



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2368882 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.

C07D 239/22 (2006.01)
A61K 31/513 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)
C07D 239/54 (2006.01)
C07D 401/10 (2006.01)
C07D 403/10 (2006.01)
C07D 405/10 (2006.01)
C07D 409/10 (2006.01)
C07D 413/10 (2006.01)
C07D 417/10 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2015.01.05
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2014.08.13
(86)	Europeisk søknadsnr	11171399.6
(86)	Europeisk innleveringsdag	2008.09.17
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2011.09.28
(30)	Prioritet	2007.09.17, US, 972881 P 2008.09.13, US, 96792 P
(84)	Utpekte stater	AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MT NL NO PL PT RO SE SI SK TR
(62)	Avdelt fra	EP2203431, med inndato 2008.09.17
(73)	Innehaver	AbbVie Bahamas Ltd., Sassoon House Shirley Street & Victoria Avenue, New Providence, Nassau, BS-Bahamas
(72)	Oppfinner	Flentge, Charles, A, 8628 225th Avenue, Salem, WI Wisconsin 53168, US-USA Hutchinson, Douglas K, 160 East Depot Street, Antioch, IL Illinois 6002-1863, US-USA Betebenner, David A, 220 Appley Avenue, Libertyville, IL Illinois 60048, US-USA Degoe, David A, 8649 226th Avenue, Salem, WI Wisconsin 53168, US-USA Donner, Pamela L, 1901 McRae Lane, Mundelein, IL Illinois 60060, US-USA Kati, Warren M, 152 Knobb Hill Lane, Gurnee, IL Illinois 60031, US-USA Krueger, Allan C, 7260 Presidential Drive, Gurnee, IL Illinois 60031, US-USA Liu, Dachun, 504 Lakehurst Road Apt 1R, Waukegan, IL Illinois 60085, US-USA Liu, Yaya, 4 River Oaks Circle West, Buffalo Grove, IL Illinois 60089, US-USA Longenecker, Kenton L, 1371 Osage Orange Road, Grayslake, IL Illinois 60030, US-USA Maring, Clarence J, 1228 West Borders Drive, Palatine, IL Illinois 60067, US-USA Motter, Christopher E, 10135 South Warwick Drive, Oak Creek, WI Wisconsin 53154, US-USA Pratt, John K, 8210 61st Avenue, Kenosha, WI Wisconsin 53142, US-USA Randolph, John T, 304 Broadway Avenue, Libertyville, IL Illinois 60048, US-USA Rockway, Todd W, 34136 North Lavender Circle, Grayslake, IL Illinois 60030, US-USA Stewart, Kent D, 4715 King's Way North, Gurnee, IL Illinois 60031, US-USA Wagner, Rolf, 42530 Sheridan Oaks Drive, Antioch, IL Illinois 60002, US-USA Barnes, David M, 15895 88th Street, Bristol, WI 53104, US-USA Chen, Shuang, 17781 West Elsbury Street, Gurnee, IL Illinois 60031, US-USA Franczyk II, Thaddeus S, 18630 West Lazy Acre Road, Lake Villa, IL Illinois 60046, US-USA Gao, Yi, 21- East Baltusrol Drive, Vernon Hills, IL Illinois 60061, US-USA

Haight, Anthony R, 40381 Reed Court, Wadsworth, IL Illinois 60083, US-USA
 Hengeveld, John E, 318 71st Street, Kenosha, WI Wisconsin 53143, US-USA
 Kotecki, Brian J, 8451 South Griffin Avenue, Oak Creek, IL Illinois 53154, US-USA
 Lou, Xiaochun, 8094 Rfd, Long Grove, IL Illinois 60047, US-USA
 Zhang, Geoff G Z, 1372 N maidstone Hilles, Vernon Hills, IL Illinois 60061, US-USA

(74) Fullmektig Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54) Benevnelse **Anti-infektive pyrimidiner og anvendelser derav**

