



(12) **Oversettelse av  
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2358717 B1**

**NORGE**

(19) NO  
(51) Int Cl.  
**C07D 487/04 (2006.01)**  
**A61K 31/4162 (2006.01)**  
**A61P 3/10 (2006.01)**

**Patentstyret**

---

(21)	Oversettelse publisert	2014.01.20
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2013.08.21
(86)	Europeisk søknadsnr	09756204.5
(86)	Europeisk innleveringsdag	2009.11.11
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2011.08.24
(30)	Prioritet	2008.11.13, US, 199179 P
(84)	Utpekte stater	AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO SE SI SK SM TR
	Utpekte samarbeidende stater	AL BA RS
(73)	Innehaver	Merck Sharp & Dohme Corp., 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907, USA
(72)	Oppfinner	BIFTU, Tesfaye, 126 East Lincoln Avenue, RahwayNJ 07065-0907, USA CHEN, Ping, 126 East Lincoln Avenue, RahwayNJ 07065-0907, USA COX, Jason, M., 126 East Lincoln Avenue, RahwayNJ 07065-0907, USA WEBER, Ann, E., 126 East Lincoln Avenue, RahwayNJy 07065-0907, USA
(74)	Fullmektig	Tandbergs Patentkontor AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge
(54)	Benevnelse	<b>AMINOTETRAHYDROPYRANER SOM DIPEPTIDYLPEPTIDASE IV-INHIBITORER FOR BEHANDLING ELLER FOREBYGGELSE AV DIABETES</b>
(56)	Anførte publikasjoner	WO-A1-2008/060488 WO-A2-2007/087231 WO-A2-2007/126745

## OPPFINNELSENS OMRÅDE

[0001] Den foreliggende oppfinnelsen vedrører nye substituerte aminotetrahydro-pyraner som er inhibitorer av dipeptidylpeptidase-IV-enzymet ("DPP-4-inhibitorer") og som er anvendbar ved behandling eller forebygging av sykdommer hvorved

5 dipeptidylpeptidase-IV-enzymet er involvert, slik som diabetes og særlig type 2 diabetes. Oppfinnelsen er også rettet mot farmasøytiske sammensetninger som omfatter disse forbindelsene og disse forbindelsene og sammensetningene for anvendelse ved forebygging eller behandling av slike sykdommer hvorved dipeptidylpeptidase-IV-enzymet er involvert.

10

## BAKGRUNN FOR OPPFINNELSEN

[0002] Diabetes refererer til en sykdomsprosess avledet fra flere årsaksfaktorer og karakterisert ved forhøyede nivåer av plasmaglukose eller hyperglykemi i fastende tilstand eller etter administrering av glukose under en oral glukosetoleransetest.

15 Vedvarende eller ukontrollert hyperglykemi er forbundet med økt og for tidlig sykkelighet og dødelighet. Ofte er unormal glukosehomeostase forbundet med både direkte og indirekte forandringer av lipid, lipoprotein og apolipoproteinmetabolisme og annen metabolsk og hemodynamisk sykdom. Derfor har pasienter med type 2 diabetes mellitus særlig økt risiko for makrovaskulære og mikrovaskulære komplikasjoner,

20 inkludert koronar hjertesykdom, slag, perifer vaskulær sykdom, hypertensjon, nefropati, nevropati og retinopati. Derfor er terapeutisk kontroll av glukosehomeostase, lipidmetabolisme og hypertensjon særlig viktig i den kliniske håndteringen og behandling av diabetes mellitus.

[0003] Det er to generelt anerkjente former for diabetes. Ved type 1 diabetes eller

25 insulinavhengig diabetes mellitus (IDDM), produserer pasienter lite eller ingen insulin, hormonet som regulerer glukoseutnyttelse. Ved type 2 diabetes eller ikke-insulinavhengig diabetes mellitus (NIDDM) har pasientene ofte plasmainsulinnivåer som er de samme eller til og med forhøyet sammenlignet med ikke-diabetesindivider; imidlertid har disse pasientene utviklet en resistens mot insulinstimulerende effekt på

30 glukose- og lipidmetabolisme i hovedinsulinsensitivt vev, som er muskel-, lever- og adipøst vev, og plasmainsulinnivåene, når de er forhøyet, er utilstrekkelige til å overvinne den utpregede insulinresistensen.

[0004] Insulinresistens skyldes ikke først og fremst et redusert antall insulinreseptorer, men en post-insulinreseptorbindingsdefekt som ennå ikke er forstått. Denne

35 motstanden mot insulinrespons resulterer i utilstrekkelig insulinaktivering av glukoseopptak, oksidering og lagring i muskel og utilstrekkelig insulinundertrykkelse av lipolyse i adipøst vev og glukoseproduksjon og sekresjon i leveren.

[0005] De tilgjengelige behandlingene for type 2 diabetes, som ikke har endret seg vesentlig på mange år, har anerkjente begrensninger. Mens fysisk trening og

reduksjoner i inntak av kalorier dramatisk vil forbedre den diabetiske tilstanden, er overholdelse av denne behandlingen svært dårlig på grunn av godt forskanset stillesittende livsstil og overflødig matforbruk, særlig av matvarer som inneholder store mengder mettet fett. Å øke plasmanivået av insulin ved administrering av sulfonyl-  
5 ureaer (f.eks. tolbutamid og glipizid) eller meglitinid, som stimulerer de pankreatiske  $\beta$ -cellene til å skille ut mer insulin, og/eller ved injeksjon av insulin når sulfonylureaer eller meglitinid blir ineffektive, kan resultere i insulinkonsentrasjoner som er høye nok til å stimulere det meget insulin-resistente vevet. Imidlertid kan farlig lave nivåer av plasmaglukose resultere fra administrering av insulin eller insulinsekretagoger (eng.:  
10 insulin secretagogues) (sulfonylureaer eller meglitinid), og et økt nivå av insulin-resistens på grunn av de enda høyere plasmainsulinnivåene kan forekomme.

Biguanidene øker insulinsensitivitet som resulterer i noen korreksjon av hyperglykemi. Imidlertid kan de to biguanidene, fenformin og metformin, indusere laktisk acidose og kvalme/diaré. Metformin har færre bivirkninger enn fenformin og er ofte foreskrevet  
15 for behandling av type 2 diabetes.

**[0006]** Glitazonene (dvs. 5-benzylthiazolidin-2,4-dioner) utgjør en ytterligere klasse av forbindelser med potensiale for lindring av mange symptomer på type 2 diabetes. Disse midlene øker insulinsensitiviteten i muskel-, lever- og adipøst vev i flere dyremodeller av type 2 diabetes som resulterer i delvis eller fullstendig korreksjon av de forhøyede  
20 plasmanivåene av glukose uten forekomst av hypoglykemi. Glitazonene som for tiden markedsføres er agonister av peroksisomproliferatoraktivert reseptor (PPAR), hovedsakelig PPAR-gammasubtypen. PPAR-gammaagonismen er generelt antatt å være ansvarlig for den forbedrede insulinsensitiviseringen som observeres med glitazonene. Nyere PPAR-agonister som blir testet for behandling av type 2 diabetes er  
25 agonister av alfa-, gamma- eller delta-undertypen, eller en kombinasjon av disse, og i mange tilfeller er de kjemisk forskjellige fra glitazonene (dvs. de er ikke thiazolidin-dioner i struktur). Alvorlige bivirkninger (f.eks. levertoksisitet) har forekommet med noen av glitazonene, som for eksempel troglitazon.

**[0007]** Ytterligere fremgangsmåter for å behandle sykdommen undersøkes fortsatt. Nye biokjemiske tilnærminger som nylig er blitt innført eller fortsatt er under utvikling inkluderer alfa-glukosidaseinhibitorer (f.eks. akarbose), GLP-1-etterligninger (f.eks. eksenatid og liraglutid), glukagonreseptorantagonister, glukokinaseaktivatorer og GPR-119-agonister.  
30

**[0008]** Forbindelser som er inhibitorer av dipeptidylpeptidase-IV ("DPP-4")-enzymet har også blitt funnet anvendbare for behandlingen av diabetes, særlig type 2 diabetes  
35 [se WO 97/40832; WO 98/19998; U.S. patentnr. 5 939 560; U.S. patentnr. 6 303 661; U.S. patentnr. 6 699 871; U.S. patentnr. 6 166 063; Bioorg. Med. Chem. Lett., 6: 1163-1166 (1996); Bioorg. Med. Chem. Lett., 6: 2745-2748 (1996); D.J. Drucker in Exp. Opin. Invest. Drugs, 12: 87-100 (2003); K. Augustyns, et al., Exp. Opin. Ther. Patents,

13: 499-510 (2003); Ann E. Weber, J. Med. Chem., 47: 4135-4141 (2004); J.J. Holst, Exp. Opin. Emerg. Drugs, 9: 155-166 (2004); D. Kim, et al., J. Med. Chem., 48: 141-151 (2005); K. Augustyns, Exp. Opin. Ther. Patents, 15: 1387-1407 (2005); H.-U. Demuth in Biochim. Biophys. Acta, 1751: 33-44 (2005); og R. Mentlein, Exp. Opin. Invest. Drugs, 14: 57-64 (2005).

**[0009]** Ytterligere patentpublikasjoner som offentliggjør DPP-4-inhibitorer som er anvendbare for behandling av diabetes er følgende: WO 2006/009886 (26. januar 2006); WO 2006/039325 (13. april 2006); WO 2006/058064 (1. juni 2006); WO 2006/127530 (30. november 2006); WO 2007/024993 (1. mars 2007); WO 2007/070434 (21. juni 2007); WO 2007/087231 (2. august 2007); WO 07/097931 (30. august 2007); WO 07/126745 (8. november 2007); WO 07/136603 (29. november 2007); og WO 08/060488 (22. mai 2008).

**[0010]** Nytt av DPP-4-inhibitorer ved behandling av type 2 diabetes er basert på det faktum at DPP-4 lett inaktiverer *in vivo* glukagonlignende peptid-1 (GLP-1) og gastrisk inhibitorisk peptid (GIP). GLP-1 og GIP er inkretiner og produseres når maten er fortært. Inkretinene stimulerer produksjonen av insulin. Inhibering av DPP-4 fører til redusert inaktivering av inkretinene, og dette fører igjen til økt effektivitet av inkretinene ved å stimulere produksjonen av insulin fra bukspyttkjertelen. DPP-4-inhibering resulterer derfor i et forhøyet nivå av seruminsulin. Det er fordelaktig at ettersom inkretinene produseres av kroppen bare når maten er fortært, er ikke DPP-4-inhibering forventet å øke nivået av insulin til upassende tider, for eksempel mellom måltidene, som kan føre til svært lavt blodsukker (hypoglykemi). Inhibering av DPP-4 ventes derfor å øke insulin uten å øke risikoen for hypoglykemi, som er en farlig bivirkning forbundet med anvendelsen av insulinsekretagoger.

**[0011]** DPP-4-inhibitorer har også andre terapeutiske anvendelser, som omtalt i dette dokumentet. Det er behov for nye forbindelser slik at forbedrede DPP-4-inhibitorer kan bli funnet for behandling av diabetes og potensielt andre sykdommer og tilstander. Det er særlig et behov for DPP-4-inhibitorer som er selektive i forhold til andre medlemmer av familien av serinpeptidaser som inkluderer stillestående celleprolindipeptidase (QPP), DPP8 og DPP9 [se G. Lankas, et al., "Dipeptidyl Peptidase-IV Inhibition for the Treatment of Type 2 Diabetes: Potential Importance of Selectivity Over Dipeptidyl Peptidases 8 and 9," Diabetes, 54: 2988-2994 (2005); N.S. Kang, et al., "Docking-based 3D-QSAR study for selectivity of DPP4, DPP8, and DPP9 inhibitors," Bioorg. Med. Chem. Lett., 17: 3716-3721 (2007)].

**[0012]** Det terapeutiske potensialet til DPP-4-inhibitorer for behandling av type 2 diabetes er omtalt av (i) D.J. Drucker, Exp. Opin. Invest. Drugs, 12: 87-100 (2003); (ii) K. Augustyns, et al., Exp. Opin. Ther. Patents, 13: 499-510 (2003); (iii) J.J. Holst, Exp. Opin. Emerg. Drugs, 9: 155-166 (2004); (iv) H.-U. Demuth, et al., Biochim. Biophys. Acta, 1751: 33-44 (2005); (v) R. Mentlein, Exp. Opin. Invest. Drugs, 14: 57-

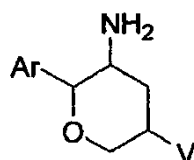
64 (2005); (vi) K. Augustyns, "Inhibitors of proline-specific dipeptidyl peptidases: DPP IV inhibitors as a novel approach for the treatment of Type 2 diabetes," *Exp. Opin. Ther. Patents*, 15: 1387-1407 (2005); (vii) D.J. Drucker and M.A. Nauck, "The incretin system: GLP-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in Type 2 diabetes," *The Lancet*, 368: 1696-1705 (2006); (viii) T.W. von Geldern and J.M. Trevillyan, "The Next Big Thing" in *Diabetes: Clinical Progress on DPP-IV Inhibitors*," *Drug Dev. Res.*, 67: 627-642 (2006); (ix) B.D. Green et al., "Inhibition of dipeptidyl peptidase IV activity as a therapy of Type 2 diabetes," *Exp. Opin. Emerging Drugs*, 11: 525-539 (2006); (x) J.J. Holst and C.F. Deacon, "New Horizons in Diabetes Therapy," *Immun., Endoc. & Metab. Agents in Med. Chem.*, 7: 49-55 (2007); (xi) R.K. Campbell, "Rationale for Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors: a New Class of Oral Agents for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus," *Ann. Pharmacother.*, 41: 51-60 (2007); (xii) Z. Pei, "From the bench to the bedside: Dipeptidyl peptidase IV inhibitors, a new class of oral antihyperglycemic agents," *Curr. Opin. Drug Discovery Development*, 11: 512-532 (2008); and (xiii) J.J. Holst, et al., "Glucagon-like peptide-1, glucose homeostasis, and diabetes," *Trends in Molecular Medicine*, 14: 161-168 (2008). Spesifikke DPP-4-inhibitorer som enten allerede er godkjent eller under klinisk undersøkelse for behandling av type 2 diabetes inkluderer sitagliptin, vildagliptin, saksagliptin, alogliptin, carmegliptin, melogliptin og dutogliptin.

## OPPSUMMERING AV OPPFINNELSEN

[0013] Den foreliggende oppfinnelsen er rettet mot nye substituerte 3-aminotetrahydropyraner som er inhibitorer av dipeptidylpeptidase-IV-enzymet ("DPP-4-inhibitorer") og som er anvendbare ved behandling eller forebygging av sykdommer hvorved dipeptidylpeptidase-IV-enzymet er involvert, slik som diabetes og særlig type 2 diabetes. Oppfinnelsen er også rettet mot farmasøytiske sammensetninger som omfatter disse forbindelsene og disse forbindelsene og sammensetningene for anvendelse ved forebygging eller behandling av slike sykdommer hvorved dipeptidylpeptidase-IV-enzymet er involvert.

## DETALJERT BESKRIVELSE AV OPPFINNELSEN

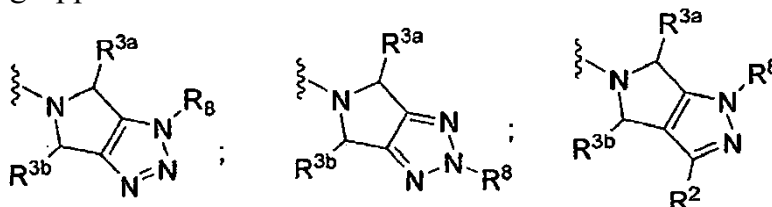
[0014] Den foreliggende oppfinnelsen vedrører nye substituerte 3-aminotetrahydropyraner som er nyttige som inhibitorer av dipeptidylpeptidase-IV. Forbindelser ifølge den foreliggende oppfinnelsen er beskrevet med strukturell formel I:



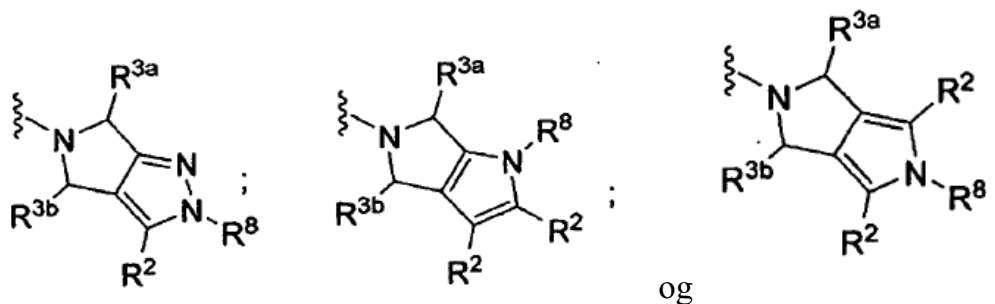
(I)

og farmasøytisk akseptable salter derav; hvori

V er valgt blant gruppen bestående av:



5



og

Ar er fenyl eventuelt substituert med en til fem R<sup>1</sup>-substituenter, hver R<sup>1</sup> er uavhengig valgt blant gruppen bestående av:

10

halogen,

cyano,

hydroksy,

C<sub>1-6</sub>-alkyl, eventuelt substituert med en til fem fluor, og

C<sub>1-6</sub>-alkoksy, eventuelt substituert med en til fem fluor;

15

hver R<sup>2</sup> er uavhengig valgt blant gruppen bestående av

hydrogen,

halogen,

cyano,

C<sub>1-10</sub>-alkoksy, hvori alkoksy eventuelt er substituert med en til fem

20

substituenter uavhengig valgt blant fluor og hydroksy,

C<sub>1-10</sub>-alkyl, hvori alkyl eventuelt er substituert med en til fem substituenter

uavhengig valgt blant fluor og hydroksy,

C<sub>2-10</sub>-alkenyl, hvori alkenyl eventuelt er substituert med en til fem substituenter

uavhengig valgt blant fluor og hydroksy,

25

(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-aryl, hvori aryl eventuelt er substituert med en til fem substituenter

uavhengig valgt hydroksy, halogen, cyano, nitro, CO<sub>2</sub>H, C<sub>1-6</sub>-

alkyloksykarbonyl, C<sub>1-6</sub>-alkyl og C<sub>1-6</sub>-alkoksy, hvori alkyl og alkoksy eventuelt er substituert med en til fem fluor,

(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heteroaryl, hvori heteroaryl eventuelt er substituert med en til tre substituenters uavhengig valgt blant hydroksy, halogen, cyano, nitro, CO<sub>2</sub>H,

5 C<sub>1-6</sub>-alkyloksykarbonyl, C<sub>1-6</sub>-alkyl og C<sub>1-6</sub>-alkoksy, hvori alkyl og alkoksy eventuelt er substituert med en til fem fluor,

(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterosyklyl, hvori heterosyklyl eventuelt er substituert med en til tre substituenters uavhengig valgt blant okso, hydroksy, halogen, cyano, nitro,

10 CO<sub>2</sub>H, C<sub>1-6</sub>-alkyloksykarbonyl, C<sub>1-6</sub>-alkyl og C<sub>1-6</sub>-alkoksy, hvori alkyl og alkoksy eventuelt er substituert med en til fem fluor,

(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C<sub>3-6</sub>-sykloalkyl, hvori sykloalkyl eventuelt er substituert med en til tre substituenters uavhengig valgt blant halogen, hydroksy, cyano, nitro, CO<sub>2</sub>H,

C<sub>1-6</sub>-alkyloksykarbonyl, C<sub>1-6</sub>-alkyl og C<sub>1-6</sub>-alkoksy, hvori alkyl og alkoksy eventuelt er substituert med en til fem fluor,

15 (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COOH,

(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COOC<sub>1-6</sub> alkyl,

(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>,

(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>,

(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OCONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>,

20 (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>,

(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>,

(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>7</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>,

(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>7</sup>CONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>,

(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>7</sup>COR<sup>7</sup>, og

25 (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>7</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>;

hvor et hvilket som helst individuelt metylen (CH<sub>2</sub>) karbonatom i (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> er eventuelt substituert med en til to substituenters uavhengig valgt blant fluor, hydroksy, C<sub>1-4</sub>-alkyl og C<sub>1-4</sub>-alkoksy, hvori alkyl og alkoksy eventuelt er substituert med en til fem fluor;

30 R3a og R3b uavhengig av hverandre er hydrogen eller C<sub>1-4</sub>-alkyl eventuelt substituert med en til fem fluor;

R<sup>4</sup> og R<sup>5</sup> er hver uavhengig valgt blant gruppen bestående av

hydrogen,

(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-fenyl,

(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C<sub>3-6</sub>-sykloalkyl, og

35 C<sub>1-6</sub> alkyl, hvori alkyl eventuelt er substituert med en til fem substituenters uavhengig valgt blant fluor og hydroksy og hvori fenyl og sykloalkyl eventuelt er substituert med en til fem substituenters uavhengig valgt blant halogen,

hydroksy, C<sub>1-6</sub>-alkyl og C<sub>1-6</sub>-alkoksy, hvori alkyl og alkoksy eventuelt er substituert med en til fem fluor;

eller  $R^4$  og  $R^5$  sammen med nitrogenatomet til hvilket de er bundet danner en heterosyklisk ring valgt blant azetidin, pyrrolidin, piperidin, piperazin og morfolin hvori den heterosykliske ringen eventuelt er substituert med en til tre substituenten uavhengig valgt blant halogen, hydroksy,  $C_{1-6}$ -alkyl og  $C_{1-6}$ -alkoksy, hvori alkyl og alkoksy eventuelt er substituert med en til fem fluor;

hver  $R^6$  er uavhengig  $C_{1-6}$ -alkyl, hvori alkyl eventuelt er substituert med en til fem substituenten uavhengig valgt blant fluor og hydroksyl;

$R^7$  er hydrogen eller  $R^6$ ;

$R^8$  er valgt blant gruppen bestående av:

- $SO_2C_{1-6}$ -alkyl,
- $SO_2C_{3-6}$ -sykloalkyl,
- $SO_2$ -aryl,
- $SO_2$ -heteroaryl,

hvori alkyl og sykloalkyl eventuelt er substituert med en til fem fluor og hvori aryl og heteroaryl eventuelt er substituert med en til fem substituenten uavhengig valgt blant gruppen bestående av hydroksy, halogen, cyano, nitro,  $CO_2H$ ,  $C_{1-6}$ -alkyloksykarbonyl,  $C_{1-6}$ -alkyl og  $C_{1-6}$ -alkoksy, hvori alkyl og alkoksy eventuelt er substituert med en til fem fluor;

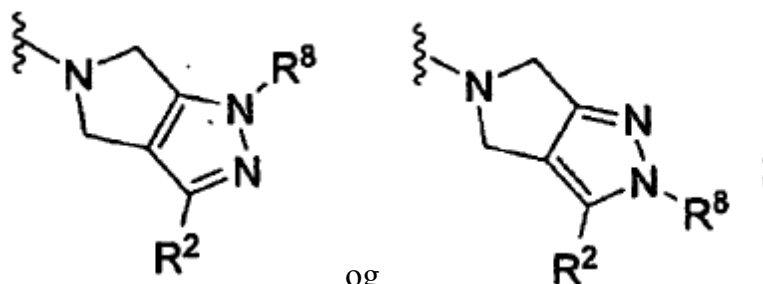
hver n er uavhengig 0, 1, 2 eller 3; og

hver m er uavhengig 0, 1 eller 2.

**[0015]** I en utførelsesform av forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelsen er Ar eventuelt substituert med en til tre substituenten uavhengig valgt blant gruppen bestående av fluor, klor, brom, metyl, trifluormetyl og trifluormetoksy. I en klasse av denne utførelsesform er Ar 2,5-difluorfenyl eller 2,4,5-trifluorfenyl.

**[0016]** I en andre utførelsesform av forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelsen er R3a og R3b begge hydrogen.

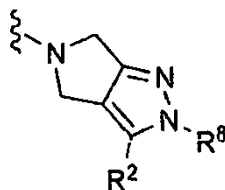
**[0017]** I en tredje utførelsesform av forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelsen er V valgt blant gruppen bestående av:



hvori  $R^2$  og  $R^8$  er som definert ovenfor. I en klasse av denne utførelsesform er  $R^2$  hydrogen.

I en annen klasse av denne tredje utførelsesformen er V





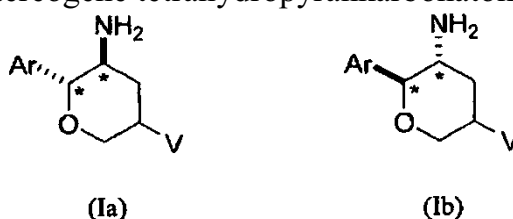
I en underklasse av denne klassen er  $R^2$  hydrogen.

**[0018]** I alle utførelsesformer av forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelsen er  $R^8$  valgt blant gruppen bestående av:

- 5 -  $SO_2C_{1-6}$ -alkyl,
- $SO_2C_{3-6}$ -sykloalkyl,
- $SO_2$ -aryl og
- $SO_2$ -heteroaryl;

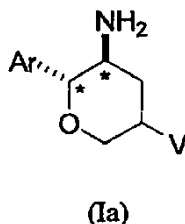
hvori alkyl og sykloalkyl eventuelt er substituert med en til fem fluor og hvori aryl og  
 10 heteroaryl eventuelt er substituert med en til fem substituent uavhengig valgt blant  
 gruppen bestående av hydroksey, halogen, cyano, nitro,  $CO_2H$ ,  $C_{1-6}$ -alkyloksykonyl,  
 $C_{1-6}$ -alkyl og  $C_{1-6}$ -alkoksy, hvori alkyl og alkoksy eventuelt er substituert med en til  
 fem fluor. I en klasse av denne fjerde utførelsesformen er  $R^8$  - $SO_2C_{1-6}$ -alkyl eller -  
 15  $SO_2C_{3-6}$ -sykloalkyl, hvori alkyl og sykloalkyl eventuelt er substituert med en til fem  
 fluor.

**[0019]** I en femte utførelsesform av forbindelsene ifølge den foreliggende  
 oppfinnelsen er det tilveiebrakt forbindelser med strukturformlene Ia og Ib for den  
 indikerte stereokjemiske konfigurasjonen som har en *trans*-orientering av Ar og  $NH_2$ -  
 substituentene på de to stereogene tetrahydropyrankarbonatomene merket med en \*:



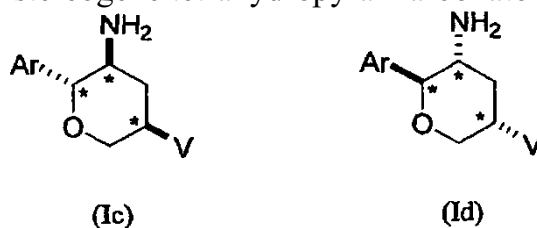
20 hvori Ar og V er som beskrevet ovenfor.

