller ikke isolere 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamidet;
- (q) omsette 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid, (1R)-3-morfolin-4-yl-1-
45 ((fenyltio)metyl)propylamin og trietylamin ved fra omtrent 40°C til omtrent 50°C for å gi 4-(((1R)-3-morfolin-4-yl-1-((fenyltio)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid, og isolere eller ikke isolere 4-(((1R)-3-morfolin-4-yl-1-((fenyltio)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)-

sulfonyl)benzensulfonamidet; og

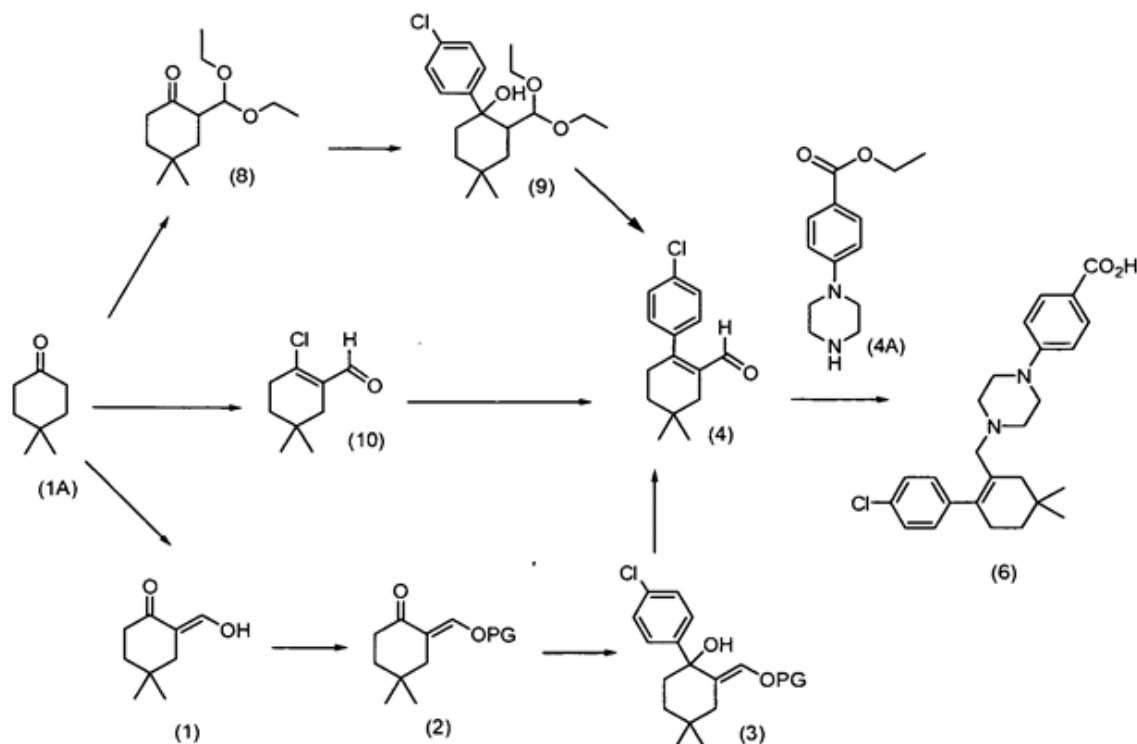
(g) omsette 4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-benzosyre, 4-(((1R)-3-morfolin-4-yl-1-((fenyltio)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)-benzensulfonamid, 1-etyl-3-(3-(dimetylamino)propyl)karbodiimidhydroklorid og 4-dimetylaminopyridin ved fra omtrent 25°C til omtrent 35°C, og isolere eller ikke isolere N-(4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetyl-1-cykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-yl)-1-((fenylsulfanyl)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamidet.

[0214] Enda en annen utførelse vedrører N-(4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetyl-1-cykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-yl)-1-((fenylsulfanyl)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, fremstilt slik som det ble beskrevet i forrige utførelse.

[0215] De følgende skjemaer og eksempler presenteres for å tilveiebringe det man tror at vil være den mest nyttige og lett forståelige beskrivelse av prosedyrene og de konseptuelle aspekter av foreliggende oppfinnelse.

SKJEMAER

[0216] Skjema 1



[0217] Skjema 1 viser tre synteseruter som brukes for å fremstille aldehyd-mellomproduktet (2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-karbaldehyd) (4) fra (2E)-2-(hydroksymetylen)-4,4-dimetylcykloheksanon (1A). Aldehyd-mellomproduktet (4) kan deretter omsettes med etyl-4-(piperazin-1-yl)-benzoat (4A) for å gi etyl-4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-benzoat, som hydrolyseres for å gi 4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzosyre (6).

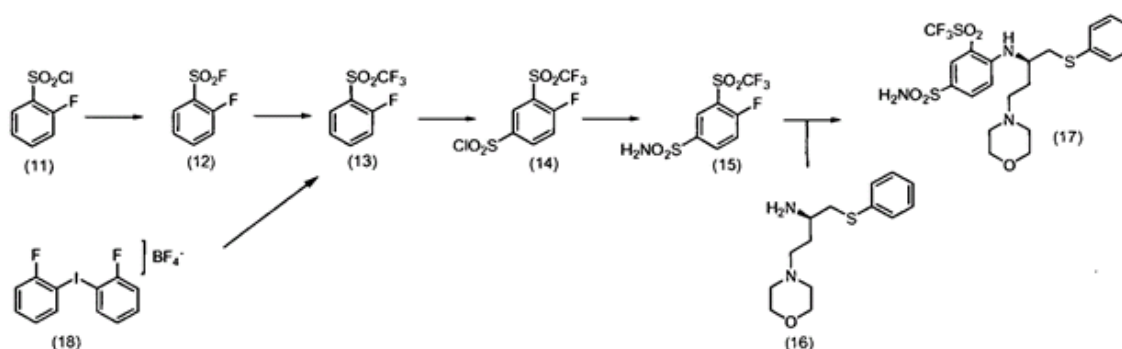
[0218] Én slik rute omfatter å omsette 4,4-dimetylcykloheksanon (1A) og et alkylformiat så som, men ikke begrenset til, etylformiat, i nærvær av en base så som, men ikke begrenset til, kalium-*t*-butoksid for å gi (2E)-2-(hydroksymetylen)-4,4-dimetylcykloheksanon (1). Omsetningen utføres typisk ved under romtemperatur i et løsemiddel så som, men ikke begrenset til, tetrahydrofuran, før oppvarming til romtemperatur og omrøring over natten. (2E)-2-(Hydroksymetylen)-4,4-dimetylcyklo-

heksanon (1) omsettes deretter med en base så som, men ikke begrenset til, trietylamin, og et silyleter-beskyttelsesgruppereagensmiddel så som, men ikke begrenset til, triisopropylsilylchlorid for å gi det beskyttede (2E)-2-(hydroksymetylen)-4,4-dimetylcykloheksanon (2). Omsetningen utføres typisk ved under romtemperatur i et løsemiddel så som, men ikke begrenset til, 2-metyltetrahydrofuran. (4-Klorfenyl)magnesiumbromid tilsettes deretter til en oppløsning av den beskyttede alkohol (2) for å gi den beskyttede (2E)-1-(4-klorfenyl)-2-(hydroksymetylen)-4,4-dimetylcykloheksanol (3). Omsetningen utføres typisk ved under romtemperatur i et løsemiddel så som, men ikke begrenset til, tetrahydrofuran, toluen eller blandinger derav. Det beskyttede (2E)-1-(4-klorfenyl)-2-(hydroksymetylen)-4,4-dimetylcykloheksanol (3) kan behandles med en syre så som, men ikke begrenset til, HCl, for å gi aldehyd-mellomproduktet (2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-karbaldehyd) (4).

[0219] En annen rute omfatter å omsette dimetylcykloheksanon (1A) med en tilberedt oppløsning av dietoksykarbeniumfluorborat for å gi 2-(dietoksymetyl)-4,4-dimetylcykloheksanon (8). Omsetningen utføres typisk ved under romtemperatur i et løsemiddel så som, men ikke begrenset til, metylen klorid. Klorfenylmagnesiumbromid tilsettes deretter til en oppløsning av 2-(dietoksymetyl)-4,4-dimetylcykloheksanon (8) for å gi 1-(4-klorfenyl)-2-(dietoksymetyl)-4,4-dimetylcykloheksanol (9). Omsetningen utføres typisk ved under romtemperatur i et løsemiddel så som, men ikke begrenset til, tetrahydrofuran. 1-(4-Klorfenyl)-2-(dietoksymetyl)-4,4-dimetylcykloheksanol (9) kan behandles med en syre så som, men ikke begrenset til, HCl, for å gi aldehyd-mellomproduktet (2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-karbaldehyd) (4).

[0220] Enda en annen rute omfatter å omsette dimetylcykloheksanon (1A) med POCl_3 for å gi 2-klor-5,5-dimetylcykloheks-1-enkarbaldehyd (10). Omsetningen utføres typisk ved under romtemperatur i et løsemiddel så som, men ikke begrenset til, metylenklorid, N,N-dimetylformamid eller blandinger derav. Aldehyd-mellomproduktet (2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-karbaldehyd) (4) kan fremstilles fra 2-klor-5,5-dimetylcykloheks-1-enkarbaldehyd (10) ved å omsette sistnevnte med 4-klorfenylborsyre, en faseoverføringskatalysator så som, men ikke begrenset til, tetrabutylammoniumbromid, en palladiumkatalysator så som, men ikke begrenset til, palladium(II)-acetat i nærvær av en base så som, men ikke begrenset til, K_2CO_3 . Omsetningen utføres typisk ved over romtemperatur i et løsemiddel så som, men ikke begrenset til, vann.