(56) Anførte publikasjoner
 DE FRANCESCO R ET AL: "Challenges and successes in developing new therapies for hepatitis C", NATURE, NATURE PUBLISHING GROUP, LONDON, UK, vol. 436, no. 7053, 18 August 2005 (2005-08-18), pages 953-960, XP002504755, ISSN: 0028-0836
 RAFFAELE DE FRANCESCO ET AL: "Approaching a new era for hepatitis C virus therapy: inhibitors of the NS3-4A serine protease and the NS5B RNA-dependent RNA polymerase", ANTIVIRAL RESEARCH, ELSEVIER SCIENCE BV., AMSTERDAM, NL, vol. 58, 1 January 2003 (2003-01-01), pages 1-16, XP002414639, ISSN: 0166-3542
 ZHOU T ET AL: "Hypervalent iodine in synthesis: Part 86. Selective copper-catalyzed N-monoarylation and N<1>,N<3>-diarylation of uracil and its derivatives with diaryliodonium salts", HELVETICA CHIMICA ACTA, VERLAG HELVETICA CHIMICA ACTA, BASEL, CH, vol. 88, no. 2, 1 January 2005 (2005-01-01), pages 290-296, XP002504754, ISSN: 0018-019X, DOI: DOI:10.1002/HLCA.200590010

Beskrivelse

Område for oppfinnelsen

Foreliggende oppfinnelse er rettet mot: (a) en krystallinsk form av N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksyfenyl)naftalen-2-yl)metansulfonamid eller en krystallinsk form av et salt av N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksyfenyl)naftalen-2-yl)metansulfonamid; (b) sammensetninger omfattende en slik krystallinsk form; (c) fremgangsmåter for fremstilling av en slik krystallinsk form; (d) en slik krystallinsk form for anvendelse ved inhibering av replikasjon av et RNA-virus; og (e) fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse som korresponderer i struktur med formel I-L0 som definert nedenfor.

Bakgrunn for oppfinnelsen

Hepatitt C er en blodbåret, infeksiøs, viral sykdom, som blir forårsaket av et hepatotropisk virus betegnet HCV. Minst seks forskjellige HCV-genotyper (med flere undertyper innenfor hver genotype) er kjent frem til nå. I Nord Amerika predominerer HCV-genotype 1a, etterfulgt av HCV-genotypene 1b, 2a, 2b og 3a. I USA er HCV-genotypene 1, 2 og 3 de mest vanlige, idet omtrent 80 % av hepatitt C pasientene har HCV-genotype 1. I Europa er HCV-genotype 1b dominerende, etterfulgt av HCV-genotypene 2a, 2b, 2c og 3a. HCV-genotypene 4 og 5 finnes nesten utelukkende i Afrika. Som diskutert nedenfor, er pasientens HCV-genotype klinisk viktig for bestemmelse av pasientens potensielle respons overfor terapi, og den påkrevde varigheten av slik terapi.

En HCV-infeksjon kan forårsake leverbetennelse (hepatitt) som ofte er asymptomatisk, men pågående kronisk hepatitt kan resultere i cirrose av leveren (fibrotisk arrdannelse i leveren), leverkreft, og/eller leversvikt. Verdens Helseorganisasjon har beregnet at omtrent 170 millioner personer over hele verden er kronisk infisert med HCV, og fra omtrent 3 til omtrent 4 millioner personer blir infisert globalt hvert år. Ifølge Centers for Disease Control and Prevention, blir omtrent 4 millioner personer i USA infisert med HCV. Saminfeksjon med human immunsviktvirus (HIV) er vanlig, og antallet HCV-infeksjoner blant HIV positive populasjoner er høyere.

Det er en liten sjanse for fjerning av viruset spontant, men hovedparten av pasienter med kronisk hepatitt C vil ikke få fjernet det uten behandling. Indikasjoner for behandling innbefatter typisk påvist HCV-infeksjon og

vedvarende unormale leverfunksjonstester. Det er to behandlingsregimer som blir primært anvendt for å behandle hepatitt C: monoterapi (ved anvendelse av et interferonmiddel – enten et "konvensjonelt" eller lengrevirkende pegylert interferon) og kombinasjonsterapi (ved anvendelse av et interferonmiddel og ribavirin). Interferon, som blir injisert inn i blodstrømmen, virker ved å øke immunresponsen overfor HCV; og ribavirin, som blir tatt oralt, antas å virke ved å forebygge HCV-replikasjon. De Francesco et al. i Nature, 463(18), 2005, sidene 953-960 og i Antiviral Research, 58(2003) sidene 1-16 beskriver et antall molekyler som hemmer NS3-4A serin protease og NSSB polymeraseenzymer i HCV. I det andre av disse dokumentene blir ribavirin eksemplifisert som en nukleosidanalogue som hemmer NS5B polymeraseenzymet i HCV. Ribavirin tatt alene undertrykker ikke HCV-nivåene effektivt, men en interferon/ribavirinkombinasjon er mer effektiv enn interferon alene. Typisk blir hepatitt C behandlet med en kombinasjon av pegylert interferon alfa og ribavirin i en periode på 24 eller 48 uker, avhengig av HCV-genotypen.