**[0020]** I en klasse av denne femte utførelsesformen er det tilveiebrakt forbindelser  
 med strukturell formel Ia av den indikerte absolute stereokjemiske konfigurasjonen  
 som har en *trans*-orientering av Ar og  $NH_2$ -substituentene på de to stereogene  
 25 tetrahydropyrankarbonatomene merket med en \*:

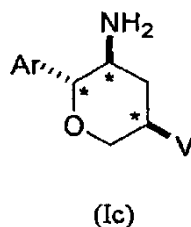


**[0021]** I en andre klasse av denne femte utførelsesformen er det tilveiebrakt  
 forbindelser med strukturformlene Ic og Id av den indikerte stereokjemiske

konfigurasjonen som har en *trans*-orientering av Ar og NH<sub>2</sub>-substituentene, en *trans*-orientering av Ar- og V-substituentene, og en *cis*-orientering av NH<sub>2</sub>- og V-substituentene på de tre stereogene tetrahydropyranokarbonatomene merket med en \*:

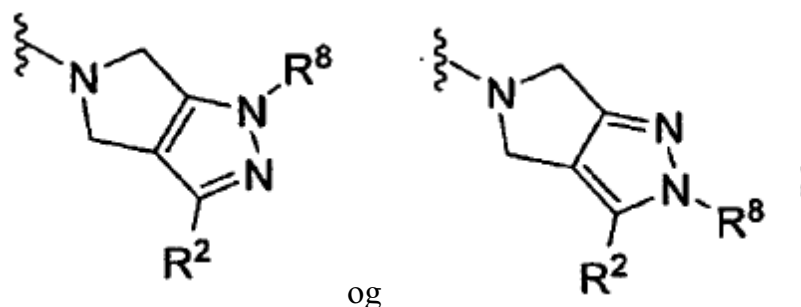


- 5 **[0022]** I en underklasse av denne klassen er det tilveiebrakt forbindelser med strukturell formel Ic av den indikerte absolute stereokjemiske konfigurasjonen som har en *trans*-orientering av Ar og NH<sub>2</sub>-substituentene, en *trans*-orientering av Ar- og V-substituentene, og en *cis*-orientering av NH<sub>2</sub>- og V-substituentene på de tre stereogene tetrahydropyranokarbonatomene merket med en \*:



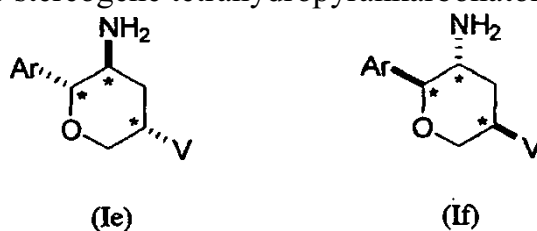
10

- [0023]** I en underklasse av denne underklassen er V valgt blant gruppen bestående av:

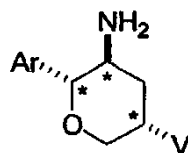


15 hvori R<sup>2</sup> og R<sup>8</sup> er som definert ovenfor. I en underklasse av denne underklassen er R<sup>2</sup> hydrogen og R<sup>8</sup> er -SO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>-alkyl eller -SO<sub>2</sub>C<sub>3-6</sub>-sykloalkyl, hvori alkyl og sykloalkyl er substituert med en til fem fluor.

- 20 **[0024]** I en tredje klasse av denne femte utførelsesformen er det tilveiebrakt forbindelser med strukturformler Ie og If av den indikerte stereokjemiske konfigurasjonen som har en *trans*-orientering av Ar- og NH<sub>2</sub>-substituentene, en *cis*-orientering av Ar- og V-substituentene og en *trans*-orientering av NH<sub>2</sub>- og V-substituentene på de tre stereogene tetrahydropyranokarbonatomene merket med en \*:

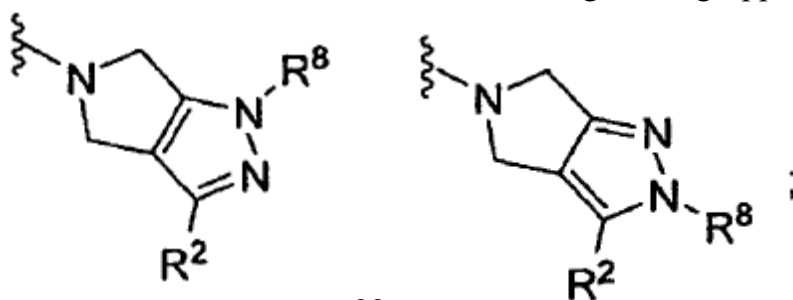


[0025] I en underklasse av denne klassen er det tilveiebrakt forbindelser med strukturell formel Ie av den indikerte absolute stereokjemiske konfigurasjonen som har en *trans*-orientering av Ar- og NH<sub>2</sub>-substituentene, en *cis*-orientering av Ar- og V-substituentene og en *trans*-orientering av NH<sub>2</sub>- og V-substituentene på de tre stereogene tetrahydropyranokarbonatomene merket med en \*:



(Ie)

[0026] I en underklasse av denne underklassen er V valgt blant gruppen bestående av:



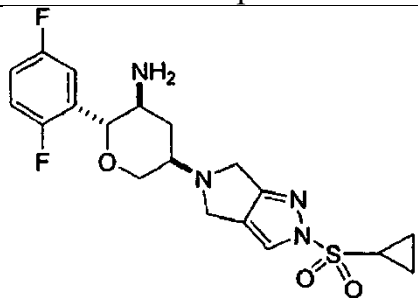
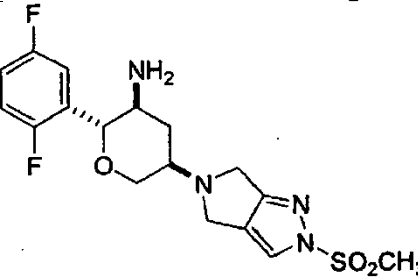
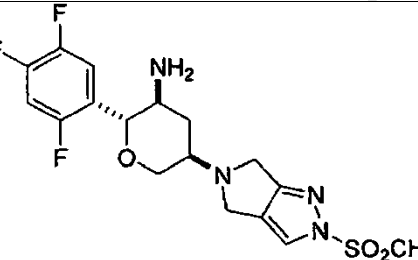
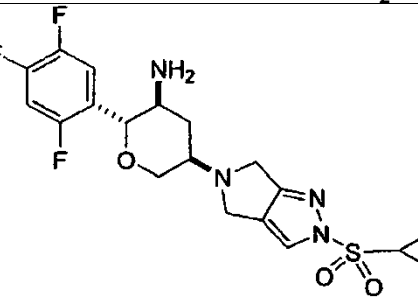
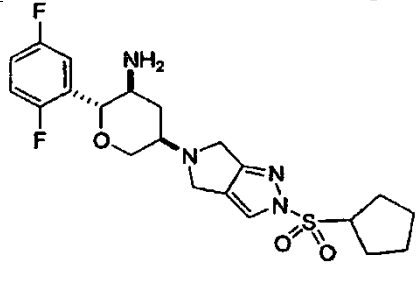
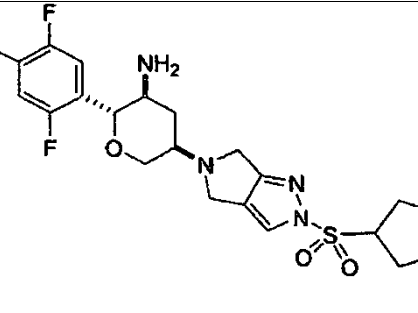
og

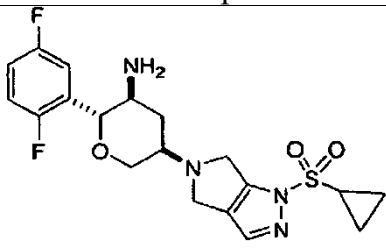
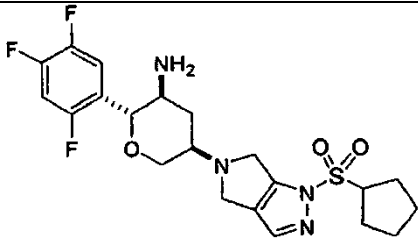
hvor R<sup>2</sup> og R<sup>8</sup> er som definert ovenfor. I en underklasse av denne underklassen er R<sup>2</sup> hydrogen og R<sup>8</sup> er -SO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>-alkyl eller -SO<sub>2</sub>C<sub>3-6</sub>-sykloalkyl, hvori alkyl og sykloalkyl eventuelt er substituert med en til fem fluor.

[0027] I en sjette utførelsesform av forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelsen er hver R<sup>2</sup> uavhengig valgt blant gruppen bestående av hydrogen; C<sub>1-6</sub>-alkyl, hvori alkyl eventuelt er substituert med en til fem fluor; og C<sub>3-6</sub>-sykloalkyl, hvori sykloalkyl eventuelt er substituert med en til tre substituent uavhengig valgt blant halogen, hydroksoy, C<sub>1-4</sub>-alkyl og C<sub>1-4</sub>-alkoksoy, hvori alkyl og alkoksoy eventuelt er substituert med en til fem fluor.

[0028] I en klasse av denne sjette utførelsesformen av forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelsen er hver R<sup>2</sup> uavhengig valgt blant gruppen bestående av hydrogen, C<sub>1-3</sub>-alkyl, trifluormetyl, 2,2,2-trifluoretyl og syklopropyl. I en underklasse av denne klassen er hver R<sup>2</sup> hydrogen.

[0029] Ikke-begrensede eksempler på forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelsen som er nyttige som dipeptidylpeptidase-IV-inhibitorer er de følgende strukturene som har de indikerte absolute stereokjemiske konfigurasjoner i de tre stereogene tetrahydropyranokarbonatomene:

Eksempel	IC <sub>50</sub> DPP-4-inhibering
 <p>Chemical structure of a DPP-4 inhibitor. It features a piperidine ring with an amino group (NH<sub>2</sub>) at the 2-position and a 4,4-difluorophenyl group at the 3-position. The piperidine ring is connected via its nitrogen atom to a 5-membered imidazole ring. The imidazole ring is substituted with a cyclopropyl sulfonamide group (-SO<sub>2</sub>-cyclopropyl) at the 2-position.</p>	1,0 nM
 <p>Chemical structure of a DPP-4 inhibitor. It features a piperidine ring with an amino group (NH<sub>2</sub>) at the 2-position and a 4,4-difluorophenyl group at the 3-position. The piperidine ring is connected via its nitrogen atom to a 5-membered imidazole ring. The imidazole ring is substituted with a methyl sulfonamide group (-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) at the 2-position.</p>	2,5 nM
 <p>Chemical structure of a DPP-4 inhibitor. It features a piperidine ring with an amino group (NH<sub>2</sub>) at the 2-position and a 2,4,6-trifluorophenyl group at the 3-position. The piperidine ring is connected via its nitrogen atom to a 5-membered imidazole ring. The imidazole ring is substituted with a methyl sulfonamide group (-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) at the 2-position.</p>	2,2 nM
 <p>Chemical structure of a DPP-4 inhibitor. It features a piperidine ring with an amino group (NH<sub>2</sub>) at the 2-position and a 2,4,6-trifluorophenyl group at the 3-position. The piperidine ring is connected via its nitrogen atom to a 5-membered imidazole ring. The imidazole ring is substituted with a cyclopropyl sulfonamide group (-SO<sub>2</sub>-cyclopropyl) at the 2-position.</p>	1,9 nM
 <p>Chemical structure of a DPP-4 inhibitor. It features a piperidine ring with an amino group (NH<sub>2</sub>) at the 2-position and a 4,4-difluorophenyl group at the 3-position. The piperidine ring is connected via its nitrogen atom to a 5-membered imidazole ring. The imidazole ring is substituted with a cyclopentyl sulfonamide group (-SO<sub>2</sub>-cyclopentyl) at the 2-position.</p>	1,6 nM
 <p>Chemical structure of a DPP-4 inhibitor. It features a piperidine ring with an amino group (NH<sub>2</sub>) at the 2-position and a 2,4,6-trifluorophenyl group at the 3-position. The piperidine ring is connected via its nitrogen atom to a 5-membered imidazole ring. The imidazole ring is substituted with a cyclopentyl sulfonamide group (-SO<sub>2</sub>-cyclopentyl) at the 2-position.</p>	1,3 nM

Eksempel	IC <sub>50</sub> DPP-4-inhibering
	1,6 nM
	2,6 nM

og farmasøytisk akseptable salter derav.

**[0030]** Som anvendt i dette dokumentet er følgende definisjoner anvendbare.

**[0031]** "Alkyl", så vel som andre grupper som har forstavelen "alk", som for

eksempel alkoksy og alkanoyl, betyr karbonkjeder som kan være lineære eller  
 5 forgrenede, og kombinasjoner derav, med mindre karbonkjeden er definert på annen  
 måte. Eksempler på alkylgrupper inkluderer metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, sec-  
 og tert-butyl, pentyl, heksyl, heptyl, oktyl, nonyl og lignende. Der det spesifiserte  
 antallet karbonatomer tillater det, f.eks. fra C<sub>3-10</sub>, inkluderer begrepet alkyl også  
 10 sykloalkylgrupper, og kombinasjoner av lineære eller forgrenede alkylkjeder kombinert  
 med sykloalkylstrukturer. Når intet antall karbonatomer er angitt, er C<sub>1-6</sub> ment.

**[0032]** "Sykloalkyl" er et undersett av alkyl og betyr en mettet karbosyklisk ring som  
 har et angitt antall karbonatomer. Eksempler på sykloalkyl inkluderer syklopropyl,  
 syklobutyl, syklopentyl, sykloheksyl, sykloheptyl, syklooktyl og lignende. En  
 15 sykloalkylgruppe er generelt monosyklisk med mindre annet er angitt. Sykloalkyl-  
 grupper er mettet med mindre annet er definert.

**[0033]** Begrepet "alkoksy" refererer til rettkjedede eller forgrenede kjedealkoksider  
 med antallet karbonatomer angitt (f.eks. C<sub>1-10</sub>-alkoksy), eller et hvilket som helst antall  
 innenfor dette området [dvs. metoksy (MeO-), etoksy, isopropoksy osv.].

20 **[0034]** Begrepet "alkyltio" refererer til rettkjedede eller forgrenede kjedealkylsulfider  
 med antall karbonatomer spesifisert (for eksempel C<sub>1-10</sub>-alkyltio), eller hvilket som  
 helst antall innenfor dette området [dvs. metyltio (MeS-), etyltio, isopropyltio osv.].

**[0035]** Begrepet "alkylamino" refererer til rettkjedede eller forgrenede alkylaminer  
 med antall karbonatomer spesifisert (for eksempel C<sub>1-6</sub>-alkylamino), eller hvilket som  
 25 helst antall innenfor dette området [dvs. metylamino, etylamino, isopropylamino,  
 t-butylamino osv.].

**[0036]** Begrepet "alkylsulfonyl" refererer til rettkjedede eller forgrenede kjedealkylsulfoner med antall karbonatomer spesifisert (f.eks. C<sub>1-6</sub>-alkylsulfonyl), eller hvilket som helst antall innenfor dette området [dvs. metylsulfonyl (MeSO<sub>2</sub>-), etylsulfonyl, isopropylsulfonyl osv.].

5 **[0037]** Begrepet "alkyloksykarbonyl" refererer til rettkjedede eller forgrenede kjedeestere av et karboksylsyrederivat ifølge den foreliggende oppfinnelsen med antall karbonatomer spesifisert (f.eks. C<sub>1-6</sub>-alkyloksykarbonyl), eller hvilket som helst antall innenfor dette området [dvs. metyloksykarbonyl (MeOCO-), etyloksykarbonyl eller butyloksykarbonyl].

10 **[0038]** "Aryl" betyr et mono- eller polysyklisk aromatisk ringsystem inneholdende karbonringatomer. De foretrukne arylene er monosykliske eller bisykliske 6-10-leddede aromatiske ringsystemer. Fenyl og naftyl er foretrukne aryler. Det mest foretrukne arylet er fenyl.

15 **[0039]** Begrepet "heterosyklil" refererer til mettede eller umettede ikke-aromatiske ringer eller ringsystemer som inneholder minst ett heteroatom valgt blant O, S og N, som videre inkluderer de oksiderte formene av svovel, nemlig SO og SO<sub>2</sub>. Eksempler på heterosykluser inkluderer tetrahydrofuran (THF), dihydrofuran, 1,4-dioksan, morfolin, 1,4-ditian, piperazin, piperidin, 1,3-dioksolan, imidazolidin, imidazolin, pyrrolin, pyrrolidin, tetrahydropyran, dihydropyran, oksatiolan, ditiolan, 1,3-dioksan, 20 1,3-ditian, oksatian, tiomorfolin, pyrrolidinon, oksazolidin-2-on, imidazolidin-2-on, pyridon og lignende.

**[0040]** "Heteroaryl" betyr en aromatisk eller delvis aromatisk heterosyklisk gruppe som inneholder minst ett ringheteroatom valgt blant O, S og N. Heteroaryler inkluderer også heteroaryler fusjonert til andre typer ringer, slik som aryler, sykloalkyler og 25 heterosykluser som ikke er aromatiske. Eksempler på heteroarylgrupper inkluderer pyrrolyl, isoksazolyl, isotiazolyl, pyrazolyl, pyridinyl, 2-okso-(1*H*)-pyridinyl (2-hydroksy-pyridinyl), oksazolyl, 1,2,4-oksadiazolyl, 1,3,4-oksadiazolyl, tiadiazolyl, tiazolyl, imidazolyl, triazolyl, tetrazolyl, furyl, triazinyl, tienyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, benzisoksazolyl, benzoksazolyl, benzotiazolyl, benzotiadiazolyl, dihydrobenzofuranyl, 30 indolinyl, pyridazinyl, indazolyl, isoindolyl, dihydrobenzotienyl, indolizinyl, cinnolinyl, ftalazinyl, quinazolinyll, naftyridinyl, karbazolyl, benzodioksolyl, quinoksalinyl, purinyl, furazanyl, isobenzylfuranyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, benzotienyl, quinolyl, indolyl, isoquinolyl, dibenzofuranyl, imidazo[1,2-*a*]pyridinyl, [1,2,4-triazolo][4,3-*a*]pyridinyl, pyrazolo[1,5-*a*]pyridinyl, [1,2,4-triazolo][1,5-*a*]pyridinyl, 2-okso-1,3-benzoksazolyl, 4-okso-3*H*-quinazolinyll, 3-okso-[1,2,4]- 35 triazolo[4,3-*a*]-2*H*-pyridinyl, 5-okso-[1,2,4]-4*H*-oksadiazolyl, 2-okso-[1,3,4]-3*H*-oksadiazolyl, 2-okso-1,3-dihydro-2*H*-imidazolyl, 3-okso-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazolyl og lignende. For heterosyklil- og heteroarylgrupper er ringer og ringsystemer som inneholder 3-15 atomer inkludert, som danner 1-3 ringer.

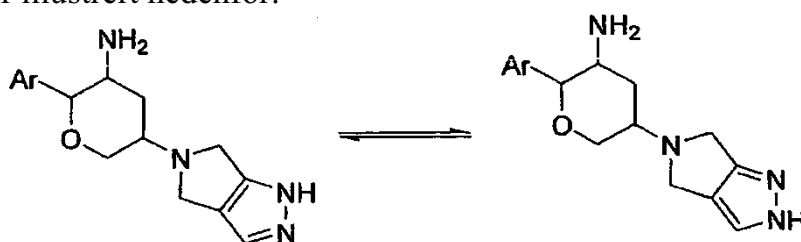
**[0041]** "Halogen" refererer til fluor, klor, brom og jod. Klor og fluor foretrekkes generelt. Fluor er mest foretrukket når halogenene substitueres i en alkyl- eller alkoksygruppe (f.eks.  $\text{CF}_3\text{O}$  og  $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O}$ ).

**[0042]** Forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelsen inneholder ett eller flere asymmetriske sentre og kan således opptre som racemater, racemiske blandinger, enkle enantiomerer, diastereomere blandinger og individuelle diastereomerer. Særlig har forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelsen et asymmetrisk senter i de stereogene karbonatomene merket med en \* i formlene Ia, Ib, Ic, Id, Ie og If.

Ytterligere asymmetriske sentre kan være til stede avhengig av arten til de forskjellige substituentene på molekylet. Hvert slikt asymmetrisk senter vil uavhengig fremstille to optiske isomerer og det er meningen at alle mulige optiske isomerer og diastereomerene i blandinger og som rene eller delvis rensede forbindelser inkluderes i virkeområdet for denne oppfinnelsen. Den foreliggende oppfinnelsen er ment å omfatte alle slike isomere former av disse forbindelsene.

**[0043]** Noen av forbindelsene beskrevet i dette dokumentet inneholder olefiniske dobbeltbindinger, og med mindre annet er angitt, er de ment å inkludere både E- og Z-geometriske isomerer.

**[0044]** Noen av forbindelsene beskrevet i dette dokumentet kan eksistere som tautomerer, som har forskjellige festepunkter for hydrogen akkompagnert av ett eller flere dobbeltbindingsskift. For eksempel danner et keton og dets enol keto-enol-tautomerer. De individuelle tautomerene så vel som blandinger derav er innbefattet med forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelsen. Et eksempel på tautomerer som er ment å være innbefattet innenfor forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelsen er illustrert nedenfor:



**[0045]** Formel I viser strukturen til klassen av forbindelser uten foretrukket stereokjemi. Formlene Ia og Ib viser den foretrukne stereokjemien ved de stereogene karbonatomene hvortil  $\text{NH}_2$ - og Ar-gruppene på tetrahydropyranringen er festet.

Formlene Ic og Id viser den foretrukne stereokjemien i de stereogene karbonatomene hvortil  $\text{NH}_2$ -, Ar- og V-gruppene på tetrahydropyranringen er festet.

**[0046]** De uavhengige syntesene av disse diastereomerene eller deres kromatografiske separeringer kan oppnås som kjent innen teknikken ved egnet modifisering av metoden beskrevet i dette dokumentet. Deres absolute stereokjemi kan bestemmes ved røntgenkrystallografi av krystallinske produkter eller krystallinske mellomprodukter

som derivatiseres, om nødvendig, med en reagens som inneholder et asymmetrisk senter med kjent absolutt konfigurasjon.

**[0047]** Om ønskelig kan racemiske blandinger av forbindelsene separeres slik at de individuelle enantiomerene isoleres. Separasjonen kan utføres ved fremgangsmåter godt kjent innen teknikken, slik som kobling av en racemisk blanding av forbindelser til en enantiomert ren forbindelse for å danne en diastereomerblanding, etterfulgt av separering av de individuelle diastereomerene ved hjelp av standardmetoder, slik som fraksjonell krystallisering eller kromatografi. Koblingsreaksjonen er ofte dannelsen av salter ved hjelp av en enantiomert ren syre eller base. De diastereomere derivatene kan deretter omdannes til de rene enantiomerene ved spaltning av den tilsatte kirale resten. Den racemiske blandingen av forbindelsene kan også separeres direkte ved kromatografiske fremgangsmåter som benytter kirale stasjonære faser, hvilke metoder er godt kjent innen teknikken.

**[0048]** Alternativt kan enhver enantiomer av en forbindelse oppnås ved stereoselektiv syntese ved anvendelse av optisk rene utgangsmaterialer eller reagenser med kjent konfigurasjon ved fremgangsmåter godt kjent innen teknikken.

**[0049]** I forbindelsene med generisk formel I kan atomene oppvise deres naturlige isotopiske abundanser, eller ett eller flere av atomene kan være kunstig anrikt på en spesiell isotop som har samme atomnummer, men en atommasse eller masseantall forskjellig fra atommassen eller masseantallet som hovedsakelig finnes i naturen. Den foreliggende oppfinnelsen er ment å inkludere alle egnede isotopiske variasjoner av forbindelsene av generisk formel I. For eksempel inkluderer forskjellige isotope former for hydrogen (H) protium (1H) og deuterium (2H). Protium er den dominerende hydrogenisotopen funnet i naturen. Anriking for deuterium kan gi visse terapeutiske fordeler, som for eksempel økt *in vivo*-halveringstid eller reduserte dosekrav, eller kan tilveiebringe en forbindelse anvendbar som en standard for karakterisering av biologiske prøver. Isotopisk anrikede forbindelser med generisk formel I kan fremstilles uten unødvendig eksperimentering ved konvensjonelle teknikker godt kjent for fagfolk innen teknikken eller ved fremgangsmåter som er analoge med dem som er beskrevet i skjemaene og eksemplene i dette dokumentet ved hjelp av egnede isotopeanrikede reagenser og/eller mellomprodukter.

**[0050]** Det vil forstås at, som anvendt i dette dokumentet, er referanser til forbindelsene med strukturell formel I ment å også inkludere de farmasøytisk akseptable saltene, og også salter som ikke er farmasøytisk akseptable når de anvendes som forløpere til de frie forbindelsene eller deres farmasøytisk akseptable salter eller i andre syntetiske manipulasjoner.

**[0051]** Forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelsen kan administreres i form av et farmasøytisk akseptabelt salt. Begrepet "farmasøytisk akseptabelt salt" refererer til salter fremstilt fra farmasøytisk akseptable ikke-toksiske baser eller syrer inkludert



uorganiske eller organiske baser og uorganiske eller organiske syrer. Salter av basiske forbindelser innbefattet innen begrepet "farmasøytisk akseptabelt salt" refererer til ikke-toksiske salter av forbindelsene ifølge denne oppfinnelsen som fremstilles generelt ved omsetning av den frie basen med en egnet organisk eller uorganisk syre.