Skjema 2



[0221] Skjema 2 viser to rutes brukt til å fremstille 4-(((1R)-3-morfolin-4-yl-1-((fenyltio)metyl)-propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)bensensulfonamid (17). Én rute omfatter å omsette handelstilgjengelig 2-fluorbensensulfonylchlorid (11) med TBAF (tetra-*n*-butylammoniumfluoride) for å gi 2-Fluorbensensulfonylfluorid (12). Omsetningen utføres typisk ved under romtemperatur i et løsemiddel så som, men ikke begrenset til, tetrahydrofuran. 2-Fluorbensensulfonylfluorid (12) kan omvandles til 1-fluor-2-((trifluormetyl)sulfonyl)benzen (13) ved omsetning med Ruppert's reagensmiddel (CH_3SiCF_3) katalysert av $((\text{CH}_3)_2\text{N})_3\text{S}^+(\text{F}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3)^-$, også kjent som TASF. Omsetningen utføres typisk ved omtrent romtemperatur i et løsemiddel så som, men ikke begrenset til,

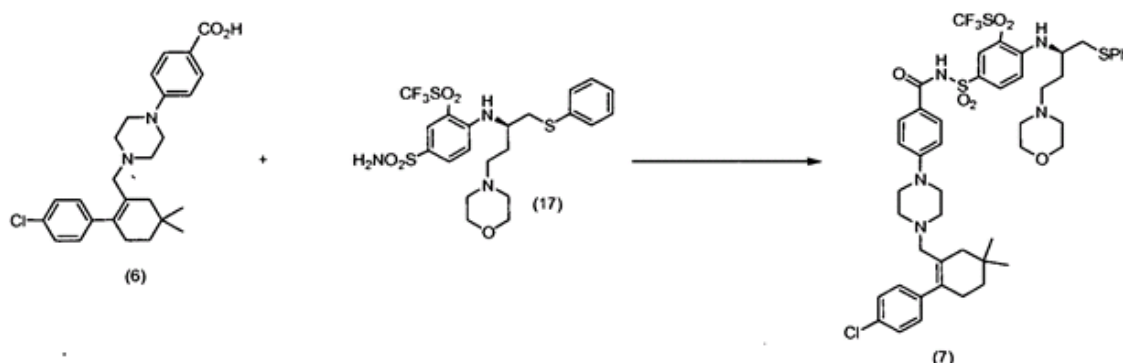
tetrahydrofuran, diklormetan, toluen, dimetoksyetan eller blandinger derav. 1-Fluor-2-((trifluormetyl)sulfonyl)benzen (13) kan omsettes med klorsulfonsyre for å gi 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonylchlorid (14). Omsetningen utføres typisk ved hevet temperatur før avkjøling for tilsetning av SO_2Cl_2 , som brukes til å slukke klorsulfonsyren. 4-Fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid (15) kan fremstilles fra 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonylchlorid (14) ved å omsette

5 sistnevnte med vandig ammoniumhydroksid. Omsetningen utføres typisk i et løsemiddel så som acetonitril, tetrahydrofuran, etylacetat, isopropyl alkohol, isopropylacetat, dimetoksyetan, diklormetan, toluen eller blandinger derav. (1R)-3-morfolin-4-yl-1-((fenyltio)metyl)propylamin (16), fremstilt slik som det beskrives i US-patent 7,390,799 B2, kan omsettes med 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid (15) i nærvær av en base så som, men ikke begrenset til, trietylamin, for å gi 4-(((1R)-3-morfolin-4-yl-1-((fenyltio)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid (17). Omsetningen utføres typisk ved hevede temperaturer i et løsemiddel så som, men ikke begrenset til, etylacetat.

[0222] En annen rute omfatter å først omsette et reagensmiddel så som bis-(2-fluorfenyl)-jodniumtetrafluorborat (J. Org. Chem. 2008, 73, 4602) og et reagensmiddel så som natriummetall-trifluormetansulfinat i nærvær av a Cu(I)/Cu(III)- eller Pd(II)/Pd(IV)-katalysator for å gi 1-fluor-2-((trifluormetyl)sulfonyl)benzen (13). Omsetningen utføres typisk ved hevede temperaturer i et løsemiddel så som, men ikke begrenset til, N,N-dimetylformamid, dimetylsulfoksid, 1,4-dioksan, 1,2-dimetoksyetan, tetrahydrofuran, 1-metyl-2-pyrrolidinon, diglym og CH_2Cl_2 . Katalysatorer omfatter, men er ikke begrenset til, CuI, Cu_2O , CuCl, kobber(I)trifluormetansulfonatbenzen-kompleks, CuSCN Cu(OAc), Pd(OAc)₂ alene eller i kombinasjon med ligander så som tetrametyletylendiamin, 4,4'-ditert-butyl-2,2'-dipyridyl, fenantroliner, 2-acetylcykloheksanon, N,N-dietylsalicylamid, fosfiner og lignende. Andre metaller, så som nikkel, kadmium, kobolt, tinn, jern, rhodium, iridium og platin, eller kombinasjoner derav enten i sin metallform, som salter eller komplekser, kan også vise seg å være

25 effektive i denne syntesen.

Skjema 3



[0223] Slik som det vises på skjema 3, kan 4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoesyre (6) omsettes med 4-(((1R)-3-morfolin-4-yl-1-((fenyltio)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl) benzensulfonamid (17) for å gi en forbindelse så som N-(4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetyl-1-cykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-yl)-1-((fenylsulfanyl)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid (7) ved bruk av metoder som er kjent innen faget, bredt tilgjengelig i literaturen, og slik som det beskrives i eksempelavsnittet heri.

EKSPERIMENTELL DEL

[0224] Forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse kan fremstilles ved syntetiske kjemiske prosesser, hvorav det vises eksempler heri. Det bør forstås at rekkefølgen av trinnene i prosessene kan

varieres, og reagensmidlene, løsemidlene og reaksjonsbetingelsene kan erstattes med andre som nevnes spesifikt heri, og utsatte enheter kan beskyttes og avbeskyttes etter behov med NH-, C(O)OH-, OH-, SH-beskyttelsesgrupper.

[0225] De følgende forkortelser har betydningene som angis. ADDP betyr 1,1'-(azodikarbonyl)-dipiperidin; AD-mix-β betyr en blanding av (DHQD)₂PHAL, K₃Fe(CN)₆, K₂CO₃ og K₂SO₄; 9-BBN betyr 9-borabicyklo(3.3.1)nonan; Boc betyr tert-butoksykarbonyl; (DHQD)₂PHAL betyr hydrokinidin 1,4-ftalazindiyldietyleter; DBU betyr 1,8-diazabicyklo(5.4.0)undec-7-en; DIBAL betyr diisobutylaluminumhydrid; DIEA betyr diisopropyletylamin; DMAP betyr N,N-dimetylaminopyridin; DMF betyr N,N-dimetylformamid; dmpe betyr 1,2-bis(dimetylfosfino)etan; DMSO betyr dimetylsulfoksid; dppb betyr 1,4-bis(difenylfosfino)-butan; dppe betyr 1,2-bis(difenylfosfino)etan; dppf betyr 1,1'-bis(difenylfosfino)ferrocen; dppm betyr 1,1-bis(difenylfosfino)metan; EDAC·HCl betyr 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimidhydroklorid; Fmoc betyr fluorenylmetoksykarbonyl; HATU betyr O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N',N'-tetrametyluroniumheksafluorofosfat; HMPA betyr heksametylfosforamid; IPA betyr isopropylalkohol; MP-BH₃ betyr makroporøst trietylammونيومmetylpolystyrencyanoborhydrid; TEA betyr trietylamin; TFA betyr trifluoreddiksyre; THF betyr tetrahydrofuran; NCS betyr N-klorosuksinimid; NMM betyr N-metylmorfolin; NMP betyr N-metylpyrrolidin; PPh₃ betyr trifenylfosfin.

EKSEMPEL 1: (2E)-2-(Hydroksymetylen)-4,4-dimetylcykloheksanon

[0226] 4, 4-Dimetylcykloheksanon (20 g), etylformiat (15,8 g, 1,35 ekv) og tetrahydrofuran (100ml) ble fylt i en 250 ml Kolbe, og blandingen ble avkjølt til 0-5°C. Kalium-*t*-butoksid (1M i tetrahydrofuran 191 mL, 1,2 ekv) ble tilsatt mens man holdt temperaturen under 0°C. Reaksjonsblanding ble blandet ved -5 til +5°C og fullføringen ble overvåket ved GC-analyse. Etter omrøring over natten, observerte man intet utgangsstoff. Vann (140 mL) ble tilsatt, og den dannede blanding ble ekstrahert med heptan (150 mL). pH-verdien av det vandige sjikt ble justert med 6 M HCl til pH = 1-2 (ca. 40 g HCl) og deretter ekstrahert med toluen (80 mL). Det organiske sjikt ble vasket med 20% vandig NaCl (2 x 140 mL). Produktoppløsningen i toluen ble brukt direkte i det neste trinn innen 12 timer (lagring ved 0°C).