Målet med behandling er vedvarende viral respons, som betyr at HCV ikke er målbar i blodet etter at terapi er fullført. Etter behandling med en kombinasjon av pegylert interferon alfa og ribavirin, oppstår vedvarende kureringsrater (vedvarende viral respons) omtrent 75 % eller oppstår i mennesker med HCV-genotypene 2 og 3 i 24 uker av behandlingen, omtrent 50 % i de med HCV-genotype 1 med 48 behandlingsuker, og omtrent 65 % i de med HCV-genotype 4 i 48 behandlingsuker.

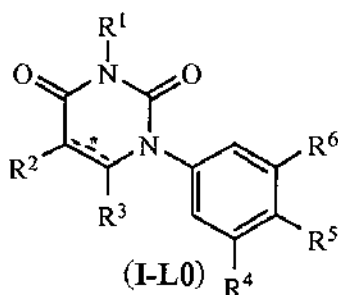
Behandling kan være fysisk krevende, spesielt for de med en tidligere bakgrunn med medikament- eller alkoholmisbruk, fordi både interferon og ribavirin har en mengde bivirkninger. Vanlige interferonassosierte bivirkninger inkluderer omgangssykelignende systemer, ekstrem tretthet, kvalme, tap av appetitt, thyroidproblemer, høyt blodsukker, hårtap og hudreaksjoner i injeksjonsstedet. Mulige alvorlige interferonassosierte bivirkninger inkluderer psykoser (f.eks. suicidal atferd), hjerteproblemer (f.eks. hjerteinfarkt, lavt blodtrykk), andre skader på indre organer, blodproblemer (f.eks. blodverdier som faller skadelig lavt), og en ny og forverrende autoimmunsykdom (f.eks. reumatoid artritt). Ribavirinassosierte bivirkninger inkluderer anemi, tretthet, irritabilitet, hudeksem, tett nese, sinusitt og hoste. Ribavirin kan også forårsake fødselsfeil, slik at graviditet hos kvinnelige pasienter og kvinnelige partnere av hannkjønns pasienter må bli unngått i løpet av behandlingen og seks måneder deretter.

Noen pasienter fullfører ikke behandlingen på grunn av de alvorlige bivirkningene diskutert ovenfor, andre pasienter (ikke-responderende) fortsetter å ha målbare HCV-nivåer til tross for behandling, og ytterligere andre pasienter (residiverende) "fjerner" viruset i løpet av terapi, men viruset kommer noen ganger igjen etter fullføring av behandlingsregimet. Det er derfor fortsatt et behov for alternative forbindelser, sammensetninger, og forbindelser for anvendelse i fremgangsmåter for behandling (anvendt enten i kombinasjon med eller istedenfor et interferonmiddel og/eller ribavirin) for å lindre symptomene på hepatitt C, for derved å tilveiebringe delvis eller fullstendig lindring.

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer forbindelser (inkludert salter derav), sammensetninger og fremgangsmåter for behandling som generelt vedrører et slikt behov.

Oppsummering av oppfinnelsen

Foreliggende oppfinnelse er rettet mot en fremgangsmåte for fremstilling av forbindelser som korresponderer i struktur med formel I-L0:



I formel I-L0:

er ---^* valgt fra gruppen bestående av enkel karbon-karbonbinding og dobbel karbon-karbonbinding;

R¹ er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, metyl og nitrogen-beskyttende gruppe;

R² er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, halogen, hydroksy, metyl, syklopropyl og syklobutyl;

R³ er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, halogen, okso og metyl;

R⁴ er valgt fra gruppen bestående av halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, nitro, cyano, azido, alkyloksy, alkenyloksy, alkynyloksy, amino, aminokarbonyl, aminosulfonyl, alkylsulfonyl, karbosyklyl og heterosyklyl, hvor:

(a) amino, aminokarbonyl og aminosulfonyl er eventuelt substituert med:

(1) én eller to substituenten uavhengig valgt fra gruppen

bestående av alkyl, alkenyl, alkynyl og alkylsulfonyl, eller

(2) to substituenten som, sammen med aminonitrogen, danner en enkelring heterosykl, og

(b) alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoksy, alkenyloksy, alkynyloksy og alkylsulfonyl, er eventuelt substituert med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av halogen, okso, nitro, cyano, azido, hydroksy, amino, alkylloksy, trimetylsilyl, karbosykl, og heterosykl, hvor:

amino er eventuelt substituert med:

(1) én eller to substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av alkyl, alkenyl, alkynyl, alkylkarbonyl, alkylsulfonyl, alkylloksykarbonyl, karbosykl, heterosykl, karbosyklalkyl og heterosyklalkyl, eller

(2) to substituenten som, sammen med aminonitrogen, danner en enkelring heterosykl, og

(c) karbosykl og heterosykl er eventuelt substituert med opptil tre substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av alkyl, alkenyl, alkynyl, halogen, okso, nitro, cyano, azido, hydroksy, amino, alkylloksy, trimetylsilyl, karbosykl og heterosykl, hvor:

amino er eventuelt substituert med:

(1) én eller to substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av alkyl, alkenyl, alkynyl, alkylkarbonyl, alkylsulfonyl, alkylloksykarbonyl, karbosykl, heterosykl, karbosyklalkyl og heterosyklalkyl, eller

(2) to substituenten, som sammen med aminonitrogen, danner en enkelring heterosykl;

R⁵ er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, hydroksy, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkylloksy, alkenyloksy, alkynyloksy, alkylsulfonyloksy, karboksylsulfonyloksy, haloalkylsulfonyloksy og halogen;

R⁶ er valgt fra gruppen bestående av kondensert 2-ring karbosykl og kondensert 2-ring heterosykl, hvor hver slik substituent er eventuelt substituert med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av **R^E**, **R^F**, **R^G**, **R^H**, **R^I**, **R^J** og **R^K**;

hver **R^E** er uavhengig valgt fra gruppen bestående av halogen, nitro, hydroksy, okso, karboksy, cyano, amino, imino, azido og aldehydo, hvor:

amino er eventuelt substituert med én eller to substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av alkyl, alkenyl og alkynyl;

hvor **R^F** er uavhengig valgt fra gruppen bestående av alkyl, alkenyl og

alkynyl, hvor:

hver slik substituent er eventuelt substituert med én eller flere substituenter uavhengig valgt fra gruppen bestående av karboksy, hydroksy, halogen, amino, imino, nitro, azido, okso, aminosulfonyl, alkylsulfonyl, alkyloksykarbonyl, alkenyloksykarbonyl, alkynyloksykarbonyl, alkylkarbonyloksy, alkenylkarbonyloksy, alkynylkarbonyloksy, alkyloksy, alkenyloksy, alkynyloksy, karboksyklyl, heterosyklyl, cyano og aminokarbonyl, hvor:

amino, imino, aminosulfonyl, aminokarbonyl, karbosyklyl og heterosyklyl er eventuelt substituert med én eller to substituenter uavhengig valgt fra gruppen bestående av alkyl, alkenyl, alkynyl, alkylsulfonyl, alkenylsulfonyl, alkynylsulfonyl, alkylsulfonylamino, hydroksy og alkoksy, hvor:

aminodelen av alkylsulfonylamino er eventuelt substituert med en substituent valgt fra gruppen bestående av alkyl, alkenyl og alkynyl;

hver R^G er uavhengig valgt fra gruppen bestående av karbosyklyl og heterosyklyl, hvor:

hver slik substituent er eventuelt substituert med én eller flere substituenter uavhengig valgt fra gruppen bestående av alkyl, alkenyl, alkynyl, karboksy, hydroksy, halogen, amino, nitro, azido, okso, aminosulfonyl, alkyloksykarbonyl, alkenyloksykarbonyl, alkynyloksykarbonyl, alkylkarbonyloksy, alkenylkarbonyloksy, alkynylkarbonyloksy, alkyloksy, alkenyloksy, alkynyloksy, karbosyklisk, heterosyklisk, cyano og aminokarbonyl, hvor:

amino, aminosulfonyl og aminokarbonyl er eventuelt substituert med én eller to substituenter uavhengig valgt fra gruppen bestående av alkyl, alkenyl, alkynyl, alkylsulfonyl, alkenylsulfonyl og alkynylsulfonyl;

hvor R^H er uavhengig valgt fra gruppen bestående av alkyloksy, alkenyloksy, alkynyloksy, alkylsulfonyloksy, alkenylsulfonyloksy og alkynylsulfonyloksy, hvor:

hver slik substituent er eventuelt substituert med én eller flere substituenter uavhengig valgt fra gruppen bestående av karboksy, hydroksy, halogen, amino, nitro, azido, okso, aminosulfonyl, alkyloksykarbonyl, alkenyloksykarbonyl, alkynyloksykarbonyl, alkylkarbonyloksy, alkylkarbonyloksy, alkenylkarbonyloksy, alkynylkarbonyloksy, alkyloksy, alkenyloksy, alkynyloksy, karbosyklyl, heterosyklyl, cyano og aminokarbonyl, hvor:

amino, aminosulfonyl og aminokarbonyl er eventuelt substituert med én eller to substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av alkyl, alkenyl, alkynyl, alkylsulfonyl, alkenylsulfonyl og alkynylsulfonyl;

hver **R¹** er uavhengig valgt fra gruppen bestående av alkylkarbonyl, alkenylkarbonyl, alkynylkarbonyl, aminokarbonyl, alkylloksykarbonyl, karbosyklalkylkarbonyl og heterosyklalkylkarbonyl, hvor:

- (a) alkylkarbonyl, alkenylkarbonyl og alkynylkarbonyl er eventuelt substituert med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av karboksy, hydroksy, halogen, amino, nitro, azido, okso, aminosulfonyl, alkylloksykarbonyl, alkenylloksykarbonyl, alkynylloksykarbonyl, alkylkarbonyloksy, alkenylkarbonyloksy, alkynylkarbonyloksy, alkylloksy, alkenylloksy, alkynylloksy, karbosyklalkyl, heterosyklalkyl, cyano og aminokarbonyl, og
- (b) aminokarbonyl er eventuelt substituert med én eller to substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av alkyl, alkenyl, alkynyl, alkylloksyalkyl, karbosyklalkyl, heterosyklalkyl, alkylsulfonyl og alkylsulfonylamino, hvor:

karbosyklalkyl og heterosyklalkyl er eventuelt substituert med én eller to substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av halogen, alkyl og okso;

hver **R^J** er uavhengig valgt fra gruppen bestående av karbosyklalkylsulfonylamino, heterosyklalkylsulfonylamino, alkylkarbonylamino, alkenylkarbonylamino, alkynylkarbonylamino, alkylloksykarbonylamino, alkenylloksykarbonylamino, alkynylloksykarbonylamino, alkylsulfonylamino, alkenylsulfonylamino, alkynylsulfonylamino, aminokarbonylamino, alkylloksykarbonylaminoimino, alkylsulfonylaminoimino, alkenylsulfonylaminoimino og alkynylsulfonylaminoimino, hvor:

(a) aminodelen av slike substituenten er eventuelt substituert med en substituent uavhengig valgt fra gruppen bestående av karbosyklalkylalkyl, heterosyklalkylalkyl, alkylkarbonyloksy, aminokarbonylalkyl, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkylkarbonyl, alkenylkarbonyl, alkynylkarbonyl, alkylloksykarbonyl, alkylloksyalkylloksykarbonyl, alkylkarbonyloksyalkyl og alkylsulfonyl, hvor:

(1) karbosyklalkyldelen av karbosyklalkylalkyl og heterosyklalkyldelen av heterosyklalkylalkyl er eventuelt substituert med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av alkyl, alkenyl, alkynyl, karboksy, hydroksy, alkylloksy, alkenylloksy, alkynylloksy, halogen, nitro, cyano, azido, okso og amino, og

(2) aminodelen av aminokarbonylalkyl er eventuelt substituert med én eller to substituenten bestående av alkyl, alkenyl og alkynyl,