5 Representative salter av basiske forbindelser ifølge den foreliggende oppfinnelsen inkluderer, men er ikke begrenset til følgende: acetat, benzensulfonat, benzoat, bikarbonat, bisulfat, bitartrat, borat, bromid, kamsylat, karbonat, klorid, klavulanat, citrat, dihydroklorid, edetat, edisylat, estolat, esylat, fumarat, gluceptat, glukonat, glutamat, glykollylarsanilat, heksylresorcinat, hydrabamin, hydrobromid, hydroklorid, 10 hydroksynaftoat, jodid, isotionat, laktat, laktobionat, laurat, malat, maleat, mandelat, mesylat, metylbromid, metylnitrat, metylsulfat, mucat, napsylat, nitrat, N-metylglukaminammoniums salt, oleat, oksalat, pamoat (embonat), palmitat, pantotenat, fosfat/difosfat, polygalakturonat, salicylat, stearat, sulfat, subacetat, suksinat, tannat, tartrat, teoklat, tosylat, trietjodid og valerat. Videre, der forbindelsene ifølge 15 oppfinnelsen bærer en sur del inkluderer egnede farmasøytisk akseptable salter derav, men er ikke begrenset til, salter avledet fra uorganiske baser inkludert aluminium, ammonium, kalsium, kobber, jern III, jern II, litium, magnesium, mangan, mangamous, kalium, natrium, sink og lignende. Særlig foretrukket er ammonium-, kalsium-, magnesium-, kalium- og natriumsalter. Salter avledet fra farmasøytisk akseptable 20 organiske ikke-toksiske baser inkluderer salter av primære, sekundære og tertiære aminer, sykliske aminer, og grunnleggende ionebytteharpiksler, slik som arginin, betain, kaffein, kolin, N,N-dibenzyletylendiamin, dietylamin, 2-dietylaminoetanol, 2-dimetylaminoetanol, etanolamin, etylendiamin, N-etylmorfolin, N-etylpiiperidin, glukamin, glukosamin, histidin, hydrabamin, isopropylamin, lysin, metylglukamin, 25 morfolin, piperazin, piperidin, polyaminharpiksler, prokain, puriner, teobromin, trietylamin, trimetylamin, tripropylamin, trometamin og lignende.

**[0052]** Også, i tilfelle med en karboksylsyre (-COOH) eller alkoholgruppe som er til stede i forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelsen kan farmasøytisk akseptable estere av karboksylsyrederivater, som for eksempel metyl, etyl eller pivaloyloksymetyl, 30 eller acylderivater av alkoholer, f.eks. *O*-acetyl, *O*-pivaloyl-, *O*-benzoyl og *O*-aminoacyl benyttes. Inkludert er de esterene og acylgruppene som er kjent innen teknikken for å modifisere løseligheten eller hydrolyseeegenskapene for anvendelse som vedvarende frigjørende eller promedikamentformuleringer.

**[0053]** Solvater og særlig hydratene av forbindelsene med strukturell formel I er 35 inkludert i den foreliggende oppfinnelsen også.

**[0054]** Eksemplifisering av oppfinnelsen er anvendelsen av forbindelsene offentliggjort i eksemplene og i dette dokumentet.

**[0055]** De foreliggende forbindelsene er nyttige i en fremgangsmåte for inhibering av dipeptidylpeptidase-IV-enzymet hos en pasient, for eksempel et pattedyr med behov

for slik inhibering omfattende administreringen av en effektiv mengde av forbindelsen. Den foreliggende oppfinnelsen er rettet mot anvendelsen av forbindelsene offentliggjort i dette dokumentet som inhibitorer av dipeptidylpeptidase-IV-enzymaktivitet.

5 **[0056]** I tillegg til primater, slik som mennesker, kan en rekke andre pattedyr behandles i henhold til fremgangsmåten ifølge den foreliggende oppfinnelsen. For eksempel kan pattedyr inkludert, men ikke begrenset til, kuer, sauer, geiter, hester, hunder, katter, marsvin, rotter eller andre storfe, sau, hest, hund, katt, gnager eller murine arter behandles. Imidlertid kan fremgangsmåten også praktiseres på andre arter,  
10 som for eksempel fuglearter (f.eks. kyllinger).

**[0057]** Den foreliggende oppfinnelsen er videre rettet mot en fremgangsmåte for fremstilling av et medikament for inhibering av dipeptidylpeptidase-IV-enzymaktivitet hos mennesker og dyr, som omfatter å kombinere en forbindelse ifølge den fore-  
15 liggende oppfinnelsen med en farmasøytisk akseptabel bærer eller fortynningsmiddel. Mer spesielt er den foreliggende oppfinnelsen rettet mot anvendelse av en forbindelse med strukturell formel I fremstillingen av et medikament for anvendelse i behandling av en tilstand valgt blant gruppen bestående av hyperglykemi, type 2 diabetes, fedme  
20 og en lipidforstyrrelse hos et pattedyr, hvori lipidforstyrrelsen er valgt blant gruppen bestående av dyslipidemi, hyperlipidemi, hypertriglyseridemi, hyperkolesterolemi, lav HDL og høy LDL.

**[0058]** Individet behandlet med foreliggende fremgangsmåter er generelt et pattedyr, fortrinnsvis et menneske, mann eller kvinne, der inhibering av dipeptidylpeptidase-IV-enzymaktivitet er ønskelig. Begrepet "terapeutisk effektiv mengde" betyr mengden av den foreliggende forbindelsen som vil utløse den biologiske eller medisinske responsen  
25 til et vev, system, dyr eller menneske som blir søkt av forskeren, veterinæren, legen eller en annen kliniker.

**[0059]** Begrepet "sammensetning" som anvendt i dette dokumentet er ment å innbefatte et produkt omfattende de spesifiserte mengdene i de spesifiserte mengdene, samt ethvert produkt som resulterer i, direkte eller indirekte, fra kombinasjonen av de  
30 spesifiserte bestanddelene i de spesifiserte mengdene. Et slik begrep i forhold til farmasøytisk sammensetning, er ment å innbefatte et produkt som omfatter de(n) aktive bestanddelen(e), og de(n) inerte bestanddelen(e) som utgjør bæreren, så vel som hvilket som helst produkt som resulterer, direkte eller indirekte, fra kombinasjonen, kompleksdannelse eller aggregering av hvilke som helst to eller flere av ingrediensene, eller fra  
35 dissosiasjon av ett eller flere av bestanddelene, eller fra andre typer reaksjoner eller interaksjoner av én eller flere av bestanddelene. Følgelig innbefatter de farmasøytiske sammensetningene ifølge den foreliggende oppfinnelsen en hvilken som helst sammensetning fremstilt ved å blande en forbindelse ifølge den foreliggende oppfinnelsen og en farmasøytisk akseptabel bærer. Med "farmasøytisk akseptabelt" må bæreren,

fortynneren eller hjelpestoffet være forenlig med de andre bestanddelene i formuleringen og ikke skadelige for mottakeren derav.

**[0060]** Begrepene "administrering av" og eller "administrering av en" forbindelse skal forstås å bety å tilveiebringe en forbindelse ifølge oppfinnelsen eller et promedikament av en forbindelse ifølge oppfinnelsen til individet som trenger behandling.

**[0061]** Nyttien av forbindelsene i henhold til den foreliggende oppfinnelsen som inhibitorer av dipeptidylpeptidase-IV-enzymaktivitet kan demonstreres ved fremgangsmåten kjent innen teknikken. Inhiberingskonstantene er bestemt som følger. En kontinuerlig fluormetrisk analyse anvendes med substratet Gly-Pro-AMC, som spaltes ved DPP-4 for å frigjøre den fluorescerende AMC-forlatende gruppen. De kinetiske parameterne som beskriver denne reaksjonen er som følger:  $K_m = 50 \mu\text{M}$ ;  $k_{\text{cat}} = 75 \text{ s}^{-1}$ ;  $k_{\text{cat}}/K_m = 1,5 \times 10^6 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ . En typisk reaksjon inneholder tilnærmet 50 pM enzym, 50  $\mu\text{M}$  Gly-Pro-AMC og buffer (100 mM HEPES, pH 7,5, 0,1 mg/ml BSA) i et totalt reaksjonsvolum på 100  $\mu\text{l}$ . Frigjøring av AMC måles kontinuerlig i en 96-brønnsplatefluormeter ved hjelp av en eksitasjonsbølgelengde på 360 nm og en emisjonsbølgelengde på 460 nm. Under disse betingelsene fremstilles omtrent 0,8 mikrometer AMC i 30 minutter ved 25 grader C. Enzymet anvendt i disse studiene var løselige (transmembrant domene og cytoplasmisk forlengelse ekskludert) humant protein fremstilt i et baculovirusuttrykkssystem (Bac-To-Bac, Gibco BRL). De kinetiske konstantene for hydrolyse av Gly-Pro-AMC og GLP-1 ble funnet å være i overensstemmelse med litteraturverdier for det opprinnelige enzymet. For å måle dissosiasjonskonstantene for forbindelsene ble løsninger av inhibitor i DMSO tilsatt til reaksjonene som inneholder enzym og substrat (endelig DMSO-konsentrasjon var 1 %). Alle forsøk ble utført ved romtemperatur ved å anvende standard reaksjonsbetingelser beskrevet ovenfor. For å bestemme dissosiasjonskonstantene ( $K_i$ ) ble reaksjonsgrader tilpasset med ikke-lineær regresjon til Michaelis-Mentonligningen for kompetitiv inhibering. Feil i reproduksjon av dissosiasjonskonstantene var vanligvis mindre enn to ganger.

**[0062]** Forbindelsene med strukturell formel (I), særlig forbindelsene fra eksempel 1-17 vist nedenfor, hadde aktivitet med hensyn til inhibering av dipeptidylpeptidase-IV-enzymet i de ovennevnte analysene, generelt med en  $\text{IC}_{50}$  på mindre enn omtrent 1  $\mu\text{M}$ , og mer typisk på mindre enn 0,1  $\mu\text{M}$ . Slike resultater er tegn på den indre aktiviteten til forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelsen for anvendelse som inhibitorer av dipeptidylpeptidase-IV-enzymaktiviteten.

**[0063]** Dipeptidylpeptidase-IV-enzymet (DPP-4) er et celleoverflateprotein som har vært innblandet i en rekke biologiske funksjoner. Det har en bred vevsfordeling (tarm, nyre, lever, bukspyttkjertel, placenta, tymus, milt, epitelceller, vaskulært endotel, lymfoide og myeloide celler, serum) og distinkte vev- og celletypeekspressjonsnivåer. DPP-4 er identisk med T-celleaktiveringsmarkøren CD26 og det kan spalte en rekke

immunoregulatoriske, endokrine og neurologiske peptider *in vitro*. Dette har antydnet en mulig rolle for denne peptidasen i en rekke sykdomsprosesser hos mennesker eller andre arter.

**[0064]** Følgelig er de foreliggende forbindelsene nyttige i en fremgangsmåte for forebygging eller behandling av de følgende sykdommene, forstyrrelsene og tilstandene.

Type II diabetes og relaterte forstyrrelser: Det er godt etablert at inkretinene GLP-1 og GIP inaktiveres raskt *in vivo* av DPP-4. Studier med DPP-4<sup>(-/-)</sup>-manglende mus og foreløpige kliniske forsøk indikerer at DPP-4-inhibering øker steady state-

konsentrasjonene av GLP-1 og GIP, noe som resulterer i forbedret glukosetoleranse.

Ved analogi til GLP-1 og GIP er det sannsynlig at andre glukagonfamiliepeptider involvert i glukoseregulering også inaktiveres av DPP-4-(f.eks. PACAP). Inaktivering av disse peptidene ved DPP-4 kan også spille en rolle i glukosehomeostase. DPP-4-

inhibitorene ifølge den foreliggende oppfinnelsen har derfor nytte i behandling av type II diabetes og ved behandling og forebyggelse av mange tilstander som ofte ledsager type II diabetes, inkludert syndrom X (også kjent som metabolsk syndrom), reaktiv hypoglykemi og diabetisk dyslipidemi. Fedme, som omtalt nedenfor, er en annen tilstand som ofte finnes med type II diabetes som kan respondere på behandling med forbindelsene ifølge denne oppfinnelsen.

**[0065]** De følgende sykdommer, forstyrrelser og tilstander er relatert til type 2 diabetes, og kan derfor behandles, kontrolleres eller i noen tilfeller forebygges, ved behandling med forbindelsene ifølge denne oppfinnelsen: (1) hyperglykemi,

(2) lav glukosetoleranse, (3) insulinresistens, (4) fedme, (5) lipidforstyrrelser,

(6) dyslipidemi, (7) hyperlipidemi, (8) hypertriglyseridemi, (9) hyperkolesterolemi,

(10) lave HDL-nivåer, (11) høye LDL-nivåer, (12) aterosklerose og dens

følgetilstander, (13) vaskulær restenose, (14) irritabel tarmsyndrom,

(15) inflammatorisk tarmsykdom, inkludert Crohns sykdom og ulcerøs kolitt,

(16) andre inflammatoriske tilstander, (17) pankreatitt, (18) abdominal fedme,

(19) nevrodegenerativ sykdom, (20) retinopati, (21) nefropati, (22) nevropati,

(23) syndrom X, (24) ovarial hyperandrogenisme (polycystisk ovariesyndrom) og

andre forstyrrelser der insulinresistens er en komponent. I Syndrom X, også kjent som metabolsk syndrom, er fedme antatt å fremme insulinresistens, diabetes, dyslipidemi, hypertensjon og økt kardiovaskulær risiko. Derfor kan DPP-4-inhibitorer også være nyttige for behandling av hypertensjon forbundet med denne tilstanden.

Fedme: DPP-4-inhibitorer kan være anvendbare for behandling av fedme. Dette er basert på de observerte inhibitoriske effektene på matinntaket og magetømming av GLP-1 og GLP-2. Eksogen administrering av GLP-1 hos mennesker reduserer matinntaket betydelig og forsinker gastrisk tømming (Am. J. Physiol., 277: R910-R916 (1999)). ICV-administrering av GLP-1 hos rotter og mus har også dyptgripende

effekter på matinntaket (Nature Medicine, 2:1254-1258 (1996)). Denne inhiberingen av føring ble ikke observert i GLP-1R<sup>(-/-)</sup>-mus, som indikerer at disse effektene kan medieres gjennom hGLP-1-hjernereseptorer. Ved analogi til GLP-1 er det sannsynlig at GLP-2 også er regulert av DPP-4. ICV-administrering av GLP-2 inhiberer også matinntaket, analogt til effektene observert med GLP-1 (Nature Medicine, 6: 802-807 (2000)). I tillegg antyder studier med DPP-4-manglende mus at disse dyrene er motstandsdyktige mot diett-indusert fedme og tilhørende patologi (f.eks. hyperinsulinemi).

Kardiovaskulær sykdom: GLP-1 har vist seg å være fordelaktig når denne administreres til pasienter etter akutt myokardialt infarkt, som fører til forbedret venstre ventrikulær funksjon og redusert mortalitet etter primær angioplastikk (Circulation, 109: 962-965 (2004)). GLP-1-administrering er også anvendelig for behandling av venstre ventrikulære systoliske dysfunksjon hos hunder med dilatert kardiomyopati og iskemisk indusert venstre ventrikulær dysfunksjon, og kan dermed vise seg nyttig for behandling av pasienter med hjertesvikt (US2004/0097411). DPP-4-inhibitorer forventes å vise lignende effekter gjennom deres evne til å stabilisere endogen GLP-1.

Veksthormonmangel:

DPP-4-inhibering kan være nyttig for behandling av veksthormonmangel, basert på hypotesen om at vekst-hormon-frigjørende faktor (GRF), et peptid som stimulerer frigjøring av veksthormon fra den fremre hypofysen spaltes av DPP-4-enzymet *in vivo* (WO 00/56297). De følgende data gir bevis for at GRF er et endogent substrat: (1) GRF spaltes effektivt *in vitro* for å generere det inaktive produktet GRF[3-44] (BBA 1122: 147-153 (1992)); (2) GRF brytes raskt ned i plasma til GRF[3-44]; dette forbygges av DPP-4-inhibitoren diprotin A; og (3) GRF[3-44] er funnet i plasma til en human GRF-transgen gris (J. Clin. Invest., 83: 1533-1540 (1989)). Dermed kan DPP-4-inhibitorer være anvendbare for samme spekter av indikasjoner som har blitt vurdert for veksthormonsekretagoger.

Intestinal skade: Potensialet for anvendelse av DPP-4-inhibitorer for behandlingen av intestinal skade antydes av resultatene av studier som indikerer at glukagon-lignende peptid-2 (GLP-2), et sannsynlig endogent substrat for DPP-4, kan utvise trofiske effekter på intestinalepitelet (Regulatory Peptides, 90: 27-32 (2000)). Administrering av GLP-2 fører til økt tynntarmmasse hos gnagere og demper intestinal skade i gnagermodeller av kolitt og tarmbetennelse.

Immunsuppresjon: DPP-4-inhibering kan være nyttig for modulering av immunresponsen, basert på studier som impliserer DPP-4-enzymet i T-celleaktivering og i kjemokin prosessering og effektiviteten av DPP-4-inhibitorer i *in vivo*-sykdomsmodeller. DPP-4 har vist seg å være identisk med CD26, en celleoverflate-markør for aktiverte immunceller. Uttrykket av CD26 reguleres av differensiering og aktiveringsstatus av immunceller. Det er generelt akseptert at CD26 virker som et ko-

stimulerende molekyl i *in vitro*-modeller av T-celle-aktivering. En rekke kjemokiner inneholder prolin i den nest siste stillingen, antagelig for å beskytte dem mot nedbryting ved hjelp av uspesifikke aminopeptidaser. Mange av disse er blitt vist å prosesseres *in vitro* ved hjelp av DPP-4. I flere tilfeller (RANTES, LD78-beta, MDC, eotaksin, SDF-1alpha) resulterer spaltning i en endret aktivitet i kjemotaksi og signaliseringsanalyser. Reseptorselektivitet ser også ut til å endres i noen tilfeller (RANTES). Flere N-terminalt avkortede former av en rekke kjemokiner er blitt identifisert i *in vitro*-cellekultursystemer, inkludert forutsagte produkter av DPP-4-hydrolyse.

**[0066]** DPP-4 inhibitorer er blitt vist å være effektive immunundertrykkende midler i dyremodeller av transplantasjon og artritt. Prodipin (Pro-Pro-difenyl-fosfonat), en irreversibel inhibitor av DPP-4, ble vist å doble kardial allograftoverlevelse hos rotter fra dag 7 til dag 14 (Transplantation, 63: 1495-1500 (1997)). DPP-4-inhibitorer har blitt testet i kollagen og alkyldiamin-indusert artritt hos rotter og viste en statistisk signifikant demping av bakpotehevelse i denne modellen [Int. J. Immunopharmacology, 19:15-24 (1997) og Immunopharmacology, 40: 21-26 (1998)]. DPP-4 oppreguleres i en rekke autoimmune sykdommer, inkludert reumatoid artritt, multippel sklerose, Graves sykdom og Hashimotos tyreoiditt (Immunology Today, 20: 367-375 (1999)).

HIV-infeksjon: DPP-4-inhibering kan være anvendbar for behandling eller forebygging av HIV-infeksjon eller AIDS fordi en rekke kjemokiner som inhiberer HIV-celleinngang er potensielle substrater for DPP-4 (Immunology Today 20: 367-375 (1999)). I tilfelle med SDF-1alpha reduserer spaltning antiviralaktivitet (PNAS, 95: 6331-6 (1998)). Således vil stabilisering av SDF-1alpha ved inhibering av DPP-4 forventes å redusere HIV-smittsomheten.

Hematopoiese: DPP-4-inhibering kan være anvendbar for behandling eller forebygging av hematopoiese ettersom DPP-4 kan involveres i hematopoiese. En DPP-4-inhibitor, Val-Boro-Pro, stimulerte hematopoiese i en musemodell av syklofosamid-indusert neutropeni (WO 99/56753). Neuronale forstyrrelser: DPP-4-inhibering kan være nyttig for behandling eller forebygging av forskjellige neuronale eller psykiatriske forstyrrelser fordi en rekke peptider implisert i en rekke nevronale prosesser spaltes *in vitro* av DPP-4. En DPP-4-inhibitor kan således ha en terapeutisk fordel ved behandling av nevronale forstyrrelser. Endomorf-2, beta-kasomorf-2 og stoff P er alle blitt vist å være *in vitro*-substrater for DPP-4. I alle tilfeller er *in vitro*-spaltning svært effektivt med  $k_{cat}/K_m$  på omtrent  $10^6 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$  eller høyere. I en elektrosjokkhopetestmodell av analgesi i rotter viste en DPP-4-inhibitor en signifikant effekt som var uavhengig av tilstedeværelsen av eksogent endomorf-2 (Brain Research, 815: 278-286 (1999)). Nevrobeskyttende og nevroregenerative effekter av DPP-4-inhibitorer ble også dokumentert ved inhibatorenes evne til å beskytte motornevroner fra eksitotoksisk

celledød, for å beskytte striatal innervasjon av dopaminerge nevroner ved samtidig administrering med MPTP, og for å fremme utvinning av striatal innervasjonstetthet når det gis i en terapeutisk måte etter MPTP-behandling [se Yong-Q. Wu, et al., "Neuroprotective Effects of Inhibitors of Dipeptidyl peptidase-IV In Vitro and In Vivo," Int. Conf. On Dipeptidyl Aminopeptidases: Basic Science and Clinical Applications, September 26-29, 2002 (Berlin, Tyskland)].

Angst: Rotter som var naturlig manglende med hensyn til DPP-4 har en anksiolytisk fenotype (WO 02/34243; Karl et al., Physiol. Behav. 2003). DPP-4-manglende mus har også en anksiolytisk fenotype ved anvendelse av porsolt og lys/mørke-modeller.

Således kan DPP-4-inhibitorer vise seg nyttige for behandling av angst og relaterte forstyrrelser.

Minne og kognisjon: GLP-1 agonister er aktive i læremodeller (passiv unngåelse, Morris vannlabyrint) og nevronal skade (kainat-indusert nevronal apoptose) som demonstrert av Daring et al. (Nature Med. 9: 1173-1179 (2003)). Resultatene antyder en fysiologisk rolle for GLP-1 ved læring og nevrobeskyttelse. Stabilisering av GLP-1 ved hjelp av DPP-4-inhibitorer forventet å vise lignende effekter

Myokardialt infarkt: GLP-1 har vist seg å være gunstig når den gis til pasienter etter akutt myokardialt infarkt (Circulation, 109: 962-965 (2004)). DPP-4-inhibitorer forventes å vise lignende effekter gjennom deres evne til å stabilisere endogen GLP-1.

Tumorinvasjon og metastaser: DPP-4-inhibering kan være nyttig for behandling eller forebygging av tumorinvasjon og metastase, fordi en økning eller reduksjon i uttrykk av flere ektopeptidaser inkludert DPP-4 er blitt observert i løpet av transformasjonen av normale celler til en malign fenotype (J. Exp. Med., 190: 301-305 (1999)). Opp- eller nedregulering av disse proteinene ser ut til å være vevs- og celletypespesifikk. For eksempel har økt CD26/DPP-4-uttrykk blitt observert på T-cellelymfom, T-celleakutt lymfoblastleukemi, celle-avledede skjoldbruskkjertelkarsinomer, basalcellekarsinomer og brystkarsinomer. Således kan DPP-4-inhibitorer anvendes ved behandling av slike karsinomer.

Godartet prostatisk hyperplasi: DPP-4-inhibering kan være nyttig for behandling av godartet prostatisk hyperplasi ettersom økt DPP-4-aktivitet ble funnet i prostatavev fra pasienter med BPH (Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem., 30: 333-338 (1992)).

Spermmotilitet/mannlig prevensjon: DPP-4-inhibering kan være nyttig for å endre spermmotiliteten og for mannlig prevensjon fordi i seminal væske har prostatasomer, prostataavledede organeller viktige for spermmotilitet svært høye nivåer av DPP-4-aktivitet (Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem., 30: 333-338 (1992)).

Gingivitt: DPP-4-inhibering kan være nyttig for behandling av gingivitt fordi DPP-4-aktivitet ble funnet i gingival crevicularvæske og i noen studier korrelerte de med perijodontal sykdomsalvorlighet (Arch. Oral Biol., 37: 167-173 (1992)).

Osteoporose: DPP-4-inhibering kan være nyttig for behandling eller forebygging av osteoporose ettersom GLP-reseptorer er til stede i osteoblaster.

Stamcelletransplantasjon: Inhibering av DPP-4 på donorstamceller har vist seg å føre til en forbedring av deres benmargmålsøkende effektivitet og innpoding, og en økning i overlevelse hos mus (Christopherson, et al., Science, 305:1000-1003 (2004)). Således kan DPP-4-inhibitorer være nyttige i beinmargstransplantasjon.

**[0067]** Forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelsen kan anvendes ved behandling eller forebyggelse av én eller flere av de følgende tilstander eller sykdommer: (1) hyperglykemi, (2) lav glukosetoleranse, (3) insulinresistens, (4) fedme, (5) lipidforstyrrelser, (6) dyslipidemi, (7) hyperlipidemi, (8) hypertriglyseridemi, (9) hyperkolesterolemi, (10) lave HDL-nivåer, (11) høye LDL-nivåer, (12) aterosklerose og dens følgetilstander, (13) vaskulær restenose, (14) irritabel tarmsyndrom, (15) inflammatorisk tarmsykdom, inkludert Crohns sykdom og ulcerøs kolitt, (16) andre inflammatoriske tilstander, (17) pankreatitt, (18) abdominal fedme, (19) nevrodegenerativ sykdom, (20) retinopati, (21) nefropati, (22) nevropati, (23) syndrom X, (24) ovarial hyperandrogenisme (polycystisk ovariesyndrom), (25) type 2 diabetes, (26) veksthormonmangel, (27) nøythropeni, (28) nevronale forstyrrelser, (29) tumormetastase, (30) godartet prostatisk hypertrofi (32) gingivitt, (33) hypertensjon, (34) osteoporose, (35) angst, (36) hukommelsessvikt, (37) kognisjonssvik, (38) slag, (39) Alzheimers sykdom og andre tilstander som kan behandles eller forebygges ved inhibering av DPP-4.

**[0068]** Forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelsen er videre nyttige i fremgangsmåter for forebygging eller behandling av de ovennevnte sykdommene, forstyrrelsene og tilstandene i kombinasjon med andre terapeutiske midler.