EKSEMPEL 2: (2E)-4,4-Dimetyl-2-(((triisopropylsilyl)oksy)metylen)-cykloheksanon

[0227] EKSEMPEL 1 (21 g som en 18% oppløsning i toluen) ble fylt i en 1 L kolbe fulgt av 2-metyltetrahydrofuran (300 mL). Reaksjonsblanding ble avkjølt til mellom 0-5°C, og trietylamin (20,67 g, 1,5 ekv) ble tilsatt mens man holdt reaksjonstemperaturen mellom 0-5°C. Triisopropylsilylchlorid (TIPSC1) (28,9 g, 1,1 ekv) ble langsomt tilsatt, mens man holdt reaksjonstemperaturen mellom 0-5°C. Reaksjonsblanding ble blandet i et temperaturområde mellom 0-5°C og fullføringen ble overvåket ved GC. Heptan (430 mL) ble tilsatt, og temperaturen ble justert til 10°C. Vann (300 mL) ble tilsatt, mens man holdt den indre temperatur under 15°C. Reaksjonsblanding ble blandet grundig, og sjiktene ble atskilt. Det organiske sjikt ble vasket med vann (2 x 200 mL), 20% vandig NaCl (200 mL) og 20% vandig NaCl (360 mL). Det organiske sjikt ble destillert til omtrent 100 mL og fortynnet med toluen (280 mL). Tittelforbindelsen ble lagret som en toluenoppløsning i et kjøleskap. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,03 (s, 6H) 1,07 (d, *J*=5,76 Hz, 14H) 1,10 (s, 10H) (med overlappende rest-løsemiddelresonanser) 1,23 (dd, *J*=14,55, 6,59 Hz, 3H) 1,26-1,29 (m, 2H) (rest-løsemiddel) 1,64 (t, *J*=7,00 Hz, 2H) 2,06 (s, 1H), 2,26-2,28 (m, 2H) 2,38 (t, *J*=7,00 Hz, 2H) 7,55 (t, *J*=1,92 Hz, 1H) ppm. Massespek: DCI/ NH₃ M+1 = 311 amu; M + NH₃ = 328 amu.

EKSEMPEL 2A: (2E)-4,4-Dimetyl-2-(((trimetylsilyl)oksy)metylen)-cykloheksanon

[0228] EKSEMPEL 1 (0,5 g, 1 ekv), 0,47ml trietylamin (1,05 ekv) og 5 ml vannfritt tetrahydrofuran ble blandet sammen i en rundbunnet kolbe under N₂. Trimetylsilylchlorid (0,43 ml, 1,05 ekv) ble tilsatt dråpevis ved omgivelsestemperaturen, og blandingen ble omrørt ved omgivelsestemperaturen i 18 timer. Reaksjonen ble stanset med 10 ml 1 N HCl og 10 ml etylacetat. Det organiske sjikt ble isolert og inndampet, og residuet ble rensset ved kolonnekromatografi ved bruk av 5% heptan i etylacetat.

EKSEMPEL 3: (2E)-1-(4-Klorfenyl)-4,4-dimetyl-2-(((triisopropylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanol

[0229] Til EKSEMPEL 2 (26 g, som en oppløsning i toluen) tilsatte man vannfritt tetrahydrofuran (65 mL). Den dannede blanding ble avkjølt til -5 til 0°C. En atskilt kolbe ble fylt med vannfritt tetrahydrofuran (65 mL) og en 1 M oppløsning av (4-klorfenyl)magnesiumbromid (172 mL, 2,05 ekv). Reagensmiddelblanding ble avkjølt til -5 til 0°C. Blanding av EKSEMPEL 2 i toluen ble tilsatt til Grignard-reagensmidlet, mens man holdt reaksjonstemperaturen under 5°C. Reaksjonen ble overvåket ved HPLC og det ble fastslått at den var fullført etter ca. én time. Reaksjonsblanding ble slukket langsomt med metanol (91 mL), mens man holdt den indre temperatur under 5°C.

EKSEMPEL 4: 2-(4-Klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-karbaldehyd

[0230] Oppløsningen fra EKSEMPEL 3 ble langsomt behandlet med 2N HCl (240 mL), mens man holdt den indre temperatur under 20°C. Innholdet ble blandet ved 20°C i 10-12 timer, og blandingen ble overvåket ved GC-analyse. Isopropyl acetat (130 mL) ble tilsatt til reaksjonsblanding, og sjiktene ble blandet og separert. Det organiske sjikt ble vasket med vann (45 mL), 1% vandig NaHCO₃ (45 mL) og 20% vandig NaCl (2 x 45 mL). Produktblanding ble azeotropisk tørket ved et løsemiddelskifte med toluen (125 g) for å få en 32% oppløsning av tittelforbindelsen. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,95 (s, 6H) 1,48 (t, J=6,45 Hz, 2H) 2,03 (t, J=1,92 Hz, 2H) 2,53-2,57 (m, J=6,38, 6,38, 2,20, 2,06 Hz, 2H) 7,36 (ddd, J=8,75, 2,54, 2,30 Hz, 2H) 7,47 (ddd, J=8,78, 2,54, 2,26 Hz, 2H) 9,37 (s, 1H) ppm. Massespek: DCI/ NH₃ M+1 = 248 amu; M+NH₃ = 266 amu.

EKSEMPEL 4: 2-(4-Klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-karbaldehyd

[0231] EKSEMPEL 9 ble løst opp i 50ml tetrahydrofuran, og 40 ml 6N vandig HCl ble tilsatt. Blanding ble varmet opp til 65°C i 17 timer. Reaksjonsblanding ble avkjølt, nøytralisert til pH~7 med 18% Na₂CO₃, ekstrahert med eter og vasket med vandig NaCl. De organiske stoffer ble inndampet for å gi tittelforbindelsen. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,95 (s, 6H) 1,48 (t, J=6,45 Hz, 2H) 2,03 (t, J=1,92 Hz, 2H) 2,53-2,57 (m, J=6,38, 6,38, 2,20, 2,06 Hz, 2H) 7,36 (ddd, J=8,75, 2,54, 2,30 Hz, 2H) 7,47 (ddd, J=8,78, 2,54, 2,26 Hz, 2H) 9,37 (s, 1H) ppm. Massespek: DCI/ NH₃ M+1 = 248 amu; M+NH₃ = 266 amu.

EKSEMPEL 4: 2-(4-Klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-karbaldehyd

[0232] EKSEMPEL 10 (1,00 ekv.), 4-klorfenylborsyre (1,11 ekv.), tetrabutylammoniumbromid (0,99 ekv.), palladium (II) acetat (0,021 ekv.), K₂CO₃ (2,45 ekv.) og H₂O (10,0 vol.) ble tilsatt sammen og blandet. Blanding ble avgasset under en syklus av høyvakuum og nitrogenspyling som ble utført minst tre ganger, og deretter varmet opp til 45°C. Reaksjonsblanding ble omrørt ved 45°C under nitrogenspyling i ca. 6 timer. Reaksjonsblanding ble avkjølt til romtemperatur og fortynnet med H₂O (15,0 vol.). Den fortynnede blanding ble ekstrahert med CH₂Cl₂ (9,0 vol. x 3). CH₂Cl₂-ekstraktene ble slått sammen og vasket med H₂O (9,0 vol. x 3) og deretter tørket over Na₂SO₄. Det faste Na₂SO₄ ble avfiltrert

og skylt med CH_2Cl_2 (5,0 vol.). Filtratet og skyllevannet ble slått sammen og inndampet. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0,95 (s, 6H) 1,48 (t, $J=6,45$ Hz, 2H) 2,03 (t, $J=1,92$ Hz, 2H) 2,53-2,57 (m $J=6,38$, 6,38, 2,20, 2,06 Hz, 2H) 7,36 (ddd, $J=8,75$, 2,54, 2,30 Hz, 2H) 7,47 (ddd, $J=8,78$, 2,54, 2,26 Hz, 2H) 9,37 (s, 1H) ppm. Massespek: DCI/NH_3 $M+1 = 248$ amu; $M+\text{NH}_3 = 266$ amu.

5 **EKSEMPEL 4: 2-(4-Klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-karbaldehyd**

[0233] EKSEMPEL 1 (2,0 g, 1 ekv), 2,2 ml trietylamin (1,2 ekv) og 30 ml vannfritt tetrahydrofuran ble blandet sammen i en rundbunnet kolbe under N_2 . tert-Butylklordimetylsilan (2,35 g, 1,2 ekv) ble tilsatt dråpevis ved omgivelsestemperaturen, og blandingen ble omrørt ved omgivelsestemperaturen i 1 time. Blandingen ble avkjølt til 0°C og 28,6 ml 1 M 4-klorfenylmagnesiumbromid i tetrahydrofuran ble
10 tilsatt langsomt. Etter fullført tilsetning, ble reaksjonsblandingen omrørt ved 0°C i 30 minutter. Reaksjonen ble stanset med 90 ml 1 N vandig HCl og 90 ml etylacetat. Det organiske sjikt ble isolert og inndampet, og residuet ble rensset ved kolonnekromatografi ved bruk av 5% heptan i etylacetat.