(b) alkyl, alkenyl og alkynyldelen av slike substituenten er eventuelt substituert med én eller flere substituenten uavhengig valgt av gruppen bestående av karboksy, halogen, okso, amino, alkylloksykarbonyl, alkylkarbonyloksy, hydroksy, alkylloksy, karbosyklil, heterosyklil og cyano, hvor:

amino er eventuelt substituert med én eller to substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av alkyl, alkenyl, alkynyl, alkylloksy, alkenyloksy og alkynyloksy, hvor:

alkyl er eventuelt substituert med én eller flere hydroksy;

(c) karbosyklil og heterosyklildelene av slike substituenten er eventuelt substituert med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av alkyl, alkenyl, alkynyl, karboksy, hydroksy, alkylloksy, alkenyloksy, alkynyloksy, halogen, nitro, cyano, azido og amino, hvor:

amino er eventuelt substituert med én eller to substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av alkyl, alkenyl og alkynyl; og

hver R^k er uavhengig valgt fra gruppen bestående av aminosulfonyl, alkylsulfonyl, alkenylsulfonyl og alkynylsulfonyl, hvor:

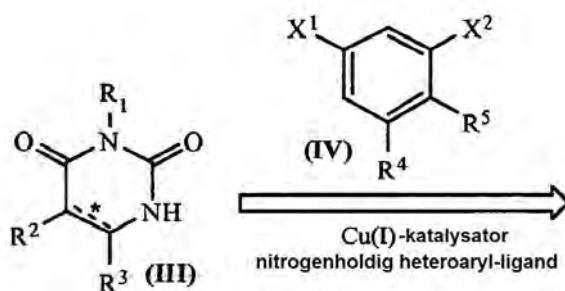
(a) alkylsulfonyl, alkenylsulfonyl og alkynylsulfonyl, er eventuelt substituert med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av karboksy, hydroksy, halogen, amino, nitro, azido, okso, aminosulfonyl, alkylloksykarbonyl, alkenyloksykarbonyl, alkynyloksykarbonyl, alkylkarbonyloksy, alkenylkarbonyloksy, alkynylkarbonyloksy, alkylloksy, alkenyloksy, alkynyloksy, karbosyklil, heterosyklil, cyano og aminokarbonyl, hvor: amino, aminosulfonyl og aminokarbonyl er eventuelt substituert med én eller to substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av alkyl, alkenyl og alkynyl; og

(b) aminosulfonyl er eventuelt substituert med én eller to substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av alkyl, alkenyl og alkynyl, hvori fremgangsmåten omfatter å omsette en forbindelse med formel III med en forbindelse med formel IV i nærvær av

(1) kobber(I) salt-katalysator og

(2) nitrogenholdig heteroaryl-ligand,

hvori X^1 er halogen; og X^2 er valgt fra gruppen bestående av klor, brom, jod



Denne oppfinnelsen er også rettet mot en krystallinsk form av N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-diookso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksyfenyl) naftalen-2-yl)metansulfonamid eller en krystallinsk form av et salt av N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-diookso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksyfenyl)naftalen-2-yl)metansulfonamid.

Denne oppfinnelsen er også rettet mot sammensetninger (inkludert farmasøytiske sammensetninger) som omfatter én eller flere krystallinske former ifølge oppfinnelsen, og, eventuelt, ett eller flere ytterligere terapeutiske midler.

Denne oppfinnelsen er også rettet mot fremgangsmåter for fremstilling av slike krystallinske former.

Denne oppfinnelsen er også rettet mot slike krystallinske former for anvendelse, for eksempel, for å inhibere replikasjon av et RNA-virus (inkludert HCV), behandle en sykdom som kan behandles ved å inhibere HCV ribonukleinsyre (RNA) polymerase (inkludert hepatitt C).

Denne oppfinnelsen er også rettet mot anvendelse av slike krystallinske former ifølge oppfinnelsen for fremstilling av et medikament. Medikamentet kan eventuelt omfatte ett eller flere ytterligere terapeutiske midler. I noen utførelsesformer er medikamentet anvendelig for behandling av hepatitt C.

Ytterligere fordeler med oppfinnelsen til søkeren vil fremgå for en fagperson innenfor dette området, ved lesing av denne patentsøknaden.

Kort beskrivelse av tegningene

Fig. 1 viser et illustrerende PXRD-mønster for etanolsolvatet av forbindelsen IB-L0-2.3.