**[0069]** Forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelsen kan anvendes i kombinasjon med ett eller flere andre medikamenter ved behandling, forebygging, undertrykkelse eller forbedring av sykdommer eller tilstander for hvilke forbindelser med formel I eller de andre medikamentene kan anvendes, der kombinasjonen av medikamentene sammen er tryggere eller mer effektive enn hvert medikament alene. Slike andre medikament(er) kan administreres ved en vei og i en mengde som vanligvis anvendes for dette, samtidig eller sekvensielt med en forbindelse med formel I. Når en forbindelse med formel I anvendes samtidig med ett eller flere andre medikamenter er en farmasøytisk sammensetning i enhetsdoseringsform som inneholder slike andre medikamenter og forbindelsen med formel I foretrukket, særlig i kombinasjon med en farmasøytisk akseptabel bærer. Imidlertid kan kombinasjonsbehandlingen også inkludere terapier der forbindelsen med formel I og ett eller flere andre medikamenter administreres med forskjellige overlappende skjemaer. Det antas også at når de anvendes i kombinasjon med én eller flere andre aktive bestanddeler kan forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelsen og de andre aktive bestanddelene anvendes i



lavere doser enn når hver anvendes alene. Følgelig inkluderer de farmasøytiske sammensetningene ifølge den foreliggende oppfinnelsen de som inneholder én eller flere andre aktive bestanddeler, i tillegg til en forbindelse med formel I.

**[0070]** Når en forbindelse ifølge den foreliggende oppfinnelsen anvendes samtidig med ett eller flere andre medikamenter foretrekkes en farmasøytisk sammensetning som inneholder slike andre medikamenter i tillegg til forbindelsen ifølge den foreliggende oppfinnelsen. Følgelig inkluderer de farmasøytiske sammensetningene ifølge den foreliggende oppfinnelsen de som også inneholder én eller flere andre aktive bestanddeler i tillegg til forbindelsen ifølge den foreliggende oppfinnelsen.

**[0071]** Vektforholdet mellom forbindelsen ifølge den foreliggende oppfinnelsen og den andre aktive bestanddelen kan varieres og vil avhenge av den effektive dosen av hver bestanddel. Vanligvis vil en effektiv dose av hver anvendes. Således vil for eksempel, når en forbindelse ifølge den foreliggende oppfinnelsen kombineres med et annet middel, vektforholdet mellom forbindelsen ifølge den foreliggende oppfinnelsen i forhold til det andre midlet generelt være i området fra omtrent 1000:1 til omtrent 1:1000, fortrinnsvis omtrent 200:1 til omtrent 1:200. Kombinasjoner av en forbindelse ifølge den foreliggende oppfinnelsen og andre aktive bestanddeler vil generelt også være innen det ovennevnte området, men i hvert tilfelle bør en effektiv dose av hver aktive bestanddel anvendes.

**[0072]** I slike kombinasjoner kan forbindelsen ifølge den foreliggende oppfinnelsen og andre aktive midler administreres separat eller samtidig. I tillegg kan administreringen av ett element skje før, samtidig med eller etter administreringen av de(t) andre middel(ene).

**[0073]** Eksempler på andre aktive bestanddeler som kan administreres i kombinasjon med forbindelsen med formel I, og enten administreres separat eller samtidig i samme farmasøytiske sammensetning inkluderer, men er ikke begrenset til:

- (1) insulinsensitiserende midler, inkludert (i) PPAR $\gamma$ -agonister, for eksempel glitazoner (f.eks. pioglitazon, rosiglitazon, netoglitazon, rivoglitazon og balaglitazon) og andre PPAR-ligander, inkludert (1) PPAR $\alpha/\gamma$  doble agonister, som muraglitazar, aleglitazar, sodelglitazar og naveglitazar, (2) PPAR $\alpha$ -agonister, som fenofibrinsyrederivater (gemfibrozil, klofibrat, ciprofibrat, fenofibrat og bezafibrat), (3) selektive PPAR $\gamma$ -modulatorer (SPPAR $\gamma$ M-er), slik som de offentliggjort i WO 02/060388, WO 02/08188, WO 2004/019869, WO 2004/020409, WO 2004/020408 og WO 2004/066963, og (4) PPAR $\gamma$ -partielle agonister; (ii) biguanider, slik som metformin og dets farmasøytisk akseptable salter, særlig metforminhydroklorid og utvidede-frigjørende formuleringer derav, som Glumetza®, Fortamet® og GlucophageXR®; (iii) proteintyrosinfosfatase-1B (PTP-1B) inhibitorer;

(2) insulin og insulinanaloger eller derivater, for eksempel insulin lispro, insulin detemir, insulin glargin, insulin glulisin og inhalerbare formuleringer av hver derav;

(3) leptin og leptinderivater, agonister og analoger, slik som metreleptin;

5 (4) amylin; amylinanaloger, slik som davalintid; og amylinagonister, slik som pramlintid;

(5) sulfonylurea og ikke-sulfonylureainsulinsekretagoger, for eksempel tolbutamid, glyburid, glipizid, glimepirid, mitiglinid og meglitinider, for eksempel nateglinid og repaglinid;

10 (6)  $\alpha$ -glukosidaseinhibitorer (for eksempel akarbose, voglibose og miglitol);

(7) glukagonreseptorantagonister, slik som de offentliggjort i WO 98/04528, WO 99/01423, WO 00/39088 og WO 00/69810;

(8) inkretin-etterligninger, slik som GLP-1, GLP-1 analoger, derivater og etterligninger (se for eksempel, WO 2008/011446, US 5 545 618, US 6 191

15 102 og US 5 658 3111); og GLP-1-reseptoragonister, slik som oksyntomodulin og dens analoger og derivater (se for eksempel WO 2003/022304,

WO 2006/134340, WO 2007/100535), glukagon og dens analoger og derivater

(se for eksempel WO 2008/101017), eksenatid, liraglutid, taspoglutid, albiglutid, AVE0010, CJC-1134-PC, NN9535, LY2189265, LY2428757 og

20 BIM-51077, inkludert intranasal, transdermal og en-gang-ukentlige formulations derav, slik som eksenatid QW;

(9) LDL-kolesterolsenkende midler, for eksempel (i) HMG-CoA-reduktaseinhibitorer (lovastatin, simvastatin, pravastatin, cerivastatin, fluvastatin, atorvastatin, pitavastatin og rosuvastatin), (ii) gallesyre-

25 sekvestreringsmidler (slik som kolestyramin, kolestimid, kolesevelamhydroklorid, kolestipol og dialkylaminoalkylderivater av et tverrbundet dekstran, (iii) inhibitorer av kolesterolabsorpsjon, som for eksempel ezetimib

og (iv) acyl CoA: kolesterolacyltransferaseinhibitorer, slik som avasimib;

30 (10) HDL-hevende medikamenter, for eksempel niacin eller et salt derav og utvidede-frigjøringsversjoner derav; MK-524A, som er en kombinasjon av niacinutvidet-frigjøring og DP-1 antagonist MK-524; og

nikotinsyrereseptoragonister;

(11) antifedmeforbindelser;

35 (12) midler ment for anvendelse ved inflammatoriske tilstander, for eksempel aspirin, ikke-steroid anti-inflammatoriske medikamenter (NSAID-er), glukokortikoider og selektive syklooksygenase-2 (COX-2) inhibitorer;

(13) antihypertensive midler som ACE-inhibitorer (slik som enalapril, lisinopril, ramipril, kaptopril, quinapril og tandolapril), A-II-reseptorblokkerere (slik som losartan, kandesartan, irbesartan, olmesartanmedoksomil, valsartan,

telmisartan og eprosartan), renininhibitorer (slik som aliskiren), betablokkerere (slik som og kalsiumkanalblokkerere (slik som;

(14) glukokinaseaktivatorer (GKA-er), slik som LY2599506;

(15) inhibitorer av  $11\beta$ -hydroksysteroiddehydrogenase type 1, slik som de offentliggjort i US-patent nr. 6 730 690; WO 03/104207; og WO 04/058741;

(16) inhibitorer av kolesterylesteroverføringsprotein (CETP), for eksempel torcetrapib og MK-0859;

(17) inhibitorer av fruktose 1,6-bisfosfatase, slik som de offentliggjort i US patentnr. 6 054 587; 6 110 903; 6 284 748; 6 399 782; og 6 489 476;

(18) inhibitorer av acetyl CoA-karboksylase-1 eller -2 (ACC1 eller ACC2);

(19) AMP-aktiverte proteinkinase (AMPK)aktivatorer;

(20) agonister av G-protein-koblede reseptorer: GPR-109, GPR-116, GPR-119 og GPR-40;

(21) SSTR3-antagonister, slik som de offentliggjort i WO 2009/011836;

(22) nevromedin U-reseptor 1 (NMUR1) og/eller nevromedin U-reseptor 2 (NMUR2)-agonister, slik som de offentliggjort i W02007/109135 og WO2009/042053, inklusive, men ikke begrenset til, nevromedin U (NMU) og nevromedin S (NMS) og deres analoger og derivater;

(23) inhibitorer av stearyl-koenzym A delta-9 desaturase (SCD);

(24) GPR-105 (P2YR14) antagonister, slik som de offentliggjort i WO 2009/000087;

(25) inhibitorer av glukoseopptak, slik som natrium-glukosetransportør (SGLT)-inhibitorer og dets ulike isoformer, slik som SGLT-1; SGLT-2, så som dapagliflozin og remogliflozin; og SGLT-3;

(26) inhibitorer av acylkoenzym A: diacylglycerolacyltransferase 1 og 2 (DGAT-1 og DGAT-2);

(27) inhibitorer av fettsyresyntase;

(28) inhibitorer av acylkoenzym A: monoacylglycerolacyltransferase 1 og 2 (MGAT-1 og MGAT-2);

(29) agonister av TGR5-reseptoren (også kjent som GPBAR1, BG37, GPCR19, GPR131 og M-BAR);

(30) bromkriptinmesylat og hurtig-frigjørende formuleringer derav;

(31) histamin H3-reseptoragonister; og

(32)  $\alpha$ 2-adrenerge eller  $\beta$ 3-adrenerge reseptoragonister.

**[0074]** Antifedmeforbindelser som kan kombineres med forbindelsene med formel I inkluderer topiramate; zonisamid; naltrekson; fentermin; bupropion; kombinasjonen av bupropion og naltrekson; kombinasjonen av bupropion og zonisamid; kombinasjonen av topiramate og fentermin; fenfluramin; dexfenfluramin; sibutramin; lipaseinhibitorer,

slik som orlistat og cetilistat; melanokortinreseptoragonister, særlig melanokortin-4 reseptoragonister; CCK-1-agonister; melanin-konsentrerende hormon (MCH) reseptorantagonister; neuropeptid Y<sub>1</sub>- eller Y<sub>5</sub>-antagonister (slik som MK-0557); CB1-reseptorinverse agonister og antagonister (slik som rimonabant og taranabant);  
 5 β<sub>3</sub>-adrenergiske reseptoragonister; grelinantagonister; bonabesinreseptoragonister (slik som bombesinreseptorsubtype-3 agonister); histamin H<sub>3</sub>-reseptorinverse agonister; 5-hydroksytryptamin-2c (5-HT<sub>2c</sub>) agonister, slik som lorcaserin; og inhibitorer av fettsyresyntase (FAS). For en oversikt over anti-fedmeforbindelser som kan kombineres med forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelsen, se S. Chaki et al.,  
 10 "Recent advances in feeding suppressing agents: potential therapeutic strategy for the treatment of obesity," *Expert Opin. Ther. Patents*, 11: 1677-1692 (2001); D. Spanswick and K. Lee, "Emerging antiobesity drugs," *Expert Opin. Emerging Drugs*, 8: 217-237 (2003); J.A. Fernandez-Lopez, et al., "Pharmacological Approaches for the Treatment of Obesity," *Drugs*, 62: 915-944 (2002); og K.M. Gadde, et al., "Combination  
 15 pharmaceutical therapies for obesity," *Exp. Opin. Pharmacother.*, 10: 921-925 (2009).

**[0075]** Glukagonreseptorantagonister som kan anvendes i kombinasjon med forbindelsene i formel I inkluderer, men er ikke begrenset til:

*N*-[4-((1*S*)-1-{3-(3,5-diklorfenyl)-5-[6-(trifluormetoksy)-2-naftyl]-1*H*-pyrazol-1-yl}etyl)benzoyl]-β-alanin;

20 *N*-[4-((1*R*)-1-{3-(3,5-diklorfenyl)-5-[6-(trifluormetoksy)-2-naftyl]-1*H*-pyrazol-1-yl}etyl)benzoyl]-β-alanin;

*N*-(4-{1-[3-(2,5-diklorfenyl)-5-(6-metoksy-2-naftyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]etyl}benzoyl)-β-alanin;

25 *N*-(4-{(1*S*)-1-[3-(3,5-diklorfenyl)-5-(6-metoksy-2-naftyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]etyl}benzoyl)-β-alanin;

*N*-(4-{(1*S*)-1-[(*R*)-(4-klorfenyl)(7-fluor-5-metyl-1*H*-indol-3-yl)metyl]butyl}benzoyl)-β-alanin; og

*N*-(4-{(1*S*)-1-[(4-klorfenyl)(6-klor-8-metylquinolin-4-yl)metyl]butyl}benzoyl)-β-alanin;

30 og farmasøytisk akseptable salter derav.

**[0076]** Inhibitorer av stearoylkoenzym A delta-9 desaturase (SCD) som kan anvendes i kombinasjon med forbindelsene i formel I inkluderer, men er ikke begrenset til:

[5-(5-{4-[2-(trifluormetyl)fenoksy]piperidin-1-yl}-1,3,4-tiadiazol-2-yl)-2*H*-tetrazol-2-yl]eddiksyre;

35 (2'-{4-[2-(trifluormetyl)fenoksy]piperidin-1-yl}-2,5'-bi-1,3-tiazol-4-yl)eddiksyre;

(5-{3-[4-(2-brom-5-fluorfenoksy)piperidin-1-yl]isoksazol-5-yl}-2*H*-tetrazol-2-yl)eddiksyre;

(3-{3-[4-(2-brom-5-fluorfenoksy)piperidin-1-yl]-1,2,4-oksadiazol-5-yl}-1*H*-pyrrol-1-yl)eddiksyre;

(5-{5-[4-(2-brom-5-fluorfenoksy)piperidin-1-yl]pyrazin-2-yl}-2*H*-tetrazol-2-yl)eddiksyre; og

(5-{2-[4-(5-brom-2-klorfenoksy)piperidin-1-yl]pyrimidin-5-yl}-2*H*-tetrazol-2-yl)eddiksyre; og

5 farmasøytisk akseptable salter derav.

**[0077]** Glukokinaseaktivatorer som kan anvendes i kombinasjon med forbindelsene med formel I inkluderer, men er ikke begrenset til:

3-(6-etansulfonylpyridin-3-yloksy)-5-(2-hydroksy-1-metyl-etoksy)-N-(1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)benzamid;

10 5-(2-hydroksy-1-metyl-etoksy)-3-(6-metansulfonylpyridin-3-yloksy)-N-(1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)benzamid;

5-(1-hydroksymetyl-propoksy)-3-(6-metansulfonylpyridin-3-yloksy)-N-(1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)benzamid;

15 3-(6-metansulfonylpyridin-3-yloksy)-5-(1-metoksymetyl-propoksy)-N-(1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)benzamid;

5-isopropoksy-3-(6-metansulfonylpyridin-3-yloksy)-N-(1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)benzamid;

5-(2-fluor-1-fluormetyl-etoksy)-3-(6-metansulfonylpyridin-3-yloksy)-N-(1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)benzamid;

20 3-({4-[2-(dimetylamino)etoksy]fenyl}tio)-N-(3-metyl-1,2,4-tiadiazol-5-yl)-6-[(4-metyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)tio]pyridin-2-karboksamid;

3-({4-[(1-metylazetid-3-yl)oksy]fenyl}tio)-N-(3-metyl-1,2,4-tiadiazol-5-yl)-6-[(4-metyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)tio]pyridin-2-karboksamid;

25 N-(3-metyl-1,2,4-tiadiazol-5-yl)-6-[(4-metyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)tio]-3-{{4-(2-pyrrolidin-1-yletoksy)fenyl}tio}pyridin-2-karboksamid; og

3-[(4-{2-[(2*R*)-2-metylpyrrolidin-1-yl]etoksy}fenyl)tio]-N-(3-metyl-1,2,4-tiadiazol-5-yl)-6-[(4-metyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)tio]pyridin-2-karboksamid; og farmasøytisk akseptable salter derav.

30 **[0078]** Agonister av GPR-119-reseptoren som kan anvendes i kombinasjon med forbindelsene med formel I inkluderer, men er ikke begrenset til:

rac-cis 5-klor-2-{4-[2-(2-{5-(metylsulfonyl)pyridin-2-yl]oksy}etyl)syklopropyl]piperidin-1-yl}pyrimidin;

5-klor-2-{4-[(1*R*,2*S*)-2-(2-{5-(metylsulfonyl)pyridin-2-yl]oksy}etyl)syklopropyl]piperidin-1-yl}pyrimidin;

35 rac cis-5-klor-2-[4-(2-{2-[4-(metylsulfonyl)fenoksy]etyl}syklopropyl)piperidin-1-yl]pyrimidin;

5-klor-2-[4-((1*S*,2*R*)-2-{2-[4-(metylsulfonyl)fenoksy]etyl}syklopropyl)piperidin-1-yl]pyrimidin;

5-klor-2-[4-((1R,2S)-2-{2-[4-(metylsulfonyl)fenoksy]etyl} syklopropyl)piperidin-1-yl]pyrimidin;

*rac cis*-5-klor-2-[4-(2-{2-[3-(metylsulfonyl)fenoksy]etyl} syklopropyl)piperidin-1-yl]pyrimidin; og

5 *rac cis*-5-klor-2-[4-(2-{2-[3-(5-metyl-1,3,4-oksadiazol-2-yl)fenoksy]etyl} syklopropyl)piperidin-1-yl]pyrimidin; og farmasøytisk akseptable salter derav.

**[0079]** Selektive PPAR $\gamma$ -modulatorer (SPPAR $\gamma$ M-er) som kan anvendes i kombinasjon med forbindelsene med formel I inkluderer, men er ikke begrenset til:

10 (2S)-2-({6-klor-3-[6-(4-klorfenoksy)-2-propylpyridin-3-yl]-1,2-benzisoksazol-5-yl}oksy)propansyre;

(2S)-2-({6-klor-3-[6-(4-fluorfenoksy)-2-propylpyridin-3-yl]-1,2-benzisoksazol-5-yl}oksy)propansyre;

15 (2S)-2-{{6-klor-3-(6-fenoksy-2-propylpyridin-3-yl)-1,2-benzisoksazol-5-yl}oksy}propansyre;

(2R)-2-({6-klor-3-[6-(4-klorfenoksy)-2-propylpyridin-3-yl]-1,2-benzisoksazol-5-yl}oksy)propansyre;

(2R)-2-{3-[3-(4-metoksy)benzoyl-2-metyl-6-(trifluormetoksy)-1*H*-indol-1-yl]fenoksy}butansyre;

20 (2S)-2-{3-[3-(4-metoksy)benzoyl-2-metyl-6-(trifluormetoksy)-1*H*-indol-1-yl]fenoksy}butansyre;

2-{3-[3-(4-metoksy)benzoyl-2-metyl-6-(trifluormetoksy)-1*H*-indol-1-yl]fenoksy}-2-metylpropansyre; og

(2R)-2-{3-[3-(4-klor)benzoyl-2-metyl-6-(trifluormetoksy)-1*H*-indol-1-yl]fenoksy}propansyre; og

25 farmasøytisk akseptable salter derav.

**[0080]** Inhibitorer av 11 $\beta$ -hydroksysteroiddehydrogenase type 1 som kan anvendes i kombinasjon med forbindelsene med formel I inkluderer, men er ikke begrenset til:

3-[1-(4-klorfenyl)-*trans*-3-fluorsyklobutyl]-4,5-disyklopropyl-*r*-4*H*-1,2,4-triazol;

30 3-[1-(4-klorfenyl)-*trans*-3-fluorsyklobutyl]-4-syklopropyl-5-(1-metylsyklopropyl)-*r*-4*H*-1,2,4-triazol;

3-[1-(4-klorfenyl)-*trans*-3-fluorsyklobutyl]-4-metyl-5-[2-(trifluormetoksy)fenyl]-*r*-4*H*-1,2,4-triazol;

3-[1-(4-klorfenyl)syklobutyl]-4-metyl-5-[2-(trifluormetyl)fenyl]-4*H*-1,2,4-triazol;

35 3-{4-[3-(etylsulfonyl)propyl]bisyklo[2.2.2]okt-1-yl}-4-metyl-5-[2-(trifluormetyl)fenyl]-4*H*-1,2,4-triazol;

4-metyl-3-{4-[4-(metylsulfonyl)fenyl]bisyklo[2.2.2]okt-1-yl}-5-[2-(trifluormetyl)fenyl]-4*H*-1,2,4-triazol;

3-(4-{4-metyl-5-[2-(trifluormetyl)fenyl]-4H-1,2,4-triazol-3-yl}bisyklo[2.2.2]okt-1-yl)-5-(3,3,3-trifluorpropyl)-1,2,4-oksadiazol;

3-(4-{4-metyl-5-[2-(trifluormetyl)fenyl]-4H-1,2,4-triazol-3-yl}bisyklo[2.2.2]okt-1-yl)-5-(3,3,3-trifluoretyl)-1,2,4-oksadiazol;

5 5-(3,3-difluorsyklobutyl)-3-(4-{4-metyl-5-[2-(trifluormetyl)fenyl]-4H-1,2,4-triazol-3-yl}bisyklo[2.2.2]okt-1-yl)-1,2,4-oksadiazol;

5-(1-fluor-1-metyletyl)-3-(4-{4-metyl-5-[2-(trifluormetyl)fenyl]-4H-1,2,4-triazol-3-yl}bisyklo[2.2.2]okt-1-yl)-1,2,4-oksadiazol;

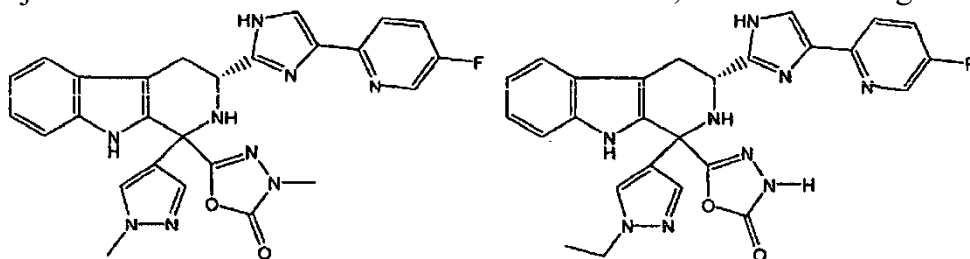
10 2-(1,1-difluoretyl)-5-(4-{4-metyl-5-[2-(trifluormetyl)fenyl]-4H-1,2,4-triazol-3-yl}bisyklo[2.2.2]okt-1-yl)-1,3,4-oksadiazol;

2-(3,3-difluorsyklobutyl)-5-(4-{4-metyl-5-[2-(trifluormetyl)fenyl]-4H-1,2,4-triazol-3-yl}bisyklo[2.2.2]okt-1-yl)-1,3,4-oksadiazol; og

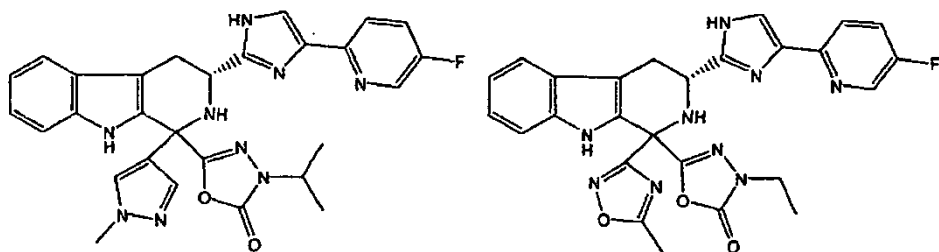
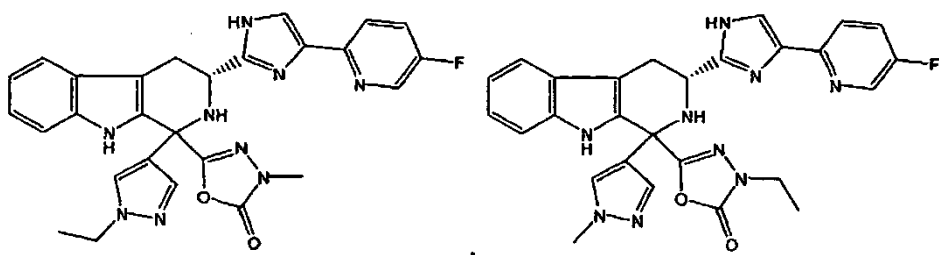
5-(1,1-difluoretyl)-3-(4-{4-metyl-5-[2-(trifluormetyl)fenyl]-4H-1,2,4-triazol-3-yl}bisyklo[2.2.2]okt-1-yl)-1,2,4-oksadiazol; og

15 farmasøytisk akseptable salter derav.