EKSEMPEL 5: Etyl-4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat

[0234] Etyl-4-piperazin-1-ylbenzoat (14 g) ble behandlet med natriumtriacetoksyborhydrid (23 g) og deretter tetrahydrofuran (187 g), omrørt i 15 minutter, behandlet med EKSEMPEL 4 i toluen-oppløsning (42,1g, 32,5 % aldehyd) i 20-30 minutter og omrørt i 6 timer under dannelsen av hydrogengass. Etter 12 timer ble intet utgangsstoff påvist ved HPLC. Metyl tert-butyleter (70 g) ble
15 tilsatt, og reaksjonen ble stanset med 20% vandig ammoniumklorid (170 g). Igjen dannes hydrogengass. Begge sjiktene ble blandet i 30 minutter og separert. Ekstraktet ble vasket med vann (135 g), inndampet til omtrent 115 ml, fortynnet med tetrahydrofuran (125 g), inndampet til 115 ml, ladet med tetrahydrofuran (125 g), inndampet til 115 ml og ladet med etanol (220 g), hvorved det dannes et fast stoff. Oppslemmingen ble inndampet til omtrent 70 ml, ladet med etanol (165 g) og blandet i 2-3 timer (væskeskonsentrasjonen var 3,01 mg/mL) og filtrert. Det faste stoff ble vasket med etanol (2 x 77 g)
20 og tørket i en vakuumovn ved 40°C i 10 timer. En blanding av det faste og tetrahydrofuran (41 g) ble varmet opp til 50°C i 30 minutter, behandlet med etanol (146 g), omrørt i 1 time, avkjølt til 20°C (væskeskonsentrasjonen var 5,12 mg/mL), og filtrert. Det faste ble vasket med etanol (73 g) og tørket i en vakuumovn ved 40°C i 10 timer. En blanding av det faste materiale og tetrahydrofuran (37 g) ble varmet opp til 50°C i 30 minutter, behandlet med etanol (133 g), omrørt i 1 time, avkjølt til 20°C
25 (væskeskonsentrasjonen var 5,1 mg/mL) og filtrert. Det faste materiale ble vasket én gang med etanol (67 g) og tørket i vakuumovnen ved 40°C i 10 timer.

EKSEMPEL 6: 4-(4-((2-(4-Klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzosyre

[0235] 2-Metyltetrahydrofuran (20 g) og heptan (63 g) ble omrørt til homogenitet for bruk
35 som produktskyllevann. NaCl (48 g) ble løst opp i vann (146 g) for bruk i opparbeidelsen. KH_2PO_4 (40 g) og NaCl (51 g) ble løst opp i vann (291 g) for bruk i opparbeidelsen. En oppløsning av NaOH (13 g) ble løst opp i vann (113 g), behandlet med EKSEMPEL 5 og 2-metyltetrahydrofuran (125 g), omrørt i 30 minutter, justert til $25-30^\circ\text{C}$, behandlet med etanol (81 g), overført til en kolbe mens man holdt den indre temperatur under 35°C , justert til $65 \pm 5^\circ\text{C}$, omrørt i minst 16 timer, inntil reaksjonen var fullført
40 ifølge HPLC-analyse ($<1\%$ EKSEMPEL 5), avkjølt til 20°C , og fikk stå i ca. 30 minutter. Det lavere sjikt ble fjernet etter prøvetaking for å teste for produkttap. En del av den monobasiske fosfatoppløsning (219 g) ble overført til reaktoren, og innholdet ble blandet i 30 minutter og fikk stå i 30 minutter. Det lavere sjikt ble fjernet etter prøvetaking for å teste for produkttap etter pH bestemmelse. Omtrent halvparten av den ca. 25 vekt% vandige NaCl-oppløsning (91 g) ble fylt i reaktoren, og innholdet ble omrørt i minst 15

minutter og fikk stå i 15 minutter. Det lavere sjikt ble overført til trommeler etter prøvetaking for å teste for produkttap, og resten av 25 vekt% NaCl-oppløsningen (ca. 97 g) ble fylt i reaktoren. Innholdet ble blandet i minst 15 minutter og fikk stå i minst 1 time. Det lavere sjikt ble overført til trommeler etter prøvetaking for å teste for produkttap. 2-Metyltetrahydrofuran (125 g) ble fylt i reaktoren, og innholdet ble omrørt i minst 10 minutter. Produktoppløsningen ble overført gjennom et nylonfilter til skyllereaktoren ved bruk av 2-metyltetrahydrofuran for å skylle kanistrene (4 g 2-metyltetrahydrofuran per kanister) og destillert under vakuum ved en manteltemperatur på ca. 40°C til omtrent 214 ml. Mens vakuomet ble vedlikeholdt og volumet var ca. 214 ml, tilsatte man 2-metyltetrahydrofuran (375 g) i porsjoner for å azeotropisk tørke produktoppløsningen. Man tok prøver av denne oppløsning under destillasjonen for å bestemme fuktighetsinnholdet (målet var <1% vann). Oppløsningen ble inndampet under vakuum til omtrent 73 ml, og den indre temperatur ble justert til omtrent 45°C (mål: 40°C). Innholdet ble omrørt i 1 time, behandlet med heptan (172 g) i 30 minutter og omrørt ved omtrent 45°C (mål: 40°C) i 2 timer og omtrent 25°C (mål: 20°C) i 2 timer. Produktsuspensjonen ble destillert under vakuum til 140 ml, og den indre temperatur ble justert til omtrent 25°C (mål: 20°C). Blandingen ble vakuumfiltrert, og væskene ble resirkulert én gang for å skylle kolben. Filtratet ble skylt med en del av heptan/2-metyltetrahydrofuran-oppløsningen (41 g), idet man lot skyllevannet sitte på kaken i minst 15 minutter før man påførte vakuum. Skyllingen ble gjentatt med resten av heptan/2-metyltetrahydrofuran-oppløsningen (omtrent 22 g), idet man igjen lot skyllevannet sitte på kaken i minst 15 minutter før vakuum ble påført. Væskene og skyllevannene ble testet atskilt for produkttap. Filterpotten ble spylt i minst 2 timer med nitrogen, og produktet ble overført til en tørkemaskin og tørket under vakuum med en nitrogenblødning som var mindre enn eller lik 40°C (mål: 35°C), i minst 12 timer.

EKSEMPEL 7: N-(4-(4-((2-(4-Klorfenyl)-5,5-dimetyl-1-cykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-yl)-1-((fenylsulfanyl)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid

[0236] En blanding av 4-(((1R)-3-morfolin-4-yl-1-((fenyltio)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid (8,575 g) (EKSEMPEL 17), EKSEMPEL 6 (6,4 g), 4-dimetylaminopyridin (4,4 g), 1-etyl-3-(3-(dimetyl(amino)propyl)karbodiimidhydroklorid (4,1 g) og diklormetan (80 g) ble varmet opp til 30°C, avkjølt til romtemperatur, reaksjonen ble stanset med N,N-dimyletylendiamin (1,1 g), og det hele ble destillert til 30 ml, behandlet med vann (5,4 g) og etylacetat (97 g), destillert til 65 ml, behandlet med vann (5,4 g) og etylacetat (97 g), destillert til 80 ml og behandlet med 10% eddiksyre/0,75% saltvann (182 g) og etyl acetat (65 g). Sjiktene ble atskilt, og ekstraktet ble vasket med 10% vandig eddiksyre/0,75% saltvann (182 g), 25% vandig K₂HPO₄ (180 g) og pH 7-bufferoppløsning (163 g), inndampet til 35 ml og etterdestillert med etyl acetat (120 g, 120 g og 60 g), idet man inndampet til 35 ml etter hver tilsetning. Ekstraktet ble deretter behandlet med etyl acetat (60 g), og oppløsningen ble fortynnet med etanol (71 g) og politur-filtrert gjennom et 0,5 mm polypropylenfilter inn i en reaktor med en etylacetatskylling (20 g). I en atskilt reaktor, forberedte man HCl (2,8 g) i etanol (80 g) og politur-filtrerte dette gjennom et atskilt filter og plasserte i reaktoren. Polityr-filtreringen av oppløsningen fjernet rest-fosfatsalter fra det endelige ekstrat. Oppløsningen ble inndampet til omtrent 150 ml og holdt slik mens man utførte en ytterligere tilføring av etanol (160 g), oppvarmet til 45°C, behandlet med pøder (90 mg) i etanol (1 g), omrørt i 12 timer, avkjølt til 20°C og omrørt i ytterligere 4 timer. Analyse av filtratene viste at krystallisasjonen var fullført. Oppslemmingen ble filtrert, og det faste materialet ble skylt med etanol (2 x 57 g). Skyllevannene ble tilført oppslemmingsvis uten vakuum (kontakttid 15-25 minutter for hver) og deretter fjernet ved vakuumfiltrering. Man tok prøver av den våte kaken for å se om det forelå urenheter, for å bestemme

om det ville være nødvendig med omkrystallisasjon. Det faste materiale ble tørket under vakuum og nitrogen ved 50°C i 3 dager. Analysen av prøven fra tørkemaskinen (GPAS-rest-løsemiddelmetode) viste at tørkingen var fullført. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ ppm 1,08 (s, 5H) 1,57 (t, $J=6,38$ Hz, 2H) 2,11 (s, 2H) 2,26-2,34 (m, 1H) 2,40 (t, $J=5,69$ Hz, 2H) 3,18-3,27 (m, 4H) 3,42 (dd, $J=14,48$, 4,87 Hz, 2H) 3,69 (s, 2H) 3,87 (s, 2H) 4,14 (s, 1H) 6,99 (td, $J=6,07$, 2,54 Hz, 3H) 7,11-7,19 (m, 5H) 7,29-7,32 (m, 2H) 7,37-7,41 (m, 2H) 7,76 (d, $J=9,06$ Hz, 2H) 8,07 (dd, $J=9,19$, 2,33 Hz, 1H) 8,29 (d, $J=2,20$ Hz, 1H).