Fig. 2 viser en illustrerende TGA-profil av etanolsolvatet til forbindelsen IB-L0-2.3.

Fig. 3 viser et illustrerende PXRD-mønster for acetonitrilsolvatet av forbindelsen IB-L0-2.3.

Fig. 4 viser et illustrerende PXRD-mønster for etylacetatsolvatet til forbindelsen IB-L0-2.3.

5 Fig. 5 viser et illustrerende PXRD-mønster for 2-propanolsolvatet av forbindelsen IB-L0-2.3.

Fig. 6 viser et illustrerende PXRD-mønster for metanolsolvatet av forbindelsen IB-L0-2.3.

10 Fig. 7 viser et illustrerende PXRD-mønster for 1-propanolsolvatet av forbindelsen IB-L0-2.3.

Fig. 8 viser et illustrerende PXRD-mønster for den oppløsningsmiddelfrie krystallinske forbindelsen IB-L0-2.3.

Fig. 9 viser et illustrerende PXRD-mønster for hydratet av forbindelsen IB-L0-2.3.

15 Fig. 10 viser et illustrerende PXRD-mønster A mononatriumsaltet av forbindelsen IB-L0-2.3.

Fig. 11 viser en illustrerende TGA-profil av mønster A mononatriumsaltet av forbindelsen IB-L0-2.3.

20 Fig. 12 viser et illustrerende PXRD-mønster for mønster B mononatriumsaltet av forbindelsen IB-L0-2.3.

Fig. 13 viser en illustrerende TGA-profil av mønster B mononatriumsaltet av forbindelsen IB-L0-2.3.

Fig. 14 viser et illustrerende PXRD-mønster for mønster C mononatriumsaltet av forbindelsen IB-L0-2.3.

25 Fig. 15 viser et illustrerende PXRD-mønster for dinatriumsaltet av forbindelsen IB-L0-2.3.

Fig. 16 viser en illustrerende TGA-profil til dinatriumsaltet av forbindelsen IB-L0-2.3.

30 Fig. 17 viser et illustrerende PXRD-mønster for monokaliumsaltet av forbindelsen IB-L0-2.3.

Fig. 18 viser en illustrerende TGA-profil til monokaliumsaltet av forbindelsen IB-L0-2.3.

Fig. 19 viser et illustrerende PXRD-mønster for mønster A monocholinsaltet av forbindelsen IB-L0-2.3.

Fig. 20 viser en illustrerende TGA-profil til mønster A monocholinsaltet av forbindelsen IB-L0-2.3.

5 Fig. 21 viser et illustrerende PXRD-mønster for mønster B monocholinsaltet av forbindelsen IB-L0-2.3.

Fig. 22 viser en illustrerende TGA-profil av mønsteret B monocholinsaltet av forbindelsen IB-L0-2.3.

10 Fig. 23 viser et illustrerende PXRD-mønster for dicholinsaltet av forbindelsen IB-L0-2.3.

Detaljert beskrivelse av oppfinnelsen

Denne detaljerte beskrivelsen er bare ment for å gjøre fagpersoner innenfor dette området kjent med søkerens oppfinnelse, prinsippene derav, og den
15 praktiske anvendelsen, slik at andre fagpersoner innenfor dette området kan tilpasse og anvende oppfinnelsens utallige former, slik at de blir mest egnet når det gjelder nødvendigheten av en spesiell anvendelse. Denne beskrivelsen og de spesifikke eksemplene er kun ment for illustrerende formål.

A. Definisjoner

20 Betegnelsen "alkyl" (alene eller i kombinasjon med andre betegnelser) betyr en lineær eller forgrenet mettet hydrokarbylsubstituent, typisk inneholdende fra 1 til omtrent 20 karbonatomer, mer typisk fra 1 til omtrent 8 karbonatomer, og enda mer typisk fra 1 til omtrent 6 karbonatomer. Eksempler på slike substituenten inkluderer metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-
25 butyl, tert-butyl, pentyl, iso-amyl, og kesyl. Som i denne definisjonen i løpet av denne detaljerte beskrivelsen, har søkerne tilveiebrakt illustrerende eksempler. Tilveiebringning av slike illustrerende eksempler skal ikke bli tolket som om de tilveiebrakte illustrerende eksemplene er de eneste opsjonene som er tilgjengelige for fagpersonen innenfor dette området.

30 Betegnelsen "alkenyl" (alene eller i kombinasjon med en annen betegnelse) betyr lineær eller forgrenet hydrokarbylsubstituent inneholdende én eller flere dobbeltbindinger, og typisk da omtrent 2 til omtrent 20 karbonatomer, mer typisk fra omtrent 2 til omtrent 8 karbonatomer, og enda mer typisk fra omtrent 2 til omtrent 6 karbonatomer. Eksempler på slike substituenten

inkluderer etyl (vinyl), 2-propenyl, 3-propenyl, 1,4-pentadienyl, 1,4-butadienyl, 1-butenyl, 2-butenyl og 3-butenyl.

Betegnelsen "alkynyl" (alene eller i kombinasjon med en annen betegnelse) betyr en lineær eller forgrenet hydrokarbylsubstituent inneholdende én eller
 5 flere trippelbindinger og typisk fra 2 til omtrent 20 karbonatomer, mer typisk fra omtrent 2 til omtrent 8 karbonatomer, og enda mer typisk fra omtrent 2 til omtrent 6 karbonatomer. Eksempler på slike substituenten inkluderer etynyl, 2-propynyl, 3-propynyl, 2-butynyl og 3-butynyl.

Betegnelsen "karbosyklyl" (alene eller i kombinasjon med andre betegnelser)
 10 betyr en mettet syklisk (dvs. "sykloalkyl"), delvis mettet syklisk (dvs. "sykloalkenyl"), eller fullstendig umettet (dvs. "aryl") hydrokarbylsubstituent inneholdende fra 3-14 karbonringatomer ("ringatomer" er atomer bundet sammen for å danne ringen eller ringene av en syklisk substituent). En karbosyklyl kan være en enkeltring, som typisk inneholder fra 3 til 6
 15 ringatomer. Eksempler på slike enkeltring karbosyklyler inkluderer syklopropyl (syklopropanyl), syklobutyl (syklobutanyl), syklopentyl (syklopentanyl), syklopentenyl, syklopentadienyl, sykloheksyl (sykloheksanyl), sykloheksenyl, sykloheksadienyl og fenyl. Et karbosyklylalternativ kan være 2 eller 3 ringer kondensert sammen, så som naftalenyl, tetrahydronaftalenyl (tetralinyl),
 20 indenyl, indanyl (dihydroindenyl), antracenyl, fenantrenyl og dekalinyl.

Betegnelsen "sykloalkyl" (alene eller i kombinasjon med en annen betegnelse) betyr en mettet syklisk hydrokarbylsubstituent inneholdende fra 3 til 14 karbonringatomer. En sykloalkyl kan være en enkeltkarbonring, som typisk inneholder fra 3 til 6 karbonringatomer. Eksempler på enkeltring sykloalkyler
 25 inkluderer syklopropyl, syklobutyl, syklopentyl og sykloheksyl. En sykloalkyl kan alternativt være 2 eller 3 karbonringer kondensert sammen, så som dekalinyl.

Betegnelsen "aryl" (alene eller i kombinasjon med andre betegnelser) betyr en aromatisk karbosyklyl inneholdende fra 6 til 14 karbonringatomer. Eksempler på aryler inkluderer fenyl, naftalenyl og indenyl.

30 I noen tilfeller er antallet karbonatomer i en hydrokarbylsubstituent (f.eks. alkyl, alkenyl, alkynyl eller sykloalkyl) indikert ved prefiks "C_x-C_y-", hvor x er det minimale og y er det maksimale antallet av karbonatomer i substituenten. "C₁-C₆-alkyl" refererer følgelig f.eks. til en alkylsubstituent inneholdende fra 1 til 6 karbonatomer. For ytterligere illustrasjon, betyr C₃-C₆-sykloalkyl en mettet
 35 hydrokarbylring inneholdende fra 3 til 6 karbonringatomer.

Betegnelsen "hydrogen" (alene eller i kombinasjon med andre betegnelser) betyr en hydrogenrest, og kan bli angitt som $-H$.

Betegnelsen "hydroksy" (alene eller i kombinasjon med andre betegnelser) betyr $-OH$.

5 Betegnelsen "nitro" (alene eller i kombinasjon med andre betegnelser) betyr