**[0081]** Somatostatinsubtype reseptor 3 (SSTR3)-antagonister som kan anvendes i kombinasjon med forbindelsene med formel I inkluderer, men er ikke begrenset til:

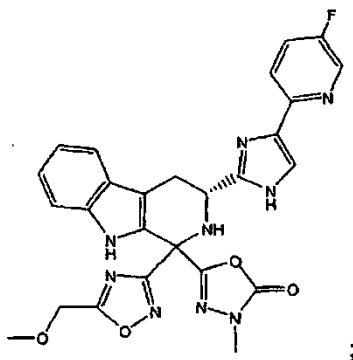


20



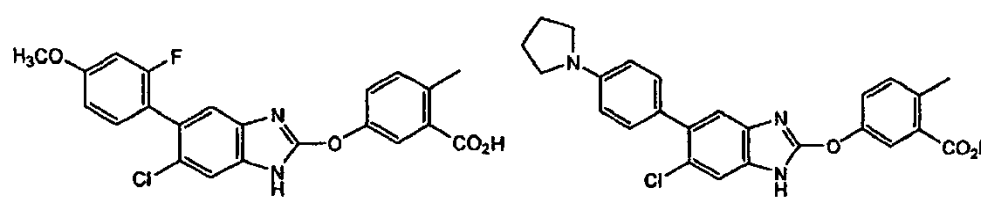
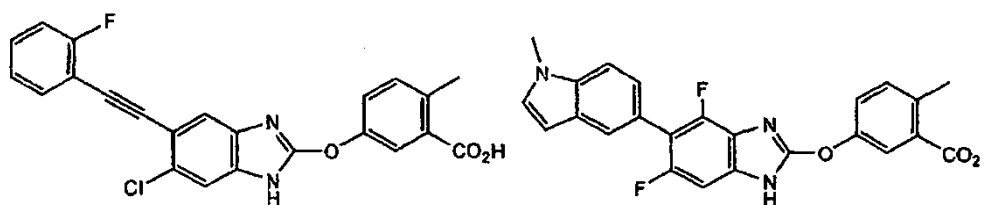
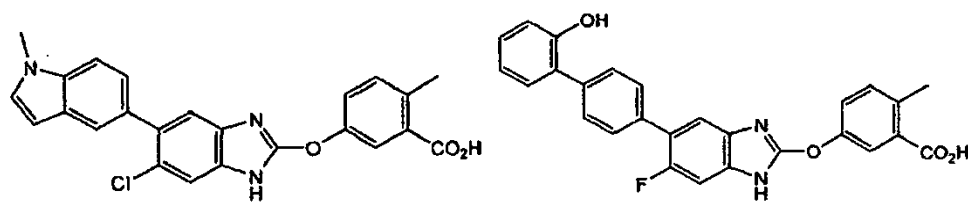
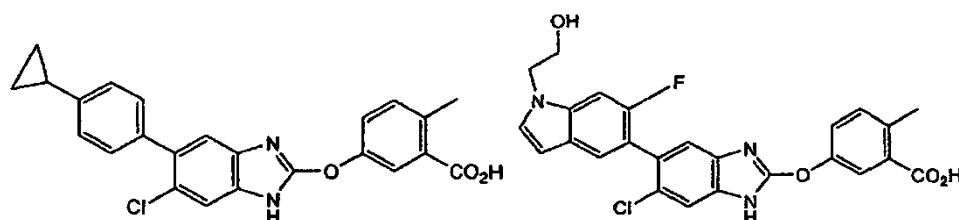
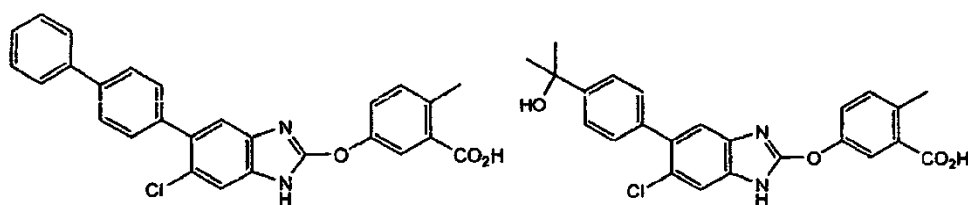
25

og



og farmasøytisk akseptable salter derav.

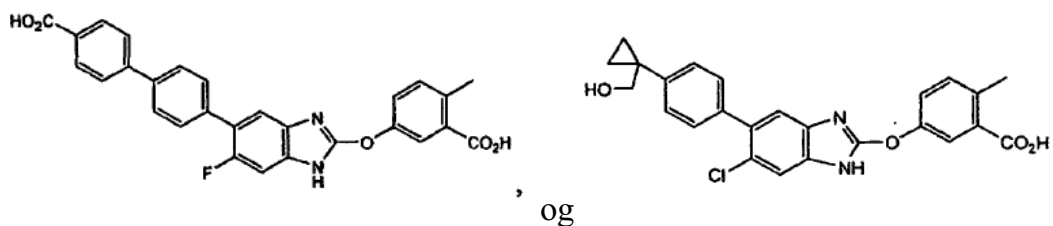
[0082] AMP-aktiverede proteinkinase (AMPK)-aktivatorer som kan anvendes i kombinasjon med forbindelsene med formel I inkluderer, men er ikke begrenset til:



10

15





og farmasøytisk akseptable salter derav.

**[0083]** Inhibitorer av acetyl-CoA-karboksylase-1 og -2 (ACC ACC-1 og ACC-2) som kan anvendes i kombinasjon med forbindelsene med formel I inkluderer, men er ikke begrenset til:

3- {1'-[(1-syklopropyl-4-metoksy-1H-indol-6-yl)karbonyl]-4-oksospiro[kroman-2,4'-piperidin]-6-yl} benzosyre;

5- {1'-[(1-syklopropyl-4-metoksy-1H-indol-6-yl)karbonyl]-4-oksospiro[kroman-2,4'-piperidin]-6-yl} nikotinsyre;

1'-[(1-syklopropyl-4-metoksy-1H-indol-6-yl)karbonyl]-6-(1H-tetrazol-5-yl)spiro[kroman-2,4'-piperidin]-4-on;

1'-[(1-syklopropyl-4-etoksy-3-metyl-1H-indol-6-yl)karbonyl]-6-(1H-tetrazol-5-yl)spiro[kroman-2,4'-piperidin]-4-on;

5- {1'-[(1-syklopropyl-4-metoksy-3-metyl-1H-indol-6-yl)karbonyl]-4-okso-spiro[kroman-2,4'-piperidin]-6-yl} nikotinsyre;

4'-({6- {5-karbamoylpyridin-2-yl} -4-oksospiro[kroman-2,4'-piperidin]-1'-yl} karbonyl)-2',6'-dietoksybifenyl-4-karboksylsyre;

2',6'-dietoksy-4'- { [6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-oksospiro[kroman-2,4'-piperidin]-1'-yl] karbonyl } bifenyl-4-karboksylsyre;

2',6'-dietoksy-3-fluor-4'- { [6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-oksospiro[kroman-2,4'-piperidin]-1'-yl] karbonyl } bifenyl-4-karboksylsyre;

5-[4-({6-(3-karbamoylfenyl)-4-oksospiro[kroman-2,4'-piperidin]-1'-yl} karbonyl)-2,6-dietoksyfenyl]nikotinsyre;

natrium 4'-({6-(5-karbamoylpyridin-2-yl)-4-oksospiro[kroman-2,4'-piperidin]-1'-yl} karbonyl)-2',6'-dietoksybifenyl-4-karboksylat;

metyl 4'-({6-(5-karbamoylpyridin-2-yl)-4-oksospiro[kroman-2,4'-piperidin]-1'-yl} karbonyl)-2',6'-dietoksybifenyl-4-karboksylat;

1'-[(4,8-dimetoksyquinolin-2-yl)karbonyl]-6-(1H-tetrazol-5-yl)spiro[kroman-2,4'-piperidin]-4-on;

(5- {1'-[(4,8-dimetoksyquinolin-2-yl)karbonyl]-4-oksospiro[kroman-2,4'-piperidin]-6-yl} -2H-tetrazol-2-yl)metyl-pivalat;

5- {1'-[(8-syklopropyl-4-metoksyquinolin-2-yl)karbonyl]-4-oksospiro[kroman-2,4'-piperidin]-6-yl} nikotinsyre;

1'-(8-metoksy-4-morfolin-4-yl-2-naftoyl)-6-(1*H*-tetrazol-5-yl)spiro[kroman-2,4'-piperidin]-4-on; og

1'-[(4-etoksy-8-etylquinolin-2-yl)karbonyl]-6-(1*H*-tetrazol-5-yl)spiro[kroman-2,4'-piperidin]-4-on; og

5 farmasøytisk akseptable salter og estere derav.

**[0084]** Forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelsen kan administreres ved orale, parenterale (for eksempel intramuskulære, intraperitoneale, intravenøse, ICV, intracisternal injeksjon eller infusjon, subkutan injeksjon eller implantat), ved hjelp av  
10 inhaleringspray, nasale, vaginale, rektale, sublinguale eller topiske administrasjonsveier og kan formuleres alene eller sammen, i egnede doseringsenhetsformuleringer inneholdende konvensjonelle ikke-toksiske farmasøytisk akseptable bærere, adjuvanter og vehikler som egner seg for hver administreringsvei. I tillegg til behandling av varmblodige dyr som mus, rotter, hester, storfe, sauer, hunder, katter, aper osv. er  
15 forbindelsene ifølge oppfinnelsen effektive for anvendelse hos mennesker.

**[0085]** De farmasøytiske sammensetningene for administrering av forbindelsene ifølge denne oppfinnelsen kan passende presenteres i enhetsdoseform og kan fremstilles ved hvilken som helst av fremgangsmåtene som er velkjent innen den farmasøytiske teknikken. Alle fremgangsmåtene inkluderer trinnet å bringe den aktive  
20 bestanddelen i forbindelse med bæreren som utgjør én eller flere hjelpebestanddeler. Generelt fremstilles de farmasøytiske sammensetningene ved uniformt og intimt å bringe den aktive bestanddelen i forbindelse med en flytende bærer eller en findelt, fast bærer eller begge, og deretter, om nødvendig, å forme produktet til den ønskede formuleringen. I den farmasøytiske sammensetningen er den aktive ønskede  
25 forbindelsen inkludert i en mengde tilstrekkelig til å gi den ønskede effekten på prosessen eller sykdomstilstandene. Slik det anvendes i dette dokumentet betyr begrepet "sammensetning" et produkt omfattende de spesifiserte bestanddelene i de spesifiserte mengdene, samt ethvert produkt som resulterer, direkte eller indirekte, fra kombinasjonen av de spesifiserte bestanddelene i de spesifiserte mengdene.

**[0086]** De farmasøytiske sammensetningene inneholdende den aktive bestanddelen kan være i en form egnet for oral anvendelse, for eksempel som tabletter, trokéer, pastiller, vandige eller oljeaktige suspensjoner, dispergerbare pulvere eller granuler, emulsjoner, harde eller myke kapsler, eller siruper eller eliksirer. Sammensetninger ment for oral anvendelse kan fremstilles ifølge en hvilken som helst fremgangsmåte  
35 kjent innen teknikken for fremstilling av farmasøytiske sammensetninger og slike sammensetninger kan inneholde ett eller flere midler valgt blant gruppen bestående av søtningmidler, smaksstoffer, fargestoffer og konserveringsmidler, for å gi farmasøytisk elegante og velsmakende preparater. Tabletter inneholder den aktive bestanddelen i blanding med ikke-toksiske farmasøytisk akseptable ekspiensier som er

egnet for fremstilling av tabletter. Disse hjelpestoffene kan for eksempel være inerte fortynningsmidler, slik som kalsiumkarbonat, natriumkarbonat, laktose, kalsiumfosfat eller natriumfosfat, granulerings- og desintegreringsmidler, for eksempel maisstivelse eller alginsyre, bindemidler, for eksempel stivelse, gelatin eller akasie og smøremidler, for eksempel magnesiumstearat, stearinsyre eller talkum. Tablettene kan være ubelagte eller de kan belegges ved kjente teknikker for å forsinke desintegrering og absorpsjon i gastrointestinalkanalen og derved tilveiebringe en vedvarende virkning over en lengre periode. For eksempel kan et tidsforsinkende materiale slik som glycerylmonostearat eller glyceryldistearat anvendes. De kan også belegges ved teknikkene som er beskrevet i US patenter 4 256 108; 4 166 452; og 4 265 874 for å danne osmotisk terapeutiske tabletter for kontrollert frigivelse.

**[0087]** Formuleringer for oral anvendelse kan også presenteres som harde gelatinkapsler hvori den aktive bestanddelen blandes med et inert fast fortynningsmiddel, for eksempel kalsiumkarbonat, kalsiumfosfat eller kaolin, eller som myke gelatinkapsler hvori den aktive bestanddelen blandes med vann eller et oljemedium, for eksempel peanøttolje, flytende parafin eller olivenolje.

**[0088]** Vandige suspensjoner inneholder de aktive materialene i blanding med eksipienser egnet for fremstillingen av vandige suspensjoner. Slike eksipienser er suspensjonsmidler, for eksempel natriumkarboksymetylcellulose, metylcellulose, hydroksypropylmetylcellulose, natriumalginat, polyvinylpyrrolidon, gummitragant og gummiakasie; dispergerings- eller fuktemidler kan være naturlig forekommende fosfatid, for eksempel lecitin, eller kondensasjonsprodukter av et alkylenoksid med fettsyrer, for eksempel polyoksyetylenstearat eller kondenseringsprodukter av etylenoksid med langkjedede alifatiske alkoholer, for eksempel heptadekaetylenoksy-cetanol eller kondenseringsprodukter av etylenoksid med partielle estere avledet fra fettsyrer og en heksitol, så som polyoksyetylenorbitolmonooleat eller kondenseringsprodukter av etylenoksid med partielle estere avledet fra fettsyrer og heksitolanhydrid, for eksempel polyetylenorbitanmonooleat. De vandige suspensjonene kan også inneholde ett eller flere konserveringsmidler, for eksempel etyl eller n-propyl p-hydroksybenzoat, ett eller flere fargemidler, ett eller flere smaksstoffer, og ett eller flere søtningsmidler, slik som sukrose eller sakkarin.

**[0089]** Oljesuspensjoner kan formuleres ved å suspendere den aktive bestanddelen i en vegetabilsk olje, for eksempel arakisolje, olivenolje, sesamolje eller kokosnøttolje eller i en mineralolje, slik som flytende parafin. Oljesuspensjonene kan inneholde et fortykningsmiddel, for eksempel bivoks, hard parafin eller cetylalkohol. Søtningsmidler, slik som de som er angitt ovenfor, og smaksstoffer kan tilsettes for å gi et velsmakende oralt preparat. Disse sammensetningene kan konserveres ved tilsetning av en antioksidant, slik som askorbinsyre.

**[0090]** Dispergerbare pulvere og granuler egnet for fremstilling av en vandig suspensjon ved tilsetning av vann gir den aktive bestanddelen i blanding med et dispergerings- eller fuktemiddel, suspenderingsmiddel og ett eller flere konserveringsmidler. Egnede dispergerings- eller fuktingsmidler og suspenderingsmidler er eksemplifisert ved de som allerede er nevnt ovenfor. Ytterligere eksipienter, for eksempel søtnings-, smaks- og fargemidler kan også være til stede.

**[0091]** De farmasøytiske sammensetningene ifølge oppfinnelsen kan også være i form av olje-i-vann-emulsjoner. Oljefasen kan være en vegetabilsk olje, for eksempel olivenolje eller arakisolje, eller en mineralolje, for eksempel flytende parafin eller blandinger av disse. Egnede emulgeringsmidler kan være naturlig forekommende gummier, for eksempel akasiegummi eller tragantummi, naturlig forekommende fosfatider, for eksempel soyabønne, lecitin og estere eller partielle estere avledet fra fettsyrer og heksitolanhydrider, for eksempel sorbitanmonooleat og kondenseringsprodukter av de nevnte partielle esterene med etylenoksid, for eksempel polyoksyetylsorbitanmonooleat. Emulsjonene kan også inneholde søtnings- og smaksgivende midler.

**[0092]** Siruper og eliksirer kan formuleres med søtningsmidler, for eksempel glyserol, propylenglykol, sorbitol eller sukrose. Slike formuleringer kan også inneholde et lindrende middel, et konserveringsmiddel og smaks- og fargemidler.

**[0093]** De farmasøytiske sammensetningene kan være i form av en steril, injiserbar vandig eller oljeholdig suspensjon. Denne suspensjonen kan formuleres ifølge kjent teknikk ved anvendelse av de egnede dispergerings- eller fuktingsmidlene og suspenderingsmidler som har blitt nevnt ovenfor. Det sterile injiserbare preparatet kan også være en steril injiserbar løsning eller suspensjon i et ikke-toksisk parenteralt-akseptabelt fortynningsmiddel eller løsningsmiddel, for eksempel som en løsning i 1,3-butandiol. Blant de akseptable vehiklene og løsningsmidlene som kan anvendes er vann, Ringers løsning og isoton natriumkloridløsning. I tillegg er sterile, fikserte oljer konvensjonelt benyttet som et løsningsmiddel eller suspenderende medium. For dette formålet kan en hvilken som helst blanding av fikserte oljer benyttes inkludert syntetiske mono- eller diglyserider. I tillegg finner fettsyrer, slik som oleinsyre anvendelse i fremstillingen (eng.: the preparation) av de injiserbare midlene.

**[0094]** Forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelsen kan også administreres i form av suppositorier for rektal administrering av medikamentet. Disse sammensetningene kan fremstilles ved å blande medikamentet med en egnet ikke-irriterende eksipiens som er fast ved vanlige temperaturer, men flytende ved den rektale temperaturen og vil derfor smelte i rektum for å frigjøre medikamentet. Slike materialer er kakaosmør og polyetylenglykoler.

**[0095]** For topisk anvendelse anvendes kremer, salver, geléer, løsninger eller suspensjoner osv. inneholdende forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelsen.

(For formål ved denne anvendelsen skal topisk applisering inkludere munnskyllevann og gurglevann.)

**[0096]** Den farmasøytiske sammensetningen og fremgangsmåten ifølge den foreliggende oppfinnelsen kan videre omfatte andre terapeutisk aktive forbindelser som angitt i dette dokumentet som vanligvis anvendes i behandlingen av de ovennevnte patologiske tilstandene.

**[0097]** Ved behandling eller forebygging av tilstander som krever inhibering av dipeptidylpeptidase-IV-enzymaktivitet vil et egnet doseringsnivå generelt være omtrent 0,01 til 500 mg per kg pasient kroppsvekt per dag, som kan administreres i enkle eller flere doser. Fortrinnsvis vil doseringsnivået være omtrent 0,1 til omtrent 250 mg/kg per dag; mer foretrukket omtrent 0,5 til omtrent 100 mg/kg per dag. Et egnet doseringsnivå kan være omtrent 0,01 til 250 mg/kg per dag, omtrent 0,05 til 100 mg/kg per dag, eller omtrent 0,1 til 50 mg/kg per dag. Innenfor dette området kan doseringen være 0,05 til 0,5, 0,5 til 5 eller 5 til 50 mg/kg per dag. For oral administrering tilveiebringes sammensetningene fortrinnsvis i form av tabletter inneholdende 1,0 til 1000 mg av den aktive bestanddelen, særlig 1,0, 5,0, 10,0, 15,0, 20,0, 25,0, 50,0, 75,0, 100,0, 150,0, 200,0, 250,0, 300,0, 400,0, 500,0, 600,0, 750,0, 800,0, 900,0 og 1000,0 mg av den aktive bestanddelen for symptomatisk justering av dosen til pasienten som skal behandles. Forbindelsene kan administreres i et regime med 1 til 4 ganger per dag, fortrinnsvis én eller to ganger per dag.

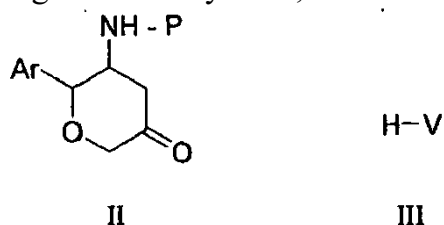
**[0098]** Ved behandling eller forebygging av diabetes mellitus og/eller hyperglykemi eller hypertriglyseridemi eller andre sykdommer for hvilke forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelsen er indikert, er generelt tilfredsstillende resultater oppnådd når forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelsen administreres i en daglig dose på fra omtrent 0,1 mg til omtrent 100 mg per kilo dyrekroppsvekt, fortrinnsvis gitt som en enkelt daglig dose eller i avdelte doser to til seks ganger om dagen, eller i vedvarende frigjørende form. For de fleste større pattedyr er den totale daglige dosen fra omtrent 1,0 mg til omtrent 1000 mg, foretrukket fra omtrent 1 mg til omtrent 50 mg. I tilfelle av et voksent menneske på 70 kg vil den totale daglige dosen generelt være fra omtrent 7 mg til omtrent 350 mg. Dette doseregimet kan justeres for å gi optimal terapeutisk respons.

**[0099]** Det vil imidlertid forstås at det spesifikke dosenivået og dosefrekvensen for enhver bestemt pasient kan varieres og vil avhenge av en rekke faktorer, inkludert aktiviteten til den spesifikke forbindelsen som anvendes, den metabolske stabiliteten og virkningslengden av denne forbindelsen, alder, kroppsvekt, generell helse, kjønn, diett, modus og administreringstid, utskillingshastighet, medikamentkombinasjon, alvorlighetsgraden av den spesielle tilstanden og verten som gjennomgår behandling.

**[0100]** Syntetiske fremgangsmåter for fremstilling av forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelsen er illustrert i de følgende skjemaer og eksempler.

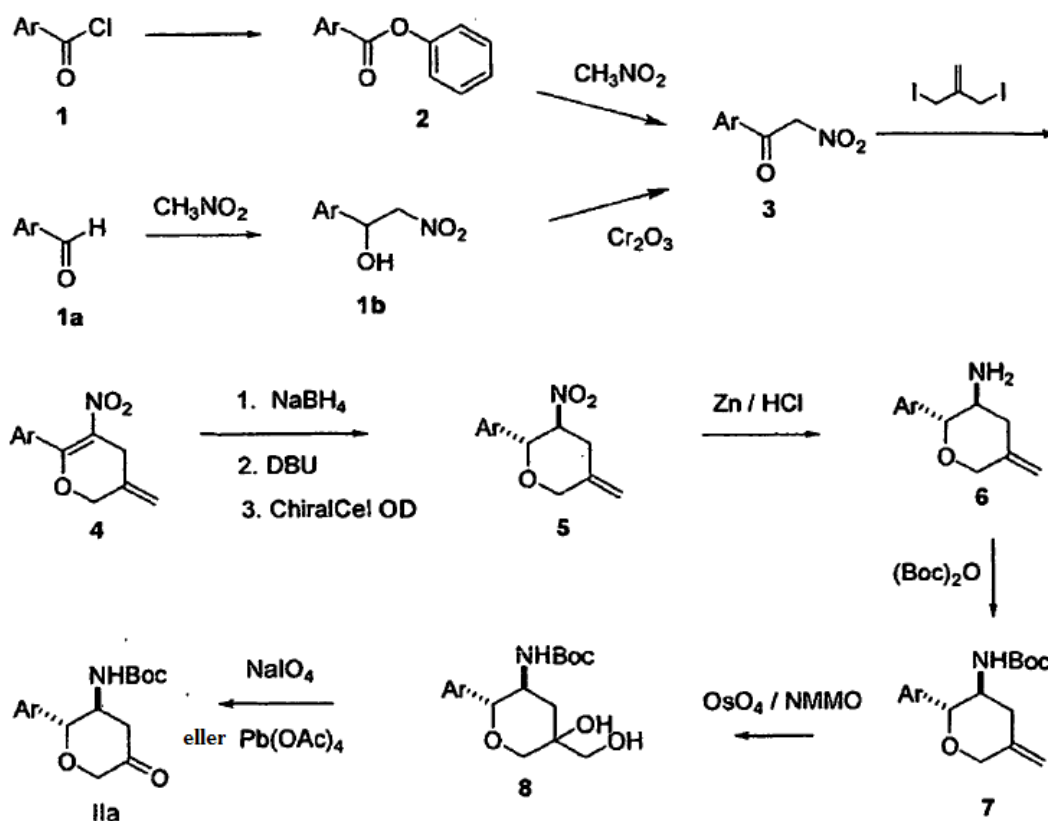
Utgangsmaterialene er kommersielt tilgjengelige eller kan fremstilles ifølge fremgangsmåter som er kjent innen teknikken eller som illustrert i dette dokumentet.

[0101] Forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelsen kan fremstilles fra mellomprodukter så som de med formel II og III ved anvendelse av standard reductive amineringsbetingelser etterfulgt av avbeskyttelse,



der Ar og V er som definert ovenfor og P er en egnet nitrogenbeskyttende gruppe, så som tert-butoksykarbonyl (BOC), benzyloksykarbonyl (Cbz) eller 9-fluorenylmetoksykarbonyl (Fmoc). Fremstillingen av disse mellomproduktene er beskrevet i de følgende skjemaene.

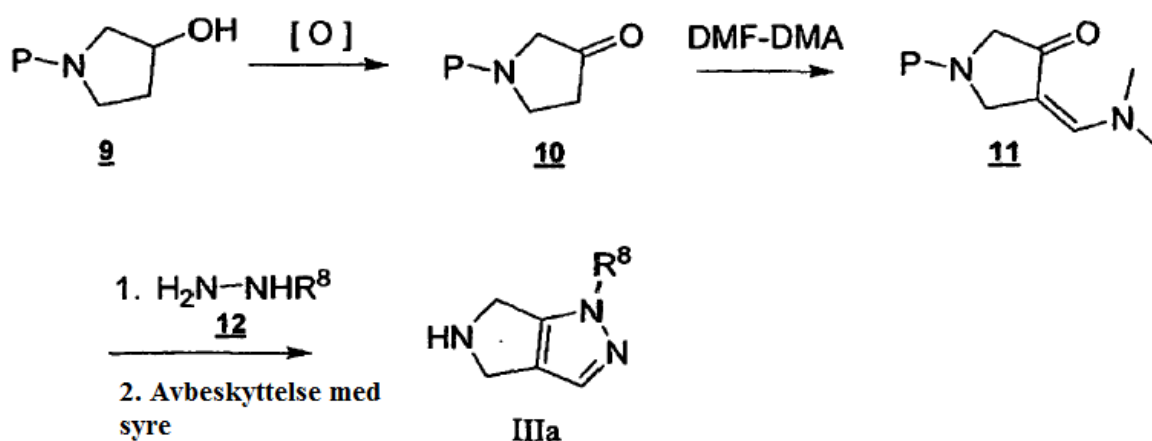
### SKJEMA I



[0102] Mellomprodukter av formel II er kjent i litteraturen eller kan hensiktsmessig fremstilles ved hjelp av forskjellige fremgangsmåter kjent for fagfolk innen teknikken. En vanlig vei er vist i skjema 1. Substituert benzoylhalogenid 1 behandles med fenol i nærvær av en base slik som *N,N*-diisopropyletylamin for å danne esteren 2. Behandling av 2 med anionet generert fra nitrometan ved anvendelse av natriumhydrid gir

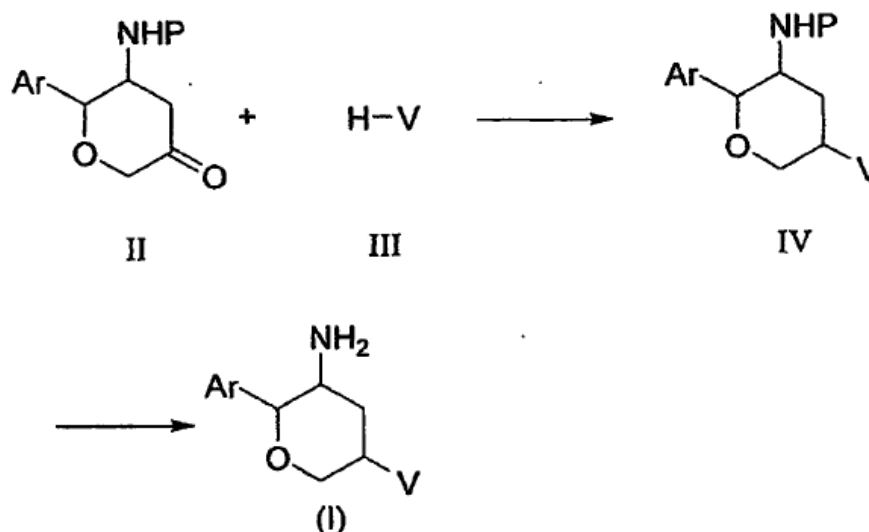
nitroketonet 3. Alternativt kan nitroketonet 3 fremstilles ved å omsette aldehyd 1a med nitrometan i nærvær av en base, og å oksydere den resulterende nitroalkoholen 1b med et oksidasjonsmiddel slik som Jones-reagens. Oppvarming av nitroketonet 3 med 3-jod-2-(jodmetyl)prop-1-en gir pyran 4, som, når den reduseres med natriumborhydrid og isomeriseres med en slik base som 1,8-diazabicyklo[5,4,0]undek-7-en (DBU), gir *trans*-pyranet 5. Enantiomerene av 5 kan separeres ved dette trinnet ved en rekke metoder kjent for fagfolk innen teknikken. Hensiktsmessig kan racematet løses ved HPLC ved anvendelse av en kiral kolonne. Det nitro-substituerte pyranet 5 reduseres deretter, for eksempel ved hjelp av sink og en syre, slik som saltsyre, og det resulterende aminet 6 beskyttes, for eksempel som dets BOC-derivat, ved behandling med di-*tert*-butyldikarbonat for å gi 7. Behandling av 7 med osmiumtetroksid og *N*-metylmorfolin-*N*-oksid danner diolen 8 som ved behandling med natriumperjodat gir mellomproduktpyranon IIa.