EKSEMPEL 8: 2-(Dietoksymetyl)-4,4-dimetylcykloheksanon

[0237] Til 34 ml $\text{HC}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_3$ (0,2 mol) ved -38°C tilsatte man dråpevis en oppløsning av 31 ml $\text{BF}_3(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$ i 90 ml CH_2Cl_2 (0,24 mol) i løpet av 15 minutter ved ca. -30°C . Blandingen ble varmet opp til 0°C og blandet i 10 minutter for å danne dietoksykarbeniumfluorborat. Blandingen ble avkjølt til -78°C , og 12,6 g dimetylcykloheksanon i 40 ml CH_2Cl_2 (0,1 mol) ble tilsatt, fulgt av en dråpevis tilsetning av 52 ml N,N-diisopropyletylamin (0,3 mol) i 30 minutter. Blandingen ble omrørt ved -78°C i 1,5 timer. Den kalde reaksjonsblanding ble slukket i 1000 g vandig 6,5% NaHCO_3 . Diklormetan (250 ml) ble tilsatt, og blandingen ble omrørt kraftig i 10 minutter. De organiske stoffer ble vasket med 400 g kald vandig 1% H_2SO_4 og deretter med 400 g kaldt vann. De organiske stoffer ble tørket over MgSO_4 og filtrert, og filtratet ble inndampet for å gi tittelforbindelsen. GCMS: 183(ms/z).

EKSEMPEL 9: 1-(4-Klorfenyl)-2-(dietoksymetyl)-4,4-dimetylcykloheksanol

[0238] EKSEMPEL 8 ble løst opp i 200 ml tetrahydrofuran og avkjølt til -78°C , og 195 ml 1M klorfenylmagnesiumbromid (0,2 mol) ble tilsatt i løpet av 25 minutter. Blandingen ble blandet ved ca. -20°C i 2 timer. Reaksjonsblanding ble slukket med 200 g 20% vandig NH_4Cl ved ca. -7°C , ekstrahert med 400 ml etylacetat og deretter vasket med 20% vandig NH_4Cl , 5% vandig NaHCO_3 og 25% vandig NaCl . De organiske stoffer ble inndampet for å gi tittelforbindelsen.

EKSEMPEL 10: 2-Klor-5,5-dimetylcykloheks-1-enkarbaldehyd

[0239] En oppløsning av N,N-dimetylformamid (1,37 ekv.) i CH_2Cl_2 (1,5 vol.) ble avkjølt til 0°C , og deretter tilsatte man POCl_3 (1,25 ekv.) langsomt til N,N-dimetylformamidoppløsningen ved under 25°C . Den dannede oppløsning fikk varmes opp til romtemperatur. En oppløsning av 4,4-dimetylcykloheksanon (1,00 ekv.) i CH_2Cl_2 (1,4 vol.) ble tilsatt langsomt to til den ovennevnte oppløsning ved under 30°C , og deretter ble reaksjonsblanding omrørt ved 45°C over natten. Reaksjonsblanding ble slukket i en avkjølt 10% natriumacetatoppløsning (30,0 vol.) ved under 15°C , fulgt av en CH_2Cl_2 -skyling (4,6 vol.). Den slukkede blanding ble omrørt mens den fikk varmes opp til romtemperatur. Det organiske sjikt ble separert og deretter ble det vandige sjikt ekstrahert med CH_2Cl_2 (7,6 vol. x 3). Det organiske sjikt og CH_2Cl_2 -ekstraktene ble slått sammen og inndampet for å gi en oppløsning, og oppløsningen ble brukt i det neste trinn uten rensing. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10,1 (1H, s, CHO) ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10,1 (1H, s, CHO), 2,61-2,57 (2H, m), 2,09 (2H, s), 1,54-1,51 (2H, m), 0,95 (6H, s).

EKSEMPEL 11: 2-Fluorbenzensulfonylchlorid

[0240] Tittelforbindelsen ble ervervet i handelen fra Sigma-Aldrich.

EKSEMPEL 12: 2-Fluorbenzensulfonylfluorid

[0241] En 100-L rundbunnet kolbe utstyrt med opphengsomrører, nitrogeninnløp, temperaturprobe og isbad ble fylt med 2-fluorbenzensulfonylchlorid (50 g) og tetrahydrofuran (220 g). Oppløsningen ble avkjølt down til -5°C med et isbad. Tetrabutylammoniumfluorid (270 mL 1M i tetrahydrofuranoppløsning) ble tilsatt langsomt til reaktoren. Den indre temperatur ble holdt under 8°C .

Etter fullført tilsetning, viste HPLC at reaksjonen var fullført. Reaksjonen ble stanset ved å langsomt tilsette 250 g vann. Deretter tilsatte man 430 g toluen til reaksjonsblandingen. Sjøktene ble atskilt. Det organiske sjikt ble vasket to ganger med 250 g vann. Det organiske sjikt ble neddestillert under vakuum idet badtemperaturen var 48°C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,01-7,96 (m, 1H), 7,76-7,83 (m, 1H), 7,32-7,44 (m, 2H).

EKSEMPEL 13: 1-Fluor-2-((trifluormetyl)sulfonyl)benzen

[0242] Oppløsningen fra EKSEMPEL 12 (44,3g) i en oppløsning av 450 ml ble tilsatt til en rundbunnet kolbe utstyrt med opphengsomrører, nitrogeninnløp, kaldvannsbad og temperaturprobe. Det hele ble kjølt ned til 12°C. (((CH₃)₂N)₃S)⁺ (F₂Si(CH₃)₃)⁻, også kjent som TASF (6,1 g), ble tilsatt i én porsjon. Ruppert's reagensmiddel (370 g, CH₃SiCF₃) ble fylt langsomt til reaksjonsblandingen mens man holdt den indre temperatur under 23°C. Reaksjonen ble fullført etter tilsetningen. Vann (220 g) ble tilsatt for å stoppe reaksjonen, sjøktene ble atskilt, og det organiske sjikt ble vasket to ganger med 220 g vann. Den organiske oppløsning ble destillert under vakuum idet badtemperaturen var 50°C. Heptan (500 g) ble tilsatt til residuet, og blandingen ble neddestillert inntil løsemidlet var fjernet. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,01-8,05 (m, 1H), 7,84-7,87 (m, 1H), 7,44-7,48 (m, 1H), 7,36-7,39 (m 1H).

EKSEMPEL 13: 1-Fluor-2-((trifluormetyl)sulfonyl)benzen

[0243] En 1 liters tre-halset rundbunnet kolbe utstyrt med en magnetisk rørepinne og en J-Chemthermocouple ble fylt med natriummetalltrifluormetansulfinat (9,29 g, 59,5 mmol), bis-(2-fluorfenyl)jodniumtetrafluorborat (18,5 g, 45,8 mmol) (J. Org. Chem. 2008, 73, 4602) og kobber(I)oksid (0,131 g, 0,92 mmol). Kolben ble spyllt med nitrogen i 30 minutter. Avgasset N,N-dimetylformamid (225 mL) ble tilsatt til kolben, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved 50°C i 16 timer under en positiv atmosfære av nitrogen. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur, fortynnet med 500 mL isopropylacetat og overført til en 2 L separasjonstrakt. Det organiske sjikt ble vasket med 500 mL 5% vandig K₂CO₃ oppløsning. Det organiske sjikt ble vasket med vann (500 mL x 2), fulgt av vasking med 250 mL saltvann. Det organiske sjikt ble tørket over magnesium sulfat, filtrert gjennom diatoméjord og inndampet under vakuum for å gi tittelforbindelsen. Produktet ble ytterligere rensed ved destillasjon. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,03 (t, J = 7,3, 1H), 7,85 (dd, J = 7,5, 13,2, 1H), 7,45 (t, J = 7,7, 1H), 7,36 (t, J = 9,1, 1H). ¹⁹F NMR (470 MHz, CDCl₃) δ 77,4 (d, J = 9,4, 3F), d 102,7 (m, 1F). HPLC: Zorbax SB-C18 4,6 x 150 mm, 3,5 mm, metode: 90% 0,1% H₃PO₄ og 10% CH₃CN, hevet til 90% CH₃CN i løpet av 7 minutter, holdt i 3 minutter, redusert til 10% CH₃CN i løpet av 1 minutt; top ved 6,58 minutter.

EKSEMPEL 13: 1-Fluor-2-((trifluormetyl)sulfonyl)benzen

[0244] Mesityl-2-fluorfenyljodniumtriflat (Sanford M et al. JACS, 2005, 127, 7330 og Widdowson, D. et al. Tetrahedron Letters 2000, 41, 5393.) (0,1 g, 0,204 mmol), natriummetalltrifluormetansulfinat (0,035 g, 0,224 mmol) og kobber(I)oksid (2,92 mg, 0,020 mmol) ble malt opp inn i en reaktor utstyrt med en magnetisk rørepinne. N,N-dimetylformamid (1 mL) ble tilsatt, og reaktoren ble lukket og oppvarmet til 25°C i 24 timer. HPLC-analyse av den ubehandlede reaksjonsblanding viste at det var blitt dannet tittelforbindelse.

EKSEMPEL 14: 4-Fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonylklorid

[0245] EKSEMPEL 13 (80 g) ble fylt i en reaktor utstyrt med opphengsrørverk, nitrogeninnløp, kondensator, skrubber, temperaturprobe og varmebad. Klorosulfonsyre (307 g) ble tilsatt langsomt gjennom en ytterligere trakt. Blandingen ble deretter varmet opp til 120°C og holdt ved 120°C i 22 timer. Blandingen ble kjølt ned til romtemperatur. Tionylklorid (118 g) ble tilsatt til reaksjonsblandingen i én porsjon ved omgivelsestemperaturen. Blandingen ble omrørt ved 25°C i 24 timer. Man tok en

prøve, og HPLC viste at reaksjonen var fullført med 1,1% av sulfonsyre igjen. Isopropyl acetat (775 g) ble kjølt ned til -50°C. Vann (600 g) ble tilsatt til isopropylacetatoppløsningen.. Reaksjonsblandingen ble langsomt overført til isopropylacetat/is-blandingen gjennom en ytterligere trakt. Den indre temperatur økte til 0,8°C under tilsetningen. Den kalde reaksjonsblanding ble varmet opp til 15°C, og sjiktene ble atskilt. Det organiske sjikt ble used i det neste trinn (EKSEMPEL 15) uten isolering.

EKSEMPEL 15: 4-Fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid

[0246] Oppløsningen fra EKSEMPEL 14 ble fylt i en kolbe utstyrt med opphengsrørverk, nitrogeninnløp, temperaturprobe og kjølebad. Oppløsningen ble kjølt ned til -50°C ved bruk av at aceton/tørris-bad. Ammoniumhydroksidoppløsning (238 g) ble tilsatt til reaksjonsblandingen gjennom en ytterligere trakt. Den indre temperatur ble holdt ved ca. -40°C. HPLC viste at reaksjonen var fullført. Oppløsningen ble kjølt ned til -60°C. 6 N HCl (600 g) ble langsomt tilsatt til reaksjonsblandingen for å holde temperaturen under -35°C. Blandingen ble varmet opp til romtemperatur. Sjiktene ble atskilt, og det organiske sjikt ble vasket to ganger med 375 g 4 N HCl. Det organiske sjikt ble neddestillert under vakuum med en badtemperatur fra 40 til 50°C. Toluene (700 g) ble tilsatt til residuet, og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i en time. Blandingen ble filtrert og vasket med toluen for å gi tittelforbindelsen.

EKSEMPEL 16: (1R)-3-Morfolin-4-yl-1-((fenyltio)metyl)propylamin

[0247] Tittelforbindelsen kan fremstilles slik som det beskrives i US-patent 7,390,799 B2.

EKSEMPEL 17: 4-(((1R)-3-Morfolin-4-yl-1-((fenyltio)metyl)propyl)-amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid

[0248] Tittelforbindelsen kan fremstilles slik som det beskrives i US-patent 7,390,799 B2.

P a t e n t k r a v

1. Fremgangsmåte for å fremstille N-(4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetyl-1-cykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-yl)-1-((fenylsulfanyl)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, omfattende

5 å:

(e) omsette 2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-karbaldehyd, etyl-4-piperazin-1-ylbenzoat og et første reduksjonsmiddel, og isolere eller ikke isolere etyl-4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)-metyl)-piperazin-1-yl)-benzoatet;

(f) omsette etyl-4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat og en vandig tredje base, og isolere eller ikke isolere 4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzosyren; og

(g) omsette 4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-benzosyre, 4-(((1R)-3-morfolin-4-yl-1-((fenyltio)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)-benzensulfonamid og et første koblingsmiddel med eller uten en fjerde base og med eller uten et tilleggskoblingsmiddel, og isolere eller ikke isolere N-(4-(4-((2-(4-klorfenyl)-4,5-dimetyl-1-cykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-yl)-1-((fenylsulfanyl)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamidet.

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, omfattende å:

(a) omsette 4,4-dimetylcykloheksanon, et alkylformiat og en første base for å gi (2E)-2-(hydroksymetylen)-4,4-dimetylcykloheksanon, og isolere eller ikke isolere (2E)-2-(hydroksymetylen)-4,4-dimetylcykloheksanonet;

(b) omsette (2E)-2-(hydroksymetylen)-4,4-dimetylcykloheksanonet, en andre base og et første reagensmiddel som har en silyleter-beskyttelsesgruppe, for å gi et første beskyttet (2E)-2-(hydroksymetylen)-4,4-dimetylcykloheksanon, og isolere eller ikke isolere det første beskyttede (2E)-2-(hydroksymetylen)-4,4-dimetylcykloheksanon;

(c) omsette det første beskyttede (2E)-2-(hydroksymetylen)-4,4-dimetylcykloheksanon og 4-klorfenyl magnesiumbromid for å gi en første beskyttet (2E)-1-(4-klorfenyl)-2-(hydroksymetylen)-4,4-dimetylcykloheksanol; og isolere eller ikke isolere den første beskyttede (2E)-1-(4-klorfenyl)-2-(hydroksymetylen)-4,4-dimetylcykloheksanol; og

(d) omsette den første beskyttede (2E)-1-(4-klorfenyl)-2-(hydroksymetylen)-4,4-dimetylcykloheksanol og en første syre for å gi 2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-karbaldehyd, og isolere eller ikke isolere 2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-karbaldehydet;

(e) omsette 2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-karbaldehyd, etyl-4-piperazin-1-ylbenzoat og det første reduksjonsmiddel, og isolere eller ikke isolere etyl-4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)-metyl)-piperazin-1-yl)-benzoatet;

(f) omsette etyl-4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat og den vandige tredje base, og isolere eller ikke isolere 4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzosyren; og

(g) omsette 4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-benzosyre, 4-(((1R)-3-morfolin-4-yl-1-((fenyltio)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)-benzensulfonamid, det første koblingsreagensmiddel og valgfritt det første tilleggskoblingsmiddel, og isolere eller ikke isolere N-(4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetyl-1-cykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-yl)-1-((fenylsulfanyl)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamidet.

3. Fremgangsmåte ifølge krav 1, omfattende å:

(a) omsette 4,4-dimetylcykloheksanon, et alkylformiat og en første base for å gi (2E)-2-(hydroksymetylen)-4,4-dimetylcykloheksanon, og isolere eller ikke isolere (2E)-2-(hydroksymetylen)-

4,4-dimetylcykloheksanonet;

(b) omsette (2E)-2-(hydroksymetylen)-4,4-dimetylcykloheksanonet, en andre base og et første reagensmiddel som har en silyleter-beskyttelsesgruppe, for å gi et første beskyttet (2E)-2-(hydroksymetylen)-4,4-dimetylcykloheksanon, og isolere eller ikke isolere det første beskyttede (2E)-2-(hydroksymetylen)-4,4-dimetylcykloheksanon;

(c) omsette det første beskyttede (2E)-2-(hydroksymetylen)-4,4-dimetylcykloheksanon og 4-klorfenylmagnesiumbromid for å gi en første beskyttet (2E)-1-(4-klorfenyl)-2-(hydroksymetylen)-4,4-dimetylcykloheksanol; og isolere eller ikke isolere den første beskyttede (2E)-1-(4-klorfenyl)-2-(hydroksymetylen)-4,4-dimetylcykloheksanol; og

(d) omsette den første beskyttede (2E)-1-(4-klorfenyl)-2-(hydroksymetylen)-4,4-dimetylcykloheksanol og en første syre for å gi 2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-karbaldehyd, og isolere eller ikke isolere 2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-karbaldehydet;

(e) omsette 2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-karbaldehyd, etyl-4-piperazin-1-ylbenzoat og det første reduksjonsmiddel, og isolere eller ikke isolere etyl-4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)-metyl)-piperazin-1-yl)-benzoatet;

(f) omsette etyl-4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat og den vandige tredje base, og isolere eller ikke isolere 4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzosyren;

(m) omsette 2-fluorbenzensulfonylchlorid og en første fluoridkilde for å gi 2-fluorbenzensulfonylfluorid, og isolere eller ikke isolere 2-fluorbenzensulfonylfluoridet;

(n) omsette 2-fluorbenzensulfonylfluoridet, Ruppert's reagensmiddel (CH_3SiCF_3), og en andre fluoridkilde for å gi 1-fluor-2-((trifluormetyl)sulfonyl)benzen, og isolere eller ikke isolere 1-fluor-2-((trifluormetyl)sulfonyl)benzenet;

(o) omsette 1-fluor-2-((trifluormetyl)sulfonyl)benzen og klorsulfonsyre for å gi 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonylchlorid, og isolere eller ikke isolere 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl) benzensulfonylchloridet;

(p) omsette 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonylchlorid og en første kilde for NH_3 for å gi 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid, og isolere eller ikke isolere 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamidet;

(q) omsette 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid, (1R)-3-morfolin-4-yl-1-((fenyltio)metyl)propylamin og en sjette base for å gi 4-(((1R)-3-morfolin-4-yl-1-((fenyltio)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid, og isolere eller ikke isolere 4-(((1R)-3-morfolin-4-yl-1-((fenyltio)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamidet; og

(g) omsette 4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-benzosyre, 4-(((1R)-3-morfolin-4-yl-1-((fenyltio)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid, det første koblingsreagensmiddel og valgfritt det første tilleggskoblingsmiddel, og isolere eller ikke isolere N-(4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetyl-1-cykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-yl)-1-((fenyilsulfanyl)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamidet.