## SKJEMA 2



[0103] Mellomprodukter med formel III er kjente i litteraturen eller kan hensiktsmessig fremstilles ved hjelp av forskjellige fremgangsmåter kjent for fagfolk innen teknikken. En vanlig vei for å fremstille tetrahydropyrrolopyrazol IIIa er illustrert i skjema 2. Tritel- eller Boc-beskyttet pyrrolidinol 9 kan oksideres ved hjelp av forskjellige fremgangsmåter, slik som Swern-prosedyren, som er vanlig kjent fra fagfolk innen teknikken, for å gi ketonet 10, som etter behandling og oppvarming med *N,N*-dimetylformamidimetylacetal (DMF-DMA) gir 11. Det ønskede mellomproduktet IIIa kan så lett oppnås ved oppvarming av en løsning av 11 med hydrazin 12 i et egnet løsningsmiddel så som etanol, eventuelt i nærvær av en base så som natriumetoksid, etterfulgt av fjerning av den beskyttende gruppen med syre.

## SKJEMA 3



[0104] Som illustrert i skjema 3 kan forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelsen med strukturell formel (I) fremstilles ved reduktiv aminering av mellomprodukt II i nærvær av mellomprodukt III ved anvendelse av reagenser så som natriumcyanoborhydrid, dekaboran eller natriumtriacetoksyborhydrid i løsningsmidler slik som diklormetan, tetrahydrofuran eller metanol for å tilveiebringe mellomprodukt IV. Reaksjonen utføres eventuelt i nærvær av en Lewis-syre, så som titantetraklorid eller titantetraisopropoksid. Reaksjonen kan også utføres (eng.: be facilitated) ved å tilsette en syre, slik som eddiksyre. I noen tilfeller kan mellomprodukt III være et salt, slik som en saltsyre eller et trifluoreddiksyresalt, og i slike tilfeller er det hensiktsmessig å tilsette en base, vanligvis *N,N*-diisopropyletylamin til reaksjonsblandingen. Beskyttelsesgruppen fjernes deretter med, for eksempel, trifluoreddiksyre eller metanolisk hydrogenklorid i tilfelle av Boc, eller palladium-på-karbon og hydrogengass i tilfellet Cbz for å gi det ønskede aminet I. Produktet renses, hvis nødvendig, ved omkrystallisering, triturering, preparativ tynnsjikt-kromatografi, flashkromatografi på silikagel, for eksempel med et Biotage®-apparat eller HPLC. Forbindelser som renses ved HPLC kan isoleres i form av det tilsvarende saltet.

[0105] I noen tilfeller kan produktet I eller syntetiske mellomprodukter illustrert i skjemaene ovenfor ytterligere modifieres, for eksempel ved å manipulere substituentene på Ar eller V. Disse manipuleringene kan inkludere, men er ikke begrenset til, reduksjon, oksidasjon, alkylering, acylering og hydrolyse-reaksjoner som er vanlig kjent for fagfolk innen teknikken. I noen tilfeller kan rekkefølgen for utførelse av de ovenstående reaksjonsskjemaene varieres for å lette reaksjonen eller for å unngå uønskede reaksjonsprodukter.

[0106] Forbindelsene med strukturell formel I ifølge den foreliggende oppfinnelsen kan fremstilles i henhold til fremgangsmåtene i de følgende skjemaene og eksemplene,



ved hjelp av egnede materialer og er ytterligere eksemplifisert ved de følgende spesifikke eksemplene. Forbindelsene illustrert i eksemplene må imidlertid ikke fortolkes som å danne den eneste slekten som er ansett som oppfinnelsen. Eksemplene illustrerer ytterligere detaljer for fremstilling av forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelsen. Fagfolk på området vil lett forstå at kjente variasjoner av betingelsene og fremgangsmåtene i de følgende preparative prosedyrene kan anvendes for å fremstille disse forbindelsene. De foreliggende forbindelsene isoleres generelt i form av deres farmasøytisk akseptable salter, slik som de tidligere beskrevet i det foregående. De frie aminbasene som svarer til de isolerte saltene kan genereres ved nøytralisering med en egnet base, slik som vandig natriumhydrogenkarbonat, natriumkarbonat, natriumhydroksid og kaliumhydroksid og utvinning av den frigjorte aminfrie basen til et organisk løsningsmiddel, etterfulgt av fordampning. Den aminfrie basen isolert på denne måten kan videre omdannes til et annet farmasøytisk akseptabelt salt ved løsning i et organisk løsningsmiddel etterfulgt av tilsetning av den egnede syren og etterfølgende fordampning, utfelling eller krystallisering. Alle temperaturene er grader Celsius med mindre annet er angitt. Massespektra (MS) ble målt ved elektronspray-ionemassespektroskopi.

**[0107]** Det følgende er en liste over forkortelser som anvendes i beskrivelsen av syntesen av mellomproduktene og eksemplene vist nedenfor.

Liste over forkortelser:

**[0108]**

Alk = alkyl

Ar = aryl

Boc = *tert*-butoksykarbonyl

Br = bred

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = diklormetan

d = dublett

DBU = 1,8-diazabisyklo[5.4.0]undek-7-en

DEAD = dietylazodikarboksylat

DMA = *N,N*-dimetylacetamid

DMF = dimetylformamid

DMSO = dimetylsulfoksid

ESI = elektroprayonisering

EtOAc = etylacetat

HATU = *O*-(7-azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N,N'*-tetrametyluroniumheksafluorfosfat

HOAc = eddiksyre

LC-MS = flytende væskekromatografi-massespektroskopi

LiOH = litiumhydroksid

m = multipllett

MeOH = metylalkohol

MgSO<sub>4</sub> = magnesiumsulfat

MS = massespektroskopi

NaOH = natriumhydroksid

5 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> = natriumsulfat

NMR = nukleær magnetisk resonansspektroskopi

PG = beskyttende gruppen

Ph = fenyl

Rt eller RT = romtemperatur

10 s = singlett

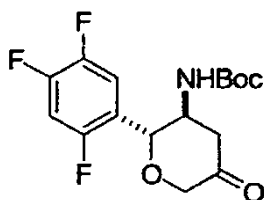
t = triplett

TFA = trifluoreddiksyre

THF = tetrahydrofuran

15 MELLOMPRODUKT 1

**[0109]**



tert-butyl [(2R,3S)-5-okso-2-(2,4,5-trifluorfenyl)tetrahydro-2H-pyran-3-yl]karbamat

Trinn A: Fenyl-2,4,5-trifluorbenzoat

20 **[0110]** En løsning av fenol (13,3 g, 141 mmol) i tørr diklormetan (370 ml) ble avkjølt i isbad og behandlet med N,N-diisopropyletylamin (34 ml, 193 mmol) etterfulgt av dråpevis tilsetning av 2,4,5-trifluorbenzoylklorid (25 g, 129 mmol) i løpet av en periode på 15 minutter. Isbadet ble fjernet, omrøringen ble fortsatt i to timer ved romtemperatur og løsningen ble deretter overført til en skilletrakt og det organiske

25 laget ble vasket suksessivt med saltsyre (2N, 150 ml) mettet vandig natriumbikarbonatløsning (150 ml), og saltløsning (150 ml), tørket over vannfritt natriumsulfat, filtrert, fordampet og det resulterende faste produktet ble rensset på silika i porsjoner ved eluering suksessivt med heksan og deretter 0-5 % eter i heksan på en

30 gradientmåte for å gi fenyl-2,4,5-trifluorbenzoat i form av et hvitt faststoff.

Trinn B: 2-nitro-1-(2,4,5-trifluorfenyl)etanon

[0111] Natriumhydrid (12 g, 60 % i olje, 297 mmol) ble rensset med heksan (4 x 100 ml), spylt med vannfri nitrogen, suspendert i *N,N*-dimetylformamid (350 ml) og deretter behandlet med nitrometan (44 ml, 81 mmol). Den resulterende blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2,5 timer, avkjølt til 0 °C og deretter behandlet med en løsning av fenyl-2,4,5-trifluorbenzoat (22,8 g, 90,0 mmol) i *N,N*-dimetylformamid (180 ml) i løpet en periode på to timer. Reaksjonsblandingen ble holdt ved den samme temperaturen over natten og omrøringen fortsatt i ytterligere en time ved romtemperatur. Blandingen ble helt i is (400 g) med kons. saltsyre (48 ml). Den vandige blandingen ble ekstrahert med etylacetat (3 x 250 ml). De kombinerte organiske lagene ble vasket med saltløsning (40 ml), tørket over vannfritt natriumsulfat, filtrert og fordampet under redusert trykk. Råproduktet ble løst i eter-heksan (1:1, 240 ml) og vann (200 ml). Det organiske laget ble separert og krystallene som ble dannet ved henstand og avkjøling i fryseren ble gjenvunnet ved filtrering og tørket for å gi 2-nitro-1-(2,4,5-trifluorfenyl)etanon som et hvitaktig faststoff.

Trinn C: 3-metylen-5-nitro-6-(2,4,5-trifluorfenyl)-3,4-dihydro-2H-pyran

[0112] En blanding av 3-klor-2-(klormetyl)prop-1-en (1,0 g, 8 mmol) og natriumjodid (6,6 g, 44 mmol) i aceton (60 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 20 timer, fordampet under redusert trykk og løst i diklormetan (150 ml) og vann (50 ml). Det organiske laget ble tørket over natriumsulfat, filtrert og fordampet for å gi 3-jod-2-(jodmetyl)prop-1-en som en rødaktig olje (2,45 g). *N,N*-diisopropyletylamin (0,20 ml) ble tilsatt til en løsning av 2-nitro-1-(2,4,5-trifluorfenyl)etanon (110 mg, 0,5 mmol) i *N,N*-dimetylformamid (3 ml) og 3-jod-2-(jodmetyl)prop-1-en (170 mg, 0,55 mmol) og blandingen ble oppvarmet ved 60 °C i 2,5 timer, fordampet og rensset ved kromatografi på et Biotage Horizon®-system (silika, gradient 0-30 % diklormetan i heksan) for å gi 3-metylen-5-nitro-6-(2,4,5-trifluorfenyl)-3,4-dihydro-2H-pyran.

Trinn D: (2R,3S)-5-metylen-3-nitro-2-(2,4,5-trifluorfenyl)tetrahydro-2H-pyran

[0113] Til en løsning av 3-metylen-5-nitro-6-(2,4,5-trifluorfenyl)-3,4-dihydro-2H-pyran (798 mg, 2,94 mmol) i kloroform (42 ml) og isopropylalkohol (7,8 ml) ble det tilsatt silikagel (5,1 g) og natriumborhydrid (420 mg, 11,1 mmol) og reaksjonsblandingen ble omrørt i 30 minutter ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble deretter stanset ved dråpevis tilsetning av saltsyre (6 ml, 2*N*) og filtrert. Den resulterende faste resten ble vasket med etylacetat (100 ml). Det kombinerte filtratet ble vasket suksessivt med mett vandig natriumbikarbonatløsning og saltvann, tørket over vannfritt natriumsulfat og fordampet. Den resulterende ravfargede oljen (802 mg) ble løst i tetrahydrofuran (15 ml) og 1,8-diazabisyklo[5.4.0]undek-7-en (DBU, 40 µl) ble tilsatt. Løsningen ble omrørt i 105 minutter og deretter overført til en skilletrakt

inneholdende etylacetat (100 ml) og 1*N* saltsyre (50 ml). Det organiske laget ble vasket med saltløsning og det vandige laget ble ekstrahert med etylacetat. Det kombinerte organiske lag ble tørket over vannfritt natriumsulfat, filtrert og fordampet for å gi et råprodukt som ble rensset ved flashkromatografi (silika, 8-10% eter i heksan) for å gi *trans*-5-metylen-3-nitro-2-(2,4,5-trifluorfenyl)-tetrahydro-2*H*-pyran. En del av dette produktet (388 mg) ble løst ved HPLC (Chiralcel OD, 1,5 % isopropylalkohol i heptan) for å gi den langsommere bevegende enantiomeren, (2*R*,3*S*)-5-metylen-3-nitro-2-(2,4,5-trifluorfenyl)-2*H*-pyran.

10 Trinn E: (2*R*,3*S*)-5-metylen-2-(2,4,5-trifluorfenyl)tetrahydro-2*H*-pyran-3-amin

**[0114]** Til en kraftig omrørt suspensjon av (2*R*,3*S*)-5-metylen-3-nitro-2-(2,4,5-trifluorfenyl)-tetrahydro-2*H*-pyran (200 mg, 0,73 mmol) og sinkpulver (561 mg, 8,59 mmol) i etanol (7 ml) ble det tilsatt 6*N* saltsyre (2,3 ml, 14 mmol). Etter en time ble blandingen behandlet med eter (100 ml) og vandig natriumhydroksidløsning (2,5 *N*, 40 ml). Det organiske laget ble vasket med mettet saltvann, tørket over vannfri natriumsulfat og fordampet for å gi (2*R*,3*S*)-5-metylen-2-(2,4,5-trifluorfenyl)-tetrahydro-2*H*-pyran-3-amin som ble anvendt i neste trinn uten ytterligere rensing.

20 Trinn F: *tert*-butyl [(2*R*,3*S*)-5-metylen-2-(2,4,5-trifluorfenyl)tetrahydro-2*H*-pyran-3-yl]karbamat

**[0115]** Til en løsning av (2*R*,3*S*)-5-metylen-2-(2,4,5-trifluorfenyl)-tetrahydro-2*H*-pyran-3-amin (177 mg, 0,73 mmol) i diklormetan (5 ml) ble det tilsatt di-*tert*-butyldikarbonat (239 mg, 1,1 mmol) og blandingen ble omrørt i 2,5 timer ved romtemperatur. Løsningen ble fordampet under redusert trykk for å gi *tert*-butyl-[(2*R*,3*S*)-5-metylen-2-(2,4,5-trifluorfenyl)-tetrahydro-2*H*-pyran-3-yl]karbamat i form av et hvitt faststoff. Det ble anvendt i neste trinn uten ytterligere rensing.

30 Trinn G: *tert*-butyl [(2*R*,3*S*)-hydroksy-5-(hydroksymetyl)-2-(2,4,5-trifluorfenyl)tetrahydro-2*H*-pyran-3-yl]karbamat

**[0116]** Til en løsning av *tert*-butyl-[(2*R*,3*S*)-5-metylen-2-(2,4,5-trifluorfenyl)-tetrahydro-2*H*-pyran-3-yl]karbamat (203 mg, 0,59 mmol) i *tert*-butylalkohol (6 ml), aceton (3 ml) og vann (1,5 ml) ble det tilsatt osmiumtetroksid (0,113 ml av 2,5 % løsning i *tert*-butylalkohol, 0,009 mmol). Den resulterende blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 10 minutter og deretter behandlet med *N*-metylmorfolin-*N*-oksid (92 mg, 0,79 mmol) og omrørt. Etter to dager ble reaksjonsblandingen behandlet med vandig natriumbisulfittløsning (5 ml, 2,0*N*), etterfulgt etter 10 min av etylacetat. Det organiske laget ble vasket suksessivt med 2*N* saltsyre og mettet vandig natriumbikarbonatløsning, tørket over vannfritt natriumsulfat, filtrert og fordampet for å gi

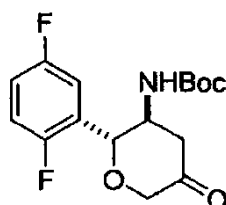
*tert*-butyl-[(2*R*,3*S*)-5-hydroksy-5-(hydroksymetyl)-2-(2,4,5-trifluorfenyl)-tetrahydro-2*H*-pyran-3-yl]karbamat som ble anvendt i neste trinn uten ytterligere rensing.

Trinn H: *tert*-butyl [(2*R*,3*S*)-5-okso-2-(2,4,5-trifluorfenyl)tetrahydro-2*H*-pyran-3-yl]karbamat

[0117] Til en løsning av *tert*-butyl-[(2*R*,3*S*)-5-hydroksy-5-(hydroksymetyl)-2-(2,4,5-trifluorfenyl)-tetrahydro-2*H*-pyran-3-yl]karbamat (223 mg, 0,59 mmol) i tetrahydrofuran (4 ml) ble det tilsatt en løsning av natriumperjodat (143 mg, 0,67 mmol) i vann (1,3 ml) og blandingen ble omrørt i 3 timer. Blandingen ble konsentrert og rensed ved flashkromatografi (silika, gradient 5-20 % etylacetat i kloroform) for å gi *tert*-butyl-[(2*R*,3*S*)-5-okso-2-(2,4,5-trifluorfenyl)-tetrahydro-2*H*-pyran-3-yl]karbamat som et hvitt faststoff.

## MELLOMPRODUKT 2

[0118]



*tert*-Butyl[(2*R*,3*S*)-5-okso-2-(2,5-difluorfenyl)tetrahydro-2*H*-pyran-3-yl]karbamat

Trinn A: 1-(2,5-difluorfenyl)-2-nitroetanol

[0119] Til natriumhydroksid (1 N, 3L) og metanol (1500 ml) ved 5 °C ble det tilsatt en løsning av 2,5-difluorbenzaldehyd (350 g, 2,46 mol) og nitrometan (157 ml, 2,9 mol) i metanol (350 ml) dråpevis i løpet av en periode på 1 time. Reaksjonsblanding ble deretter nøytralisert med iseddiksyre (165 ml). Dietyleter (1500 ml) ble tilsatt og lagene separert. Det organiske laget ble vasket suksessivt med mettet vandig natriumkarbonatløsning (1000 ml) og mettet, vandig saltløsning (1000 ml). Det organiske laget ble tørket over vannfritt magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert for å gi 1-(2,5-difluorfenyl)-2-nitroetanol som ble anvendt uten ytterligere rensing i trinn B.

Trinn B: 2-nitro-1-(2,5-difluorfenyl)etanon

[0120] En løsning av Dess-Martin-perjodinan (125 g) i diklormetan (600 ml) ble tilsatt til en løsning av nitroalkohol laget i trinn A (46,3 g) ved 10 °C over en periode på 30 min. Omrøringen ble fortsatt i 2 timer og reaksjonsblanding ble deretter helt på en blanding av natriumbikarbonat (300 g) og natriumtiosulfat (333 g) i vann (3 liter). Det ønskede produktet ble ekstrahert med metyl-*t*-butyleter (MTBE) (2 L). Det vandige laget ble nøytralisert med HCl (2N, 1,5 L) og ekstrahert med MTBE (3 L). De kombinerte organiske lagene ble tørket over vannfritt magnesiumsulfat, filtrert,

fordampet og resten ble rensset ved kromatografi (silikagel, eluering med diklormetan) for å gi det ønskede nitroketonet.

Trinn C: 3-jod-2-(jodmetyl)prop-1-en

5 **[0121]** En blanding av 3-klor-2-(klormetyl)prop-1-en (1,0 g, 8 mmol) og natriumjodid (6,6 g, 44 mmol) i aceton (60 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 20 timer, fordampet under redusert trykk og fordelt mellom diklormetan (150 ml) og vann (50 ml). Det organiske laget ble tørket over natriumsulfat, filtrert og fordampet for å gi 3-jod-2-(jodmetyl)prop-1-en i form av en rødaktig olje.

10 Trinn D: 3-metylen-5-nitro-6-(2,5-difluorfenyl)-3,4-dihydro-2H-pyran

**[0122]** *N,N*-diisopropyletylamin (184 ml) ble tilsatt til en løsning av 2-nitro-1-(2,5-difluorfenyl)etanon (92,7 g, 461 mmol) i *N,N*-dimetylformamid (1000 ml) og 3-jod-2-(jodmetyl)prop-1-en (156 g, 507 mmol). Blandingen ble oppvarmet ved 60 °C i 15 2 timer, fordampet og rensset ved kromatografi (silikagel, gradient 0-30 % diklormetan i heksan) for å gi 3-metylen-5-nitro-6-(2,5-difluorfenyl)-3,4-dihydro-2H-pyran.

Trinn E: (2R,3S)-5-metylen-3-nitro-2-(2,5-difluorfenyl)tetrahydro-2H-pyran

20 **[0123]** Denne forbindelsen ble laget ved å følge den samme fremgangsmåten som beskrevet i mellomprodukt 1, trinn D ved å anvende 3-metylen-5-nitro-6-(2,5-trifluorfenyl)-3,4-dihydro-2H-pyran.

Trinn F: (2R,3S)-5-metylen-2-(2,5-difluorfenyl)tetrahydro-2H-pyran-3-amin

25 **[0124]** Denne forbindelsen ble laget ved å følge den samme fremgangsmåten som beskrevet i mellomprodukt 1, trinn E, ved anvendelse av (2R,3S)-5-metylen-3-nitro-2-(2,5-difluorfenyl)tetrahydro-2H-pyran.

Trinn G: tert-butyl [(2R,3S)-5-metylen-2-(2,5-difluorfenyl)tetrahydro-2H-pyran-3-yl]karbamat

30 **[0125]** Denne forbindelsen ble laget ved å følge den samme fremgangsmåten som beskrevet i mellomprodukt 1, trinn F ved anvendelse av (2R,3S)-5-metylen-2-(2,5-difluorfenyl)tetrahydro-2H-pyran-3-amin

35 Trinn H: tert-butyl [(2R,3S)-5-hydroksy-5-(hydroksymethyl)-2-(2,5-difluorfenyl)tetrahydro-2H-pyran-3-yl]karbamat

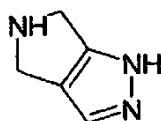
**[0126]** Denne forbindelsen ble laget ved å følge den samme fremgangsmåten som beskrevet i mellomprodukt 1, trinn G ved å anvende tert-butyl-[(2R,3S)-5-metylen-2-(2,5-difluorfenyl)tetrahydro-2H-pyran-3-yl]karbamat.

Trinn I: *tert*-butyl [(2*R*,3*S*)-5-okso-2-(2,5-difluorfenyl)tetrahydro-2*H*-pyran-3-yl]karbamat

**[0127]** Til en løsning av *tert*-butyl-[(2*R*,3*S*)-5-hydroksy-5-(hydroksymetyl)-2-(2,5-trifluorfenyl)tetrahydro-2*H*-pyran-3-yl]karbamat (10,5 g) i metanol (100 ml) ved 0 °C ble tilsatt pyridin (7,8 ml) og blytetraacetat (21,7 g). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 20 min. Vandig opparbeidelse med etylacetat ga råproduktet som ble rensset ved kromatografi (silika, 0-50 % etylacetat/heptan) for å gi *tert*-butyl-[(2*R*,3*S*)-5-okso-2-(2,5-difluorfenyl)tetrahydro-2*H*-pyran-3-yl]karbamat i form av et hvitt faststoff.

MELLOMPRODUKT 3

**[0128]**



Trinn A: *tert*-butyl (3*Z*)-3-[(dimetylamino)metylen]-4-oksopyrrolidin-1-karboksylat

**[0129]** En løsning av *tert*-butyl 3-oksopyrrolidin-1-karboksylat (40 g, 216 mmol) ble behandlet med DMF-DMA (267 g, 2241 mmol) og oppvarmet ved 105 °C i 40 min. Løsningen ble avkjølt og fordampet under redusert trykk og det resulterende oransje, faststoffet ble behandlet med heksan (200 ml) og avkjølt i et kjøleskap i 3 dager. Det resulterende brun-gule faststoffet oppnådd som sådant ble oppsamlet ved filtrering, tørket og anvendt i neste trinn uten ytterligere rensing.

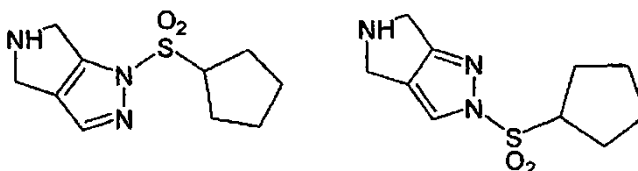
Trinn B: 1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol

**[0130]** En løsning av hydrazin (3 ml) og *tert*-butyl-(3*Z*)-3-[(dimetylamino)metylen]-4-oksopyrrolidin-1-karboksylat (19,22 g) i etanol (40 ml) ble oppvarmet ved 85 °C i en forseglet rør i 4 timer. Løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk og resten ble utgnydd med diklormetan (160 ml) og etylacetat (15 ml). Det resulterende faststoffet ble filtrert. Filtratet ble konsentrert og det resulterende faststoffet ble utgnydd igjen og filtrert. De kombinerte faststoffene ble behandlet med 4*N* saltsyre (250 ml) i metanol og omrørt i 6 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert og tørket. Det resulterende faststoffet ble behandlet på nytt i 6 timer med 4 *N* saltsyre (250 ml) i metanol. Etter konsentrering og tørking ble det resulterende hydrokloridsaltet behandlet med ammoniakk i metanol (2*N*, 300 ml) og ammoniumhydroksidløsning i vann (28 %, 30 ml) og konsentrert til tørrhet. Det oppnådde faststoffet ble behandlet med metanol (70 ml) og vann (5 ml) og rensset i tre satser på Biotage Horizon®-systemet (silika, gradient 5-17 % metanol inneholdende 10 % konsentrert ammoniumhydroksid i etylacetat) for å gi 1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 4,04 (d, 4 H); 7,39 (s, 1H).

## MELLOMPRODUKT 4

1-(syklopentylsulfonyl)-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol2-(syklopentylsulfonyl)-2,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol**[0131]**

5



Trinn A: *tert*-butyl 1-(syklopentylsulfonyl)-4,6-dihydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-5(1*H*)-  
karboksylat (A) og *tert*-butyl 2-(syklopentylsulfonyl)-2,6-dihydropyrrolo[3,4-  
*c*]pyrazol-5(4*H*)-karboksylat (B)

- 10 **[0132]** Til en løsning av *N*-Boc-pyrazolopyrolidin (mellomprodukt 3, trinn B) (316 mg, 1,51 mmol) i diklormetan ble det tilsatt *N,N*-diisopropyletylamin (0,791 ml) fulgt av syklopentanesulfonylchlorid (0,299 ml, 2,265 mmol). Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 18 timer. Reaksjonsblandingen ble lastet på Biotage™-kolonne og kromatografert med 50 % etylacetat i heksan for å gi mellomproduktene A og B, begge  
 15 som gråhvite faststoffer. LC-MS: 342,09 (M +1).

Trinn B: 1-(syklopentylsulfonyl)-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol

**[0133]** Mellomprodukt A fremstilt i det foregående trinnet (84 mg) i diklormetan (4,0 ml) ble behandlet med trifluoreddiksyre (4,0 ml) ved romtemperatur i 2 timer.

- 20 Reaksjonsblandingen ble konsentrert og rensert på Biotage™-kolonne ved eluering med 2,5-5 % metanol og 0,25-0,5 % ammoniumhydroksid i diklormetan for å gi tittelforbindelsen i form av en brun sirup.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,60-1,81 (m, 4H); 1,92-2,11 (m, 4H); 3,92 (m, 2H); 4,05(m, 1H); 4,12 (m, 2H); og 7,60 (s, 1H), LC-MS: 242,10 (M+1).

25

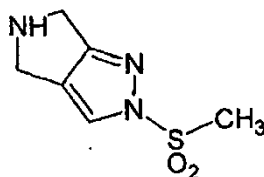
2-(syklopentylsulfonyl)-2,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol

**[0134]** Mellomprodukt B fremstilt i trinn A ovenfor (275 mg) i diklormetan (4,0 ml) ble behandlet med trifluoreddiksyre (4,0 ml) ved romtemperatur i 2 timer.

- 30 Reaksjonsblandingen ble konsentrert og resten ble rensert på silikagelkolonne under eluering med 5 % metanol og 0,5 % ammoniumhydroksid i diklormetan for å gi tittelforbindelsen i form av en brun sirup.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,60-1,75 (m, 4H); 1,89-2,07 (m, 4H); 3,93-4,01 (m, 5H); og 7,84 (s, 1H), LC-MS: 242,05 (M+1).



MELLOMPRODUKT 5**[0135]**

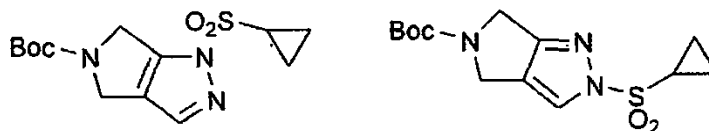
5 2-(metylsulfonyl)-2,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazol

Trinn A: tert-butyl 1-(metylsulfonyl)]-4,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-5(1H)-  
karboksylat (A) og tert-butyl 2-(metylsulfonyl)]-2,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-  
5(4H)-karboksylat (B)

**[0136]** En suspensjon av N-Boc-pyrazolopyrrolidin (mellomprodukt 3, trinn B)  
 10 (27,16 g, 130 mmol) i vannfri acetonitril (1,0 l) ble tilført i en 2,0 l tre-halset kolbe  
 utstyrt med et termometer og en tilsetningstrakt og deretter behandlet med  
 natriumhydrid (60 % dispersjon i olje, 6,23 g, 156 mmol) mens den var under  
 nitrogenatmosfære i en del. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i  
 2 timer. Den resulterende hvite suspensjonen ble deretter avkjølt i et isbad og  
 15 metansulfonylchlorid (25,2 ml, 324 mmol) ble langsomt tilsatt via tilsetningstrakt.  
 Isbadet ble deretter fjernet og blandingen ble omrørt i 1 time ved romtemperatur.  
 Reaksjonsblandingen ble stoppet med vann (500 ml) og lagene ble separert. Det  
 vandige laget ble deretter ekstrahert med 2 x 500 ml diklormetan. De kombinerte  
 organiske lagene ble tørket over natriumsulfat og konsentrert under redusert trykk for å  
 20 gi en blanding av produkter A og B som fargeløse sirup. NMR i CD<sub>3</sub>OD indikerte en  
 1:1 blanding av to produkter, der protonet på pyrazolringen i produkt A fremkom ved  
 7,70 ppm mens protonet i produkt B fremkom ved 7,95 pm. LC-MS: 288,08 (M+1).

Trinn B: 2-(metylsulfonyl)-2,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazol

25 **[0137]** Trifluoreddiksyre (200 ml) ble langsomt tilsatt til en løsning inneholdende  
 mellomprodukter A og B fremstilt i det foregående trinnet (48,4 g, 168 mmol) i  
 diklormetan (400 ml) ved 0 °C. Etter tilsetningen ble kjølebadet fjernet og  
 reaksjonsblandingen fikk omrøres ved romtemperatur i 2 timer. Løsningsmidlet ble  
 fjernet under redusert trykk og det resulterende trifluoracetatsaltet ble deretter  
 30 nøytralisert med 500 ml 25 % metanol og 2,5 % ammoniumhydroksid i diklormetan.  
 Etter fjerning av løsningsmidlet ble det ønskede mellomproduktet 5 oppnådd etter  
 kromatografi på en Biotage™-kolonne (2 x 340 g) eluert med 2,5-12,5 % metanol og  
 0,25-1,25 % ammoniumhydroksid i diklormetan. LC-MS: 109,85 (M+1).

MELLOMPRODUKT 61-(syklopropylsulfonyl)-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazol2-(syklopropylsulfonyl)-2,4,5,6-tetrahydro[3,4-c]pyrazol**[0138]**

5

Trinn A: *tert*-butyl 1-(syklopropylsulfonyl)-4,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-5(1*H*)-  
karboksylat (A) og *tert*-butyl 2-(syklopentylsulfonyl)-2,6-dihydropyrrolo[3,4-  
c]pyrazol-5(4*H*)-karboksylat (B)

**[0139]** En suspensjon av natriumhydrid (60 % dispersjon i olje, 1,55 g, 38,7 mmol) i  
 10 vannfri acetonitril (200 ml) ble tilsatt til N-Boc-pyrazolopyrrolidin (mellomprodukt 3,  
 trinn B) (5,3 g, 25,5 mmol) i én del under nitrogen ved romtemperatur. Reaksjons-  
 blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer. Til den resulterende hvite  
 suspensjon ble det langsomt tilsatt syklopropansulfonylchlorid (6,9 g, 49,1 mmol) og  
 blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 18 timer, stoppet med vann (120 ml) og  
 15 lagene ble separert. Det vandige laget ble deretter ekstrahert med 2 x 100 ml  
 diklormetan. De kombinerte organiske lagene ble tørket over natriumsulfat og  
 konsentrert under redusert trykk. Det rå materialet ble rensert på silikakromatografi  
 (300 g Biotage™-kolonne) og eluert med 15-80 % etylacetat i heksaner for å gi  
 forbindelse A og forbindelse B, begge som hvite faststoffer.  
 20 LC-MS: 314,21 (M+1).

Trinn B: 1-(syklopropylsulfonyl)-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazol

**[0140]** En løsning av forbindelse A (60 mg, 0,19 mmol) i diklormetan (1,0 ml) ble  
 behandlet med trifluoreddiksyre (1,0 ml) ved romtemperatur. Etter 1,5 timer ble  
 25 reaksjonen konsentrert og rensert på silikagelkolonne ved anvendelse av 5-10 %  
 metanol og 0,5-1 % NH<sub>4</sub>OH i diklormetan for å gi tittelforbindelsen i form av et  
 ravfarget skum.

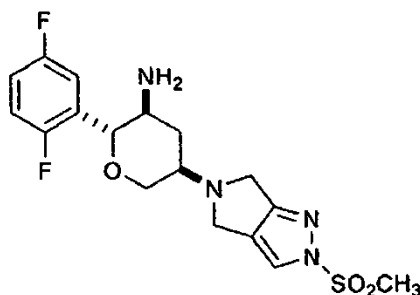
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,14-1,23 (m, 2H); 1,31-1,38 (m, 2H); 2,91-2,97 (m,  
 1H); 4,01-4,05 (m, 2H); 4,20-4,24 (m, 2H); 7,60 (s, 1H). LC-MS: 214,13 (M+1).

30

2-(syklopropylsulfonyl)-2,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazol

**[0141]** En løsning av forbindelse B (205 mg, 0,65 mmol) i diklormetan (4,0 ml) ble  
 behandlet med trifluoreddiksyre (4,0 ml) ved romtemperatur. Etter 1,5 timer ble  
 reaksjonen konsentrert og nøytralisert med 2N ammoniumhydroksid i metanol for å gi  
 35 tittelforbindelsen i form av en brun sirup.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,17-1,23 (m, 2H); 1,31-1,38 (m, 2H); 2,84-2,91 (m,  
 1H); 3,96-3,99 (m, 4H); 7,82 (s, 1H), LC-MS: 214,13 (M+1).

EKSEMPEL 1**[0142]**

(2R,3S,5R)-2-(2,5-difluorfenyl)-5-[2-(metylsulfonyl)-2,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-5(4H)-yl]tetrahydro-2H-pyran-3-amin

Trinn A: *tert*-butyl {(2R,3S,5R)-2-(2,5-difluorfenyl)-5-[2-(metylsulfonyl)-2,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-5(4H)-yl]tetrahydro-2H-pyran-3-yl}-karbamat

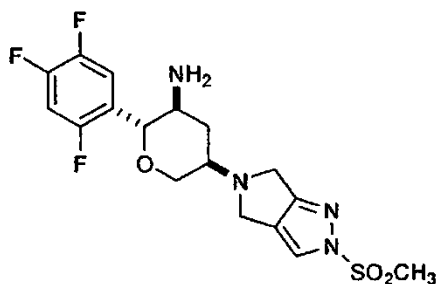
**[0143]** En blanding av mellomprodukt 2 (26,3 g, 80 mmol) og 2-(metylsulfonyl)-2,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazol (mellomprodukt 5) (15,07 g, 80 mmol) i vannfri metanol (1,5 l) ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer. Til den resulterende hvite suspensjonen ble det tilsatt dekaboran (2,95 g, 24,15 mmol) og blandingen ble omrørt ved romtemperatur over natten. Metanol ble fjernet og resten ble rensset på to 65i Biotage™-kolonner ved eluering med 5-50 % etylacetat i diklormetan for å gi tittelforbindelsen som et hvitt faststoff.

LC-MS: 499,10 (M+1).

Trinn B: (2R,3S,5R)-2-(2,5-difluorfenyl)-5-[2-(metylsulfonyl)-2,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-5(4H)-yl]tetrahydro-2H-pyran-3-amin

**[0144]** Fjerning av BOC-gruppen i produktet fra trinn A (13,78 g, 27,67 mmol) ble oppnådd med trifluoreddiksyre (100 ml) i diklormetan (200 ml) ved romtemperatur. Etter omrøring i 2 timer ble reaksjonen konsentrert og nøytralisert med 25 % MeOH og 2,5 % ammoniumhydroksid i diklormetan. Løsningsmidler ble fjernet under redusert trykk og det resulterende urene materialet ble rensset på en 65i Biotage™-kolonne ved eluering med 1,25-5 % MeOH og 0,125-0,5 % ammoniumhydroksid i diklormetan. Det isolerte materialet ble ytterligere rensset ved omkrystallisering fra 5:1 EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ved 60 °C. Det krystallinske produktet ble vasket med kald 2:1 EtOAc/heksaner for å gi tittelforbindelsen i form av et lysebrunt faststoff.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 1,71 (q, 1H, J = 12 Hz), 2,56-2,61 (m, 1H), 3,11-3,18 (m, 1H), 3,36-3,40 (m, 1H), 3,48 (t, 1H, J = 12 Hz), 3,88-3,94 (m, 4H), 4,30-4,35 (m, 1H), 4,53 (d, 1H, J = 12 Hz), 7,14-7,23 (m, 2H), 7,26-7,30 (m, 1H), 7,88 (s, 1H), LC-MS: 399,04 (M+1).

EKSEMPEL 2**[0145]**

(2R,3S,5R)-2-(2,4,5-trifluorfenyl)-5-[2-(metylsulfonyl)-2,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-5(4H)-yl]tetrahydro-2H-pyran-3-amin

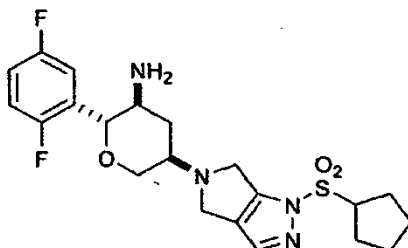
Trinn A: *tert*-butyl {(2R,3S,5R)-2-(2,4,5-trifluorfenyl)-5-[2-(metylsulfonyl)-2,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-5(4H)-yl]tetrahydro-2H-pyran-3-yl} karbamat

**[0146]** En blanding av mellomprodukt 1 (516 mg, 1,5 mmol) og 2-(metylsulfonyl)-2,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazol (mellomprodukt 5) (280 mg, 1,5 mmol) i vannfri metanol (70 ml) ble omrørt i 30 min før tilsetning av dekaboran (54,8 mg, 0,45 mmol). Reaksjonen ble omrørt ved romtemperatur i 18 timer. Reaksjonen ble konsentrert og rensset på 40M Biotage™-silikakolonne ved eluering med 0-10 % etylacetat i diklormetan for å vaske ut den lille isomeren og 1,25 % metanol i diklormetan for å eluere tittelforbindelsen som ble oppnådd i form av et hvitt faststoff.  
LC/MS: 517,05 (M+1).

Trinn B: (2R,3S,5R)-2-(2,4,5-trifluorfenyl)-5-[2-(metylsulfonyl)-2,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-5(4H)-yl]tetrahydro-2H-pyran-3-amin

**[0147]** Mellomprodukt oppnådd i trinn A ovenfor (379 mg, 0,734 mmol) i diklormetan (20 ml) ble behandlet med trifluoreddiksyre (10 ml) ved romtemperatur. Etter 2 timer ble reaksjonen konsentrert og det urene materialet ble rensset på en silikagelkolonne (40S Biotage™) under eluering med 0-2 % metanol, inneholdende 10 % NH<sub>4</sub>OH, i diklormetan for å gi tittelforbindelsen i form av et hvitt faststoff.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,50 (q, 1H, J = 12 Hz); 2,43-2,49 (m, 1H); 2,88 (td, 1H, J = 12, 6Hz); 3,11-3,18 (m, 1H); 3,34 (s, 3H); 3,40 (t, 1H, J = 12 Hz); 3,48-3,92 (m, 4H); 4,23-4,28 (m, 2H); 7,14-7,20 (m, 1H); 7,36-7,42 (m, 1H); 7,86 (s, 1H), LC-MS: 417,12 (M+1).

EKSEMPEL 3**[0148]**

(2R,3R,5R)-2-(2,5-difluorfenyl)-5-[1-(syklopentylsulfonyl)-2,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-5(4H)-yl]tetrahydro-2H-pyran-3-amin

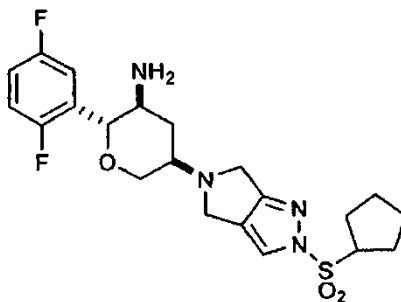
Trinn A: *tert*-butyl {(2R,3S,5R)-2-(2,5-difluorfenyl)-5-[1-(syklopentylsulfonyl)-2,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-5(4H)-yl]tetrahydro-2H-pyran-3-yl}karbamat

**[0149]** En blanding av mellomprodukt 2 (50,1 mg, 0,15 mmol) og 1-(syklopentylsulfonyl)-2,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazol (mellomprodukt 4) (35 mg, 0,15 mmol) i vannfri metanol (1,0 ml) ble omrørt i 30 min før tilsetning av dekaboran (5,32 mg, 0,044 mmol). Etter omrøring ved romtemperatur i 18 timer ble reaksjonsblandingen konsentrert og rensset på preparative tynnsjikt-kromatografiplater ved eluering med 50 % etylacetat i diklormetan for å gi tittel-forbindelsen som en fargeløs film. LC-MS: 553,46 (M+1).

Trinn: (2R,3S,5R)-2-(2,5-difluorfenyl)-5-[1-(syklopentylsulfonyl)-2,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-5(4H)-yl]tetrahydro-2H-pyran-3-amin

**[0150]** En løsning av mellomproduktet oppnådd i trinn A ovenfor (49 mg, 0,089 mmol) i diklormetan (4 ml) ble behandlet med trifluoreddiksyre (2 ml) ved romtemperatur. Etter 1,5 timer ble reaksjonsblandingen konsentrert og rensset ved preparativ tynnsjikt-kromatografi under eluering med 5 % metanol inneholdende 10 % NH<sub>4</sub>OH i diklormetan for å gi tittel-forbindelsen.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,54 (q, 1H, J = 12 Hz); 1,62-1,77 (m, 4H); 1,92-2,08 (m, 4H); 2,42-2,49 (m, 1H); 2,98-3,06 (m, 1H); 3,07-3,14 (m, 1H); 3,40 (t, 1H, J = 12 Hz); 3,87-3,91 (m, 2H); 4,01-4,08 (m, 1H); 4,09-4,17 (m, 2H); 4,20-4,27 (m, 1H); 4,34 (d, 1H, J = 10 Hz); 7,08-7,18 (m, 2H); 7,20-7,25 (m, 1H); 7,64 (s, 1H), LC-MS: 453,10 (M+1).

EKSEMPEL 4**[0151]**

(2R,3S,5R)-2-(2,5-difluorfenyl)-5-[2-(syklopentylsulfonyl)-2,6-dihydropyrrolo[3,4-  
 5 c]pyrazol-5(4H)-yl]tetrahydro-2H-pyran-3-aminotrifluoracetatsalt

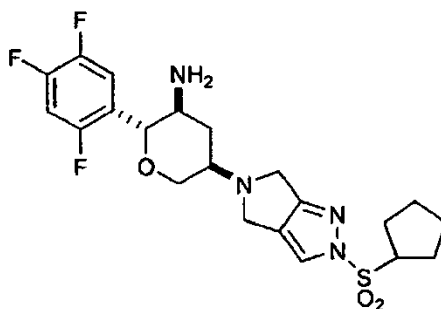
Trinn A: tert-butyl {(2R,3S,5R)-2-(2,5-difluorfenyl)-5-[2-(syklopentylsulfonyl)-2,6-  
 dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-5(4H)-yl]tetrahydro-2H-pyran-3-yl}karbamat

**[0152]** En blanding av mellomprodukt 2 (92 mg, 0,28 mmol) og 2-(syklopentyl-  
 sulfonyl)-2,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazol (mellomprodukt 4) (68 mg, 0,28  
 10 mmol) i vannfri metanol (2,0 ml) ble omrørt i 30 min før tilsetning av dekaboran (10,3  
 mg, 0,085 mmol). Etter omrøring ved romtemperatur i 18 timer ble reaksjons-  
 blandingen konsentrert og renses på preparative tynnsjikt-kromatografiplater ved  
 eluering med 30 % etylacetat i diklormetan for å gi tittelforbindelsen i form av et hvitt  
 faststoff. LC-MS: 553,37 (M+1).

Trinn B: (2R,3S,5R)-2-(2,5-difluorfenyl)-5-[2-(syklopentylsulfonyl)-2,6-  
 dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-5(4H)-yl]tetrahydro-2H-pyran-3-aminotrifluoracetatsalt

**[0153]** En løsning av mellomproduktet oppnådd i trinn A ovenfor (90 mg, 0,16 mmol)  
 i diklormetan (6 ml) ble behandlet med trifluoreddiksyre (3 ml) ved romtemperatur.  
 20 Etter 1,5 timer ble reaksjonsblandingens konsentrert for å gi tittelforbindelsen.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,61-1,74 (m, 4H); 1,92-2,08 (m, 4H); 2,11 (q, 1H,  
 J = 12 Hz); 2,78-2,84 (m, 1H); 3,68 (td, 1H, J = 12,4 Hz); 3,78 (t, 1H, J = 12 Hz); 3,88-  
 3,96 (m, 1H); 4,02-4,10 (m, 1H); 4,49-4,67 (m, 5H); 4,71 (d, 1 H, J = 12 Hz); 7,19-  
 25 7,27 (m, 2H); 7,28-7,33 (m, 1H); 8,09 (s, 1H), LC-MS: 453,04 (M+1).

EKSEMPEL 5**[0154]**

(2R,3S,5R)-2-(2,4,5-Trifluorfenyl)-5-[2-(syklopentylsulfonyl)-2,6-dihydropyrrolo[3,4-  
 5 c]pyrazol-5(4H)-yl]tetrahydro-2H-pyran-3-amin trifluoacetatsalt

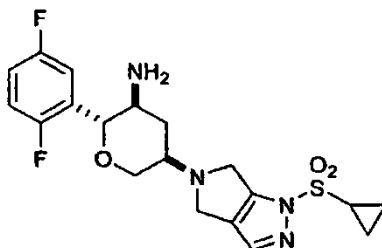
Trinn A: tert-butyl {(2R,3S,5R)-2-(2,4,5-trifluorfenyl)-5-[2-(syklopentylsulfonyl)-2,6-  
dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-5(4H)-yl]tetrahydro-2H-pyran-3-yl}karbamat

**[0155]** En blanding av mellomprodukt 1 (97 mg, 0,28 mmol) og 2-(syklopentyl-  
 10 sulfonyl)-2,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazol (mellomprodukt 4) (68 mg, 0,28  
 mmol) i vannfri metanol (2,0 ml) ble omrørt i 30 min før tilsetning av dekaboran (10,3  
 mg, 0,085 mmol). Etter omrøring ved RT i 18 timer ble reaksjonsblandingen  
 konsentrert og renses på preparative tynnsjikt-kromatografiplater eluert med 30 %  
 etylacetat i diklormetan for å gi tittel-forbindelsen som et hvitt faststoff. LC-MS: 571,34  
 (M +1).

Trinn B: (2R,3S,5R)-2-(2,4,5-trifluorfenyl)-5-[2-(syklopentylsulfonyl)-2,6-  
 15 dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-5(4H)-yl]tetrahydro-2H-pyran-3-amintrifluoacetatsalt

**[0156]** En løsning av mellomproduktet oppnådd i trinn A ovenfor (93 mg, 0,16 mmol)  
 i diklormetan (6 ml) ble behandlet med trifluoreddiksyre (3 ml) ved romtemperatur.  
 20 Etter 1,5 timer ble reaksjonen konsentrert for å gi tittel-forbindelsen.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,71-1,76 (m, 4H); 1,92-2,08 (m, 4H); 2,12 (q, 1H, J  
 =12 Hz); 2,79-2,85 (m, 1H); 3,64 (td, 1H, J = 10, 6Hz); 3,79 (t, 1H, J = 12 Hz); 3,90-  
 3,98 (m, 1H); 4,02-4,10 (m, 1H); 4,48-4,54 (m, 1H); 4,57-4,72 (m, 5H); 7,24-7,33 (m,  
 1H); 7,46-7,54 (m, 1H); 8,10 (s, 1H), LC-MS: 471,04 (M+1).

EKSEMPEL 6**[0157]**

(2R,3S,5R)-2-(2,5-difluorfenyl)-5-[1-(syklopropylsulfonyl)-2,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-5(4H)-yl]tetrahydro-2H-pyran-3-aminetrisulfat

Trinn A: *tert*-butyl {(2R,3S,5R)-2-(2,5-difluorfenyl)-5-[1-(syklopropylsulfonyl)-2,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-5(4H)-yl]tetrahydro-2H-pyran-3-yl} karbamat

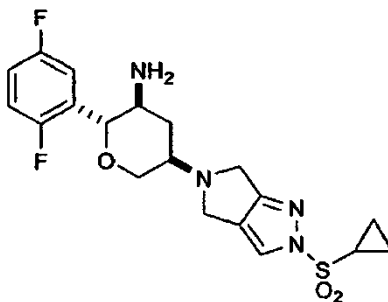
**[0158]** En blanding av mellomprodukt 2 (26 mg, 0,08 mmol) og 1-(syklopropylsulfonyl)-2,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazol (mellomprodukt 6) (18 mg, 0,084 mmol) i vannfri metanol (1,0 ml) ble omrørt i 30 min før tilsetning av dekaboran (2,9 mg, 0,024 mmol). Etter omrøring ved romtemperatur i 18 timer ble reaksjonsblandingen konsentrert og rensert på preparative tynnsjikt-kromatografiplater ved eluering med 50 % etylacetat i diklormetan for å gi tittelforbindelsen som et hvitt faststoff. LC-MS: 525,2 (M+1).

Trinn B: (2R,3S,5R)-2-(2,5-difluorfenyl)-5-[1-(syklopropylsulfonyl)-2,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-5(4H)-yl]tetrahydro-2H-pyran-3-aminetrisulfat

**[0159]** En løsning av mellomproduktet oppnådd i trinn A ovenfor (52 mg, 0,099 mmol) i diklormetan (2 ml) ble behandlet med trifluoreddiksyre (1 ml) ved romtemperatur. Etter 1,5 timer ble reaksjonsblandingen konsentrert og rensert på reversfase HPLC ved anvendelse av H<sub>2</sub>O/acetonitril inneholdende 0,05TFA v/v for å gi tittelforbindelsen.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,21-1,27 (m, 2H); 1,38-1,43 (m, 2H); 2,06 (q, 1H, J = 14 Hz); 2,73-2,79 (m, 1H); 2,29-3,06 (m, 1H); 3,57-3,64 (m, 1H); 3,74 (t, 1H, J = 12 Hz); 3,81-3,90 (m, 1H); 4,44-4,54 (m, 3H); 4,69 (d, 1H, J = 12 Hz); 4,71-4,81 (m, 2H); 7,18-7,26 (m, 2H); 7,27-7,32 (m, 1H); 7,74 (s, 1H), LC-MS: 425,21 (M+1).