4. Fremgangsmåte ifølge krav 1, omfattende å:

(a) omsette 4,4-dimetylcykloheksanon, et alkylformiat og en første base for å gi (2E)-2-(hydroksymetylen)-4,4-dimetylcykloheksanon, og isolere eller ikke isolere (2E)-2-(hydroksymetylen)-4,4-dimetylcykloheksanonet;

(b) omsette (2E)-2-(hydroksymetylen)-4,4-dimetylcykloheksanonet, en andre base og et første reagensmiddel som har en silyleter-beskyttelsesgruppe, for å gi et første beskyttet (2E)-2-(hydroksymetylen)-4,4-dimetylcykloheksanon, og isolere eller ikke isolere det første beskyttede (2E)-2-(hydroksymetylen)-4,4-dimetylcykloheksanon;

(c) omsette det første beskyttede (2E)-2-(hydroksymetylen)-4,4-dimetylcykloheksanon og 4-klorfenylmagnesiumbromid for å gi en første beskyttet (2E)-1-(4-klorfenyl)-2-(hydroksymetylen)-4,4-dimetylcykloheksanol; og isolere eller ikke isolere den første beskyttede (2E)-1-(4-klorfenyl)-2-(hydroksymetylen)-4,4-dimetylcykloheksanol; og

(d) omsette den første beskyttede (2E)-1-(4-klorfenyl)-2-(hydroksymetylen)-4,4-dimetylcykloheksanol og en første syre for å gi 2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-karbaldehyd, og isolere eller ikke isolere 2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-karbaldehydet;

(e) omsette 2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-karbaldehyd, etyl-4-piperazin-1-ylbenzoat og det første reduksjonsmiddel, og isolere eller ikke isolere etyl-4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)-metyl)-piperazin-1-yl)-benzoatet;

(f) omsette etyl-4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat og den vandige tredje base, og isolere eller ikke isolere 4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzosyren;

(r) omsette et første metalltrifluormetansulfonat, en første arylfluoridkilde og en første katalysator for å gi 1-fluor-2-((trifluormetyl)sulfonyl)benzen, og isolere eller ikke isolere 1-fluor-2-((trifluormetyl)sulfonyl) benzenet;

(o) omsette 1-fluor-2-((trifluormetyl)sulfonyl)benzen og klorsulfonsyre for å gi 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonylchlorid, og isolere eller ikke isolere 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl) benzensulfonylchloridet;

(p) omsette 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonylchlorid og en første kilde for NH_3 for å gi 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid, og isolere eller ikke isolere 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamidet;

(q) omsette 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid, (1R)-3-morfolin-4-yl-1-((fenyltio)metyl)propylamin og en sjettede base for å gi 4-(((1R)-3-morfolin-4-yl-1-((fenyltio)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid, og isolere eller ikke isolere 4-(((1R)-3-morfolin-4-yl-1-((fenyltio)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamidet; og

(g) omsette 4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-benzosyre, 4-(((1R)-3-morfolin-4-yl-1-((fenyltio)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid, det første koblingsreagensmiddel og valgfritt det første tilleggskoblingsmiddel, og isolere eller ikke isolere N-(4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetyl-1-cykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-yl)-1-((fenylsulfanyl)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamidet.

5. Fremgangsmåte ifølge krav 1, omfattende å:

(a) omsette 4,4-dimetylcykloheksanon, etylformiat og kalium-tert-butoksid for å gi (2E)-2-(hydroksymetylen)-4,4-dimetylcykloheksanon, og isolere eller ikke isolere (2E)-2-(hydroksymetylen)-4,4-dimetylcykloheksanonet;

(b) omsette (2E)-2-(hydroksymetylen)-4,4-dimetylcykloheksanonet, trietylamin og trimetylklorsilan, tert-butylklordimetylsilan eller triisopropylklorsilan for å gi (2E)-4,4-dimetyl-2-(((triisopropylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanon, (2E)-4,4-dimetyl-2-(((trimetylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanon eller (2E)-2-(((tert-butyl(dimetyl)silyl)oksy)metylen)-4,4-dimetylcykloheksanon, og isolere eller ikke isolere (2E)-4,4-dimetyl-2-(((triisopropylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanonet, (2E)-4,4-dimetyl-2-(((trimetylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanonet eller (2E)-2-(((tert-butyl(dimetyl)silyl)oksy)metylen)-4,4-dimetylcykloheksanonet;

(c) omsette (2E)-4,4-dimetyl-2-(((triisopropylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanon, (2E)-4,4-dimetyl-2-(((trimetylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanon eller (2E)-2-(((tert-butyl(dimetyl)silyl)oksy)metylen)-4,4-dimetylcykloheksanon og 4-klorfenylmagnesiumbromid for å gi ((2E)-1-(4-klorfenyl)-4,4-dimetyl-2-(((tri-isopropylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanol, (2E)-1-(4-klorfenyl)-4,4-dimetyl-2-

(((trimetylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanol eller (2E)-2-(((tert-butyl(dimetyl)silyl)oksy)metylen)-1-(4-
 klorfenyl)-4,4-dimetylcykloheksanol; og isolere eller ikke isolere (2E)-1-(4-klorfenyl)-4,4-dimetyl-2-
 (((triisopropylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanolen, (2E)-1-(4-klorfenyl)-4,4-dimetyl-2-(((trimetylsilyl)-
 oksy)metylen)cykloheksanolen eller (2E)-2-(((tert-butyl(dimetyl)silyl)oksy)metylen)-1-(4-klorfenyl)-
 4,4-dimetylcykloheksanolen;

(d) omsette (2E)-1-(4-klorfenyl)-4,4-dimetyl-2-(((triisopropylsilyl)oksy)metylen)-
 cykloheksanol, (2E)-1-(4-klorfenyl)-4,4-dimetyl-2-(((trimetylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanol eller
 (2E)-2-(((tert-butyl(dimetyl)silyl)oksy)metylen)-1-(4-klorfenyl)-4,4-dimetylcykloheksanol og saltsyre
 for å gi 2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-karbaldehyd, og isolere eller ikke isolere 2-(4-
 klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-karbaldehydet;

(e) omsette 2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-karbaldehyd, etyl-4-piperazin-1-
 ylbenzoat og natriumtriacetoksyborhydrid, og isolere eller ikke isolere etyl-4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-
 dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoatet;

(f) omsette etyl-4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-
 yl)benzoat og vandig natriumhydroksid, og isolere eller ikke isolere 4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-
 dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzosyren; og

(g) omsette 4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-
 benzosyre, 4-(((1R)-3-morfolin-4-yl-1-((fenyltio)metyl)propyl)amino)-3-((tfluormetyl)sulfonyl)-
 benzonsulfonamid, 1-etyl-3-(3-(dimetylamino)propyl)karbodiimidhydroklorid og 4-
 dimetylamino-pyridin, og isolere eller ikke isolere N-(4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetyl-1-cykloheks-1-
 en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-yl)-1-((fenylsulfanyl)metyl)propyl)-
 amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamidet.

6. Fremgangsmåte ifølge krav 1, omfattende å:

(a) omsette 4,4-dimetylcykloheksanon, etylformiat og kalium-tert-butoksid for å gi (2E)-2-
 (hydroksymetylen)-4,4-dimetylcykloheksanon, og isolere eller ikke isolere (2E)-2-(hydroksymetylen)-
 4,4-dimetylcykloheksanonet;

(b) omsette (2E)-2-(hydroksymetylen)-4,4-dimetylcykloheksanonet, trietylamin og trimetyl-
 klorsilan, tert-butylklordimetylsilan eller triisopropylklorsilan for å gi (2E)-4,4-dimetyl-2-
 (((triisopropylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanon, (2E)-4,4-dimetyl-2-(((trimetylsilyl)oksy)metylen)-
 cykloheksanon eller (2E)-2-(((tert-butyl(dimetyl)silyl)oksy)metylen)-4,4-dimetylcykloheksanon, og
 isolere eller ikke isolere (2E)-4,4-dimetyl-2-(((triisopropylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanonet, (2E)-
 4,4-dimetyl-2-(((trimetylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanonet eller (2E)-2-(((tert-butyl(dimetyl)silyl)-
 oksy)metylen)-4,4-dimetylcykloheksanonet;