EKSEMPEL 7**[0160]**

(2R,3S,5R)-2-(2,5-difluorfenyl)-5-[2-(syklopropylsulfonyl)-2,6-dihydropyrrolo[3,4-  
 5 c]pyrazol-5(4H)-yl]tetrahydro-2H-pyran-3-aminotrifluoracetatsalt

Trinn A: tert-butyl {(2R,3S,5R)-2-(2,5-difluorfenyl)-5-[2-(syklopropylsulfonyl)-2,6-  
 dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-5(4H)-yl]tetrahydro-2H-pyran-3-yl}karbamat

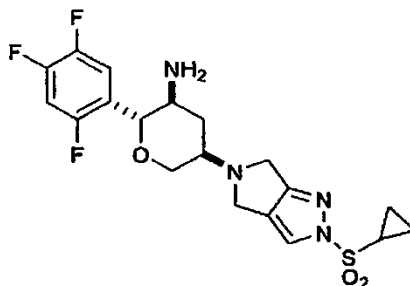
**[0161]** En blanding av mellomprodukt 2 (1,10 g, 3,38 mmol) og 2-(syklopropyl-  
 sulfonyl)-2,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazol (mellomprodukt 6) (600 mg, 2,81  
 10 mmol) i vannfri metanol (80 ml) ble omrørt i 30 min før tilsetning av dekaboran (206  
 mg, 1,7 mmol). Etter omrøring ved RT i 18 timer ble reaksjonen konsentrert og rensset  
 på preparative tynnsjikt-kromatografiplater under eluering med 5 % metanol og 1 %  
 NH<sub>4</sub>OH i diklormetan for å gi tittelforbindelsen som et hvitt faststoff. LC-MS: 425,01  
 (M+1).

Trinn B: (2R,3S,5R)-2-(2,5-difluorfenyl)-5-[2-(syklopropylsulfonyl)-2,6-  
 dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-5(4H)-yl]tetrahydro-2H-pyran-3-aminotrifluoracetatsalt

**[0162]** En løsning av mellomproduktet fra trinn A ovenfor (93 mg, 0,16 mmol) i  
 diklormetan (6 ml) ble behandlet med trifluoreddiksyre (3 ml) ved romtemperatur.

20 Etter 1,5 timer ble reaksjonsblandingen konsentrert for å gi tittelforbindelsen.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,17-1,23 (m, 2H); 1,34-1,40 (m, 2H); 2,08 (q, 1H, J  
 =12 Hz); 2,80 (d, 1H, J = 12 Hz); 2,91-2,97 (m, 1H); 3,58-3,66 (m, 1H); 3,76 (t, 1H, J  
 = 12 Hz), 3,82-3,90 (m, 1H); 4,47-4,62 (m, 5H); 4,70 (d, 1H, J = 10 Hz); 7,18-7,26 (m,  
 2H); 7,28-7,32 (m, 1H); 8,05 (s, 1H), LC-MS: 425,01 (M+1).

EKSEMPEL 8**[0163]**

(2R,3S,5R)-2-(2,4,5-trifluorfenyl)-5-[2-(syklopropylsulfonyl)-2,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-5(4H)-yl]tetrahydro-2H-pyran-3-aminetrifluoracetatsalt

Trinn A: tert-butyl {(2R,3S,5R)-2-(2,4,5-trifluorfenyl)-5-[2-(syklopropylsulfonyl)-2,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-5(4H)-yl]tetrahydro-2H-pyran-3-yl} karbamat

**[0164]** En blanding av mellomprodukt 1 (94 mg, 0,27 mmol) og 2-(syklopropylsulfonyl)-2,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazol (mellomprodukt 6) (58 mg, 0,27

10 mmol) i vannfri metanol ble omrørt i 30 min før tilsetning av dekaboran (10 mg, 0,083 mmol). Etter omrøring ved romtemperatur i 18 timer ble reaksjonsblandingen konsentrert og rensset på preparative tynnsljikt-kromatografiplater ved eluering med 50 % etylacetat i diklormetan for å gi tittelforbindelsen som et hvitt faststoff. LC-MS: 543,30 (M+1).

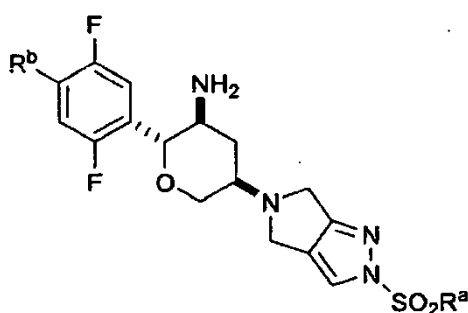
Trinn B: (2R,3S,5R)-2-(2,4,5-trifluorfenyl)-5-[2-(syklopropylsulfonyl)-2,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-5(4H)-yl]tetrahydro-2H-pyran-3-aminetrifluoracetatsalt

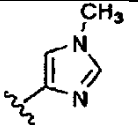
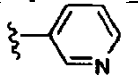
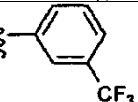
**[0165]** En løsning av produktet oppnådd i trinn A ovenfor (74 mg, 0,14 mmol) i diklormetan (6 ml) ble behandlet med trifluoreddiksyre (3 ml) ved romtemperatur.

20 Etter 1,5 timer ble reaksjonsblandingen konsentrert for å gi tittelforbindelsen.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,18-1,24 (m, 2H); 1,35-1,40 (m, 2H); 2,12 (q, 1H, J=12 Hz); 2,79-2,86 (m, 1H); 2,92-2,98 (m, 1H); 3,64 (td, 1H, J = 12, 6Hz); 3,79 (t, 1H, J = 12 Hz); 3,90-3,98 (m, 1H); 4,48-4,54 (m, 1H); 4,57-4,72 (m, 5H); 7,25-7,32 (m, 1H); 7,46-7,53 (m, 1H); 8,08 (s, 1H), LC-MS: 443,04 (M+1).

25 **[0166]** De følgende ytterligere eksemplene ble gjennomført ved hovedsakelig å følge fremgangsmåtene som er beskrevet i eksemplene 1 til 8.



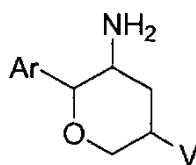
<u>Eksempel</u>	<u>R<sup>a</sup></u>	<u>R<sup>b</sup></u>	<u>LC-MS</u>
9	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	413,01
10	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	F	431,15
11	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	427,30
12	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	F	445,04
13	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	427,11
14	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	F	445,13
15		H	465,23
16		H	462,05
17		H	529,2

#### EKSEMPEL PÅ EN FARMASØYTISK FORMULERING

**[0167]** Som en spesifikk utførelsesform av en oral farmasøytisk sammensetning består en 100 mg styrketablett av 100 mg av et hvilket som helst av eksemplene, 268 mg mikrokrystallinsk cellulose, 20 mg kroskarmellosenatrium og 4 mg magnesiumstearat. Den aktive, mikrokrystallinske cellulosen og kroskarmellosen ble blandet først. Blandingen ble deretter smørt med magnesiumstearat og presset til tabletter.

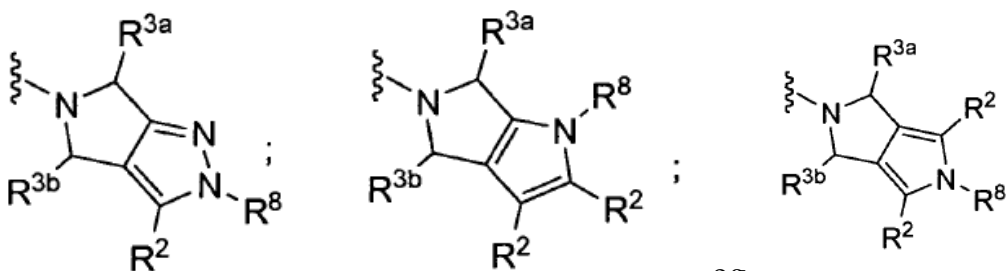
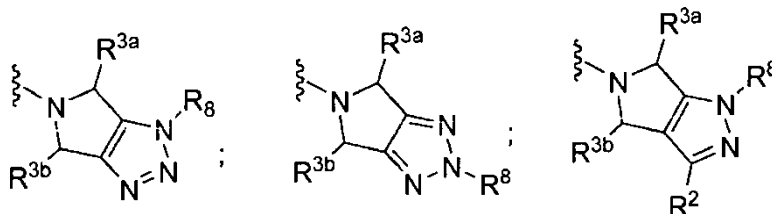
P a t e n t k r a v

1. Forbindelse av strukturell formel I:



(I)

5 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav; hvori V er valgt blant gruppen bestående av:



og

;

10 Ar er fenyl eventuelt substituert med en til fem R<sup>1</sup>-substituenten; hver R<sup>1</sup> er uavhengig valgt blant gruppen bestående av:

halogen,

cyano,

15 hydroksy,

C<sub>1-6</sub>-alkyl, eventuelt substituert med en til fem fluor;

C<sub>1-6</sub>-alkoksy, eventuelt substituert med en til fem fluor;

hver R<sup>2</sup> er uavhengig valgt blant gruppen bestående av

hydrogen,

20 halogen,

cyano,

C<sub>1-10</sub>-alkoksy, hvori alkoksy eventuelt er substituert med en til fem substituenten uavhengig valgt blant fluor og hydroksy,

C<sub>1-10</sub>-alkyl, hvori alkyl eventuelt er substituert med en til fem substituenten uavhengig valgt blant fluor og hydroksy,

25

C<sub>2-10</sub>-alkenyl, hvori alkenyl eventuelt er substituert med en til fem substituenten uavhengig valgt blant fluor og hydroksy,

$(\text{CH}_2)_n$ -aryl, hvori aryl eventuelt er substituert med en til fem substituenters uavhengig valgt hydroksy, halogen, cyano, nitro,  $\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{C}_{1-6}$ -alkyloksykarbonyl,  $\text{C}_{1-6}$ -alkyl og  $\text{C}_{1-6}$ -alkoksy, hvori alkyl og alkoksy eventuelt er substituert med en til fem fluor,

$(\text{CH}_2)_n$ -heteroaryl, hvori heteroaryl eventuelt er substituert med en til tre substituenters uavhengig valgt blant hydroksy, halogen, cyano, nitro,  $\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{C}_{1-6}$ -alkyloksykarbonyl,  $\text{C}_{1-6}$ -alkyl og  $\text{C}_{1-6}$ -alkoksy, hvori alkyl og alkoksy eventuelt er substituert med en til fem fluor,

$(\text{CH}_2)_n$ -heterosyklyl, hvori heterosyklyl eventuelt er substituert med en til tre substituenters uavhengig valgt blant okso, hydroksy, halogen, cyano, nitro,  $\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{C}_{1-6}$ -alkyloksykarbonyl,  $\text{C}_{1-6}$ -alkyl og  $\text{C}_{1-6}$ -alkoksy, hvori alkyl og alkoksy eventuelt er substituert med en til fem fluor,

$(\text{CH}_2)_n$ - $\text{C}_{3-6}$ -sykloalkyl, hvori sykloalkyl eventuelt er substituert med en til tre substituenters uavhengig valgt blant halogen, hydroksy, cyano, nitro,  $\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{C}_{1-6}$ -alkyloksykarbonyl,  $\text{C}_{1-6}$ -alkyl og  $\text{C}_{1-6}$ -alkoksy, hvori alkyl og alkoksy eventuelt er substituert med en til fem fluor,

$(\text{CH}_2)_n$ - $\text{COOH}$ ,

$(\text{CH}_2)_n$ - $\text{COOC}_{1-6}$  alkyl,

$(\text{CH}_2)_n$ - $\text{NR}^4\text{R}^5$ ,

$(\text{CH}_2)_n$ - $\text{CONR}^4\text{R}^5$ ,

$(\text{CH}_2)_n$ - $\text{OCONR}^4\text{R}^5$ ,

$(\text{CH}_2)_n$ - $\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$ ,

$(\text{CH}_2)_n$ - $\text{SO}_2\text{R}^6$ ,

$(\text{CH}_2)_n$ - $\text{NR}^7\text{SO}_2\text{R}^6$ ,

$(\text{CH}_2)_n$ - $\text{NR}^7\text{CONR}^4\text{R}^5$ ,

$(\text{CH}_2)_n$ - $\text{NR}^7\text{COR}^7$ , og

$(\text{CH}_2)_n$ - $\text{NR}^7\text{CO}_2\text{R}^6$ ;

hvori et hvilket som helst individuelt metylen  $(\text{CH}_2)$  karbonatom i  $(\text{CH}_2)_n$  eventuelt er substituert med en til to substituenters uavhengig valgt blant fluor, hydroksy,  $\text{C}_{1-4}$ -alkyl og  $\text{C}_{1-4}$ -alkoksy, hvori alkyl og alkoksy eventuelt er substituert med en til fem fluor;

$\text{R}^{3a}$  og  $\text{R}^{3b}$  uavhengig av hverandre er hydrogen eller  $\text{C}_{1-4}$ -alkyl eventuelt substituert med en til fem fluor;

$\text{R}^4$  og  $\text{R}^5$  er hver uavhengig valgt blant gruppen bestående av hydrogen,

$(\text{CH}_2)_m$ -fenyl,

$(\text{CH}_2)_m$ - $\text{C}_{3-6}$  sykloalkyl, og

$\text{C}_{1-6}$ -alkyl, hvori alkyl eventuelt er substituert med en til fem substituenters uavhengig valgt blant fluor og hydroksy og hvori fenyl og sykloalkyl eventuelt er substituert med en til fem substituenters uavhengig valgt blant halogen, hydroksy,  $\text{C}_{1-6}$ -alkyl og  $\text{C}_{1-6}$ -alkoksy, hvori alkyl og alkoksy eventuelt er substituert med en til fem fluor;

eller  $R^4$  og  $R^5$  sammen med nitrogenatomet til hvilket de er bundet danner en heterosyklisk ring valgt blant azetidin, pyrrolidin, piperidin, piperazin og morfolin hvori den heterosykliske ringen eventuelt er substituert med en til tre substituerter uavhengig valgt blant halogen, hydroksy,  $C_{1-6}$ -alkyl og  $C_{1-6}$ -alkoksy, hvori alkyl og

5 alkoksy eventuelt er substituert med en til fem fluor;  
 hver  $R^6$  er uavhengig av hverandre  $C_{1-6}$ -alkyl, hvori alkyl eventuelt er substituert med en til fem substituerter uavhengig valgt blant fluor og hydroksyl;

$R^7$  er hydrogen eller  $R^6$ ;

$R^8$  er valgt blant gruppen bestående av:

- 10 -  $SO_2C_{1-6}$ -alkyl,  
 -  $SO_2C_{3-6}$ -sykloalkyl,  
 -  $SO_2$ -aryl,  
 -  $SO_2$ -heteroaryl,

15 hvori alkyl og sykloalkyl eventuelt er substituert med en til fem fluor og hvori aryl og heteroaryl eventuelt er substituert med en til fem substituerter uavhengig valgt blant gruppen bestående av hydroksy, halogen, cyano, nitro,  $CO_2H$ ,  $C_{1-6}$ -alkyloksykarbonyl,  $C_{1-6}$ -alkyl og  $C_{1-6}$ -alkoksy, hvori alkyl og alkoksy eventuelt er substituert med en til fem fluor;

hver  $n$  er uavhengig 0, 1, 2 eller 3; og

20 hver  $m$  er uavhengig 0, 1 eller 2.

2. Forbindelsen ifølge krav 1, hvori Ar eventuelt er substituert med en til tre substituerter uavhengig valgt blant gruppen bestående av fluor, klor, brom, metyl, trifluormetyl og trifluormetoksy.

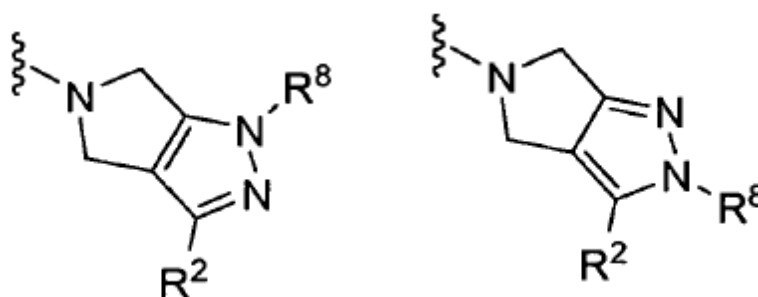
25

3. Forbindelsen ifølge krav 2, hvori Ar er 2,5-difluorfenyl eller 2,4,5-trifluorfenyl.

4. Forbindelsen ifølge krav 1, hvori  $R^{3a}$  og  $R^{3b}$  begge er hydrogen.

30

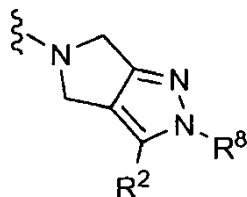
5. Forbindelsen ifølge krav 1 hvori V er valgt blant gruppen bestående av:



og

6. Forbindelsen ifølge krav 5 hvori  $R^2$  er hydrogen.

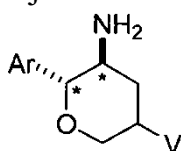
7. Forbindelsen ifølge krav 5 hvori V er



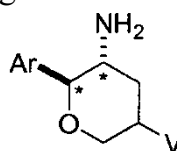
5 og  $R^2$  er hydrogen.

8. Forbindelsen ifølge krav 1, hvori  $R^8$  er  $-SO_2C_{1-6}$ -alkyl eller  $-SO_2C_{3-6}$ -sykloalkyl, hvori alkyl og sykloalkyl eventuelt er substituert med en til fem fluor.

10 9. Forbindelsen ifølge krav 1 med strukturell formel Ia eller Ib med den indikerte stereokjemiske konfigurasjonen ved de to stereogene karbonatomene merket med en \*:



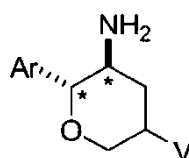
(Ia)



(Ib)

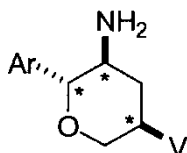
10. Forbindelsen ifølge krav 9 med strukturell formel Ia med den indikerte absolute stereokjemiske konfigurasjonen ved de to stereogene karbonatomene merket med en \*:

15

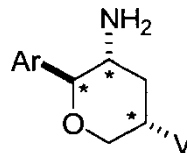


(Ia)

11. Forbindelsen ifølge krav 9 av strukturformlene Ic og Id med den indikerte stereokjemiske konfigurasjonen ved de tre stereogene karbonatomene merket med en \*:

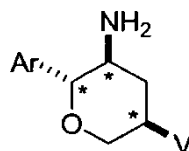


(Ic)



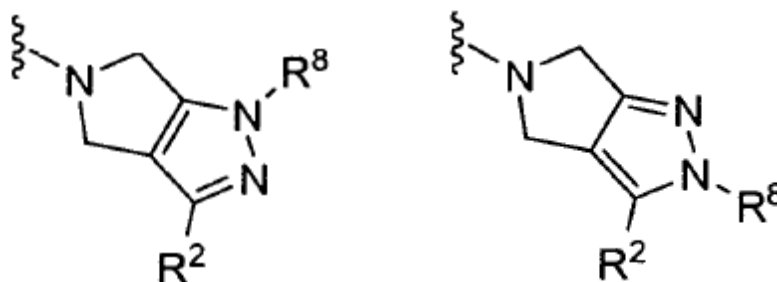
(Id)

20 12. Forbindelsen ifølge krav 11 av strukturell formel Ic med den indikerte absolute stereokjemiske konfigurasjonen ved de tre stereogene karbonatomene merket med en \*:



(1c)

13. Forbindelsen ifølge krav 12, hvori V er valgt blant gruppen bestående av:



og

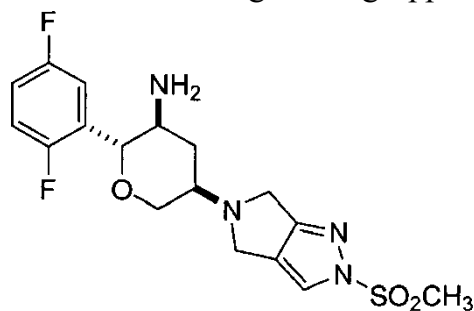
5

14. Forbindelsen ifølge krav 13 hvori  $R^2$  er hydrogen, og  $R^8$  er  $-\text{SO}_2\text{C}_{1-6}$ -alkyl eller  $-\text{SO}_2\text{C}_{3-6}$ -sykloalkyl, hvori alkyl og sykloalkyl eventuelt er substituert med ett til fem fluor.

10 15. Forbindelsen ifølge krav 1 hvori hver  $R^2$  er uavhengig valgt blant gruppen bestående av hydrogen;  $\text{C}_{1-6}$ -alkyl, hvori alkyl eventuelt er substituert med en til fem fluor; og  $\text{C}_{3-6}$ -sykloalkyl, hvori sykloalkyl eventuelt er substituert med en til tre substituenten uavhengig valgt blant halogen, hydroksey,  $\text{C}_{1-4}$ -alkyl og  $\text{C}_{1-4}$ -alkoksy, hvori alkyl og  
15 alkoksy eventuelt er substituert med en til fem fluor.

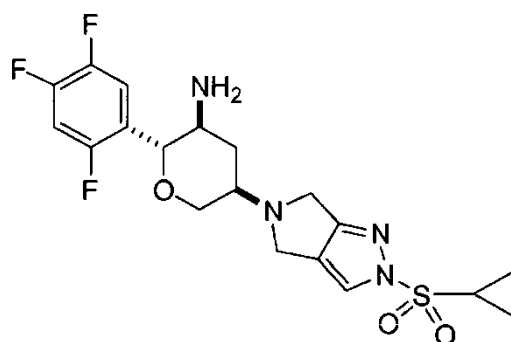
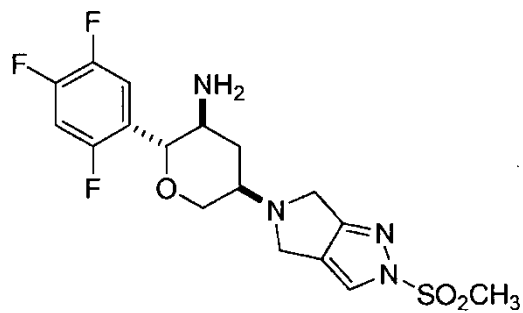
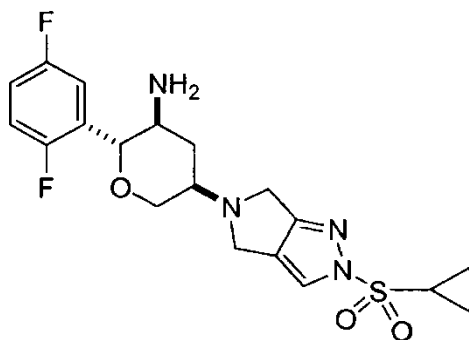
16. Forbindelsen ifølge krav 15 hvori hver  $R^2$  er hydrogen.

17. Forbindelse ifølge krav 1 som er valgt blant gruppen bestående av:

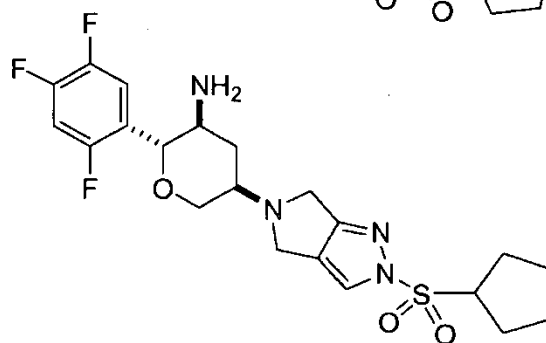
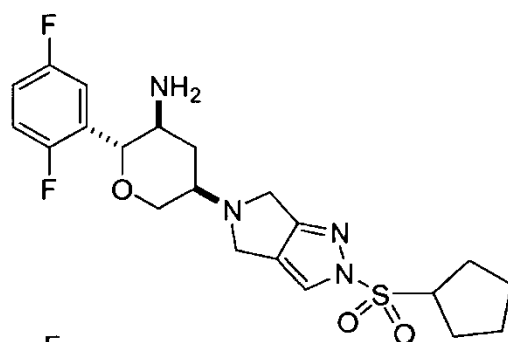


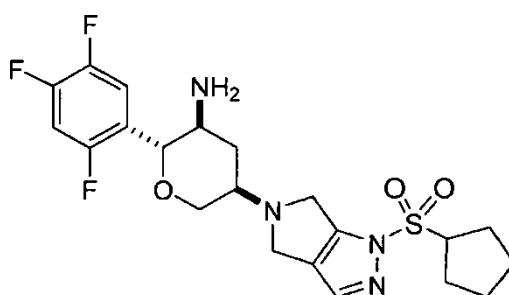
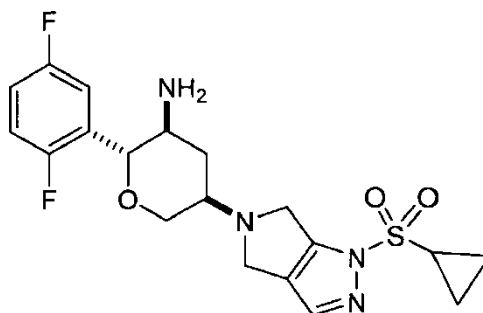
20





5

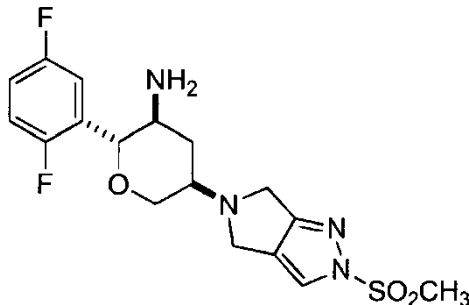




5

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav

18. Forbindelse ifølge krav 1 som er:



10

19. Farmasøytisk sammensetning som omfatter en forbindelse ifølge krav 1 og en farmasøytisk akseptabel bærer.

20. Forbindelse ifølge krav 1 for anvendelse i terapi.

15

21. Forbindelse ifølge krav 1 for anvendelse ved behandling av insulinresistens, hyperglykemisk eller type 2-diabetes.

22. Anvendelse av en forbindelse ifølge krav 1 for fremstilling av et medikament for behandling av insulinresistens, hyperglykemi eller type 2-diabetes.

20