(c) omsette (2E)-4,4-dimetyl-2-(((triisopropylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanonet, (2E)-4,4-
 dimetyl-2-(((trimetylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanonet eller (2E)-2-(((tert-butyl(dimetyl)silyl)oksy)-
 metylen)-4,4-dimetylcykloheksanonet og 4-klorfenylmagnesiumbromid for å gi ((2E)-1-(4-klorfenyl)-4,4-
 dimetyl-2-(((triisopropylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanol, (2E)-1-(4-klorfenyl)-4,4-dimetyl-2-
 (((trimetylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanol eller (2E)-2-(((tert-butyl(dimetyl)silyl)oksy)metylen)-1-(4-
 klorfenyl)-4,4-dimetylcykloheksanol; og isolere eller ikke isolere (2E)-1-(4-klorfenyl)-4,4-dimetyl-2-
 (((triisopropylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanolen, (2E)-1-(4-klorfenyl)-4,4-dimetyl-2-(((trimetylsilyl)-
 oksy)metylen)cykloheksanolen eller (2E)-2-(((tert-butyl(dimetyl)silyl)oksy)metylen)-1-(4-klorfenyl)-
 4,4-dimetylcykloheksanolen;

(d) omsette (2E)-1-(4-klorfenyl)-4,4-dimetyl-2-(((triisopropylsilyl)oksy)metylen)-
 cykloheksanol, (2E)-1-(4-klorfenyl)-4,4-dimetyl-2-(((trimetylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanol eller
 (2E)-2-(((tert-butyl(dimetyl)silyl)oksy)metylen)-1-(4-klorfenyl)-4,4-dimetylcykloheksanol og saltsyre
 for å gi 2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-karbaldehyd, og isolere eller ikke isolere 2-(4-
 klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-karbaldehydet;

(e) omsette 2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-karbaldehyd, etyl-4-piperazin-1-ylbenzoat og natriumtriacetoksyborhydrid, og isolere eller ikke isolere etyl-4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoatet;

(f) omsette etyl-4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat og vandig natriumhydroksid, og isolere eller ikke isolere 4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzosyren;

(m) omsette 2-fluorbenzensulfonylchlorid og tetra-*n*-butylammoniumfluorid for å gi 2-fluorbenzensulfonylfluorid, og isolere eller ikke isolere 2-fluorbenzensulfonylfluoridet;

(n) omsette 2-fluorbenzensulfonylfluoridet, Ruppert's reagensmiddel (CH_3SiCF_3) og tris(dimetylamino)sulfoniumdifluortrimetylsilikat for å gi 1-fluor-2-((trifluormetyl)sulfonyl)benzen, og isolere eller ikke isolere 1-fluor-2-((trifluormetyl)sulfonyl)benzenet;

(o) omsette 1-fluor-2-((trifluormetyl)sulfonyl)benzen og klorsulfonsyre for å gi 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonylchlorid, og isolere eller ikke isolere 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl) benzensulfonylchloridet;

(p) omsette 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonylchlorid og vandig ammoniumhydroksid for å gi 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid, og isolere eller ikke isolere 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamidet;

(q) omsette 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid, (1R)-3-morfolin-4-yl-1-((fenylio)metyl)propylamin og trietylamin for å gi 4-(((1R)-3-morfolin-4-yl-1-((fenylio)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid, og isolere eller ikke isolere 4-(((1R)-3-morfolin-4-yl-1-((fenylio)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamidet; og

(g) omsette 4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzosyre, 4-(((1R)-3-morfolin-4-yl-1-((fenylio)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid, 1-etyl-3-(3-(dimetylaminopropyl)karbodiimidhydroksid og 4-dimetylaminopyridin, og isolere eller ikke isolere N-(4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetyl-1-cykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-yl)-1-((fenyli)sulfonyl)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamidet.

7. Fremgangsmåte ifølge krav 1, omfattende å:

(a) omsette 4,4-dimetylcykloheksanon, etylformiat og kalium-tert-butoksid for å gi (2E)-2-(hydroksymetylen)-4,4-dimetylcykloheksanon, og isolere eller ikke isolere (2E)-2-(hydroksymetylen)-4,4-dimetylcykloheksanonet;

(b) omsette (2E)-2-(hydroksymetylen)-4,4-dimetylcykloheksanonet, trietylamin og trimetylklorsilan, tert-butylklordimetylsilan eller triisopropylklorsilan for å gi (2E)-4,4-dimetyl-2-(((triisopropylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanon, (2E)-4,4-dimetyl-2-(((trimetylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanon eller (2E)-2-(((tert-butyl(dimetyl)silyl)oksy)metylen)-4,4-dimetylcykloheksanon, og isolere eller ikke isolere (2E)-4,4-dimetyl-2-(((triisopropylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanonet, (2E)-4,4-dimetyl-2-(((trimetylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanonet eller (2E)-2-(((tert-butyl(dimetyl)silyl)oksy)metylen)-4,4-dimetylcykloheksanonet;

(c) omsette (2E)-4,4-dimetyl-2-(((triisopropylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanonet, (2E)-4,4-dimetyl-2-(((trimetylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanonet eller (2E)-2-(((tert-butyl(dimetyl)silyl)oksy)metylen)-4,4-dimetylcykloheksanonet og 4-klorfenylmagnesiumbromid for å gi ((2E)-1-(4-klorfenyl)-4,4-dimetyl-2-(((triisopropylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanol, (2E)-1-(4-klorfenyl)-4,4-dimetyl-2-(((trimetylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanol eller (2E)-2-(((tert-butyl(dimetyl)silyl)oksy)metylen)-1-(4-klorfenyl)-4,4-dimetylcykloheksanol; og isolere eller ikke isolere (2E)-1-(4-klorfenyl)-4,4-dimetyl-2-(((triisopropylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanolen, (2E)-1-(4-klorfenyl)-4,4-dimetyl-2-(((trimetylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanolen eller (2E)-2-(((tert-butyl(dimetyl)silyl)oksy)metylen)-1-(4-klorfenyl)-4,4-dimetylcykloheksanolen;

(d) omsette (2E)-1-(4-klorfenyl)-4,4-dimetyl-2-(((triisopropylsilyl)oksy)metylen)-cykloheksanol, (2E)-1-(4-klorfenyl)-4,4-dimetyl-2-(((trimethylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanol eller (2E)-2-(((tert-butyl(dimetyl)silyl)oksy)metylen)-1-(4-klorfenyl)-4,4-dimetylcykloheksanol og saltsyre for å gi 2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-karbaldehyd, og isolere eller ikke isolere 2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-karbaldehydet;

(e) omsette 2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-karbaldehyd, etyl-4-piperazin-1-ylbenzoat og natriumtriacetoksyborhydrid, og isolere eller ikke isolere etyl-4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoatet;

(f) omsette etyl-4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat og vandig natriumhydroksid, og isolere eller ikke isolere 4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzosyren;

(r) omsette natriummetalltrifluormetansulfonat, bis-(2-fluorfenyl)jodniumtetrafluorborat og kobber(I)oksid for å gi 1-fluor-2-((trifluormetyl)sulfonyl)benzen, og isolere eller ikke isolere 1-fluor-2-((trifluormetyl)sulfonyl)benzenet;

(o) omsette 1-fluor-2-((trifluormetyl)sulfonyl)benzen og klorsulfonsyre for å gi 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonylchlorid, og isolere eller ikke isolere 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonylchloridet;

(p) omsette 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonylchlorid og vandig ammoniumhydroksid for å gi 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid, og isolere eller ikke isolere 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamidet;

(q) omsette 4-fluor-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid, (1R)-3-morfolin-4-yl-1-((fenyltio)metyl)propylamin og trietylamin for å gi 4-(((1R)-3-morfolin-4-yl-1-((fenyltio)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamid, og isolere eller ikke isolere 4-(((1R)-3-morfolin-4-yl-1-((fenyltio)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamidet; og

(g) omsette 4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-benzosyre, 4-(((1R)-3-morfolin-4-yl-1-((fenyltio)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)-benzensulfonamid, 1-etyl-3-(3-(dimetylamino)propyl)karbodiimidhydroklorid og 4-dimetylamino-pyridin, og isolere eller ikke isolere N-(4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetyl-1-cykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-yl)-1-((fenylsulfanyl)metyl)propyl)-amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamidet.

8. Fremgangsmåte ifølge krav 1, omfattende å:

(e) omsette 2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-karbaldehyd, etyl-4-piperazin-1-ylbenzoat og natriumtriacetoksyborhydrid, og isolere eller ikke isolere etyl-4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoatet;

(f) omsette etyl-4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat og vandig natriumhydroksid, og isolere eller ikke isolere 4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzosyren; og

(g) omsette 4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-benzosyre, 4-(((1R)-3-morfolin-4-yl-1-((fenyltio)metyl)propyl)amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)-benzensulfonamid, 1-etyl-3-(3-(dimetylamino)propyl)karbodiimidhydroklorid og 4-dimetylamino-pyridin og isolere eller ikke isolere N-(4-(4-((2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetyl-1-cykloheks-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-yl)-1-((fenylsulfanyl)metyl)propyl)-amino)-3-((trifluormetyl)sulfonyl)benzensulfonamidet.

9. Forbindelse eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, valgt fra gruppen omfattende (2E)-4,4-dimetyl-2-(((triisopropylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanon, (2E)-4,4-dimetyl-2-(((trimethylsilyl)oksy)metylen)cykloheksanon og (2E)-2-(((tert-butyl(dimetyl)silyl)oksy)metylen)-4,4-dimetylcykloheksanon.

10. Forbindelsen 2-(4-klorfenyl)-5,5-dimetylcykloheks-1-en-1-karbaldehyd eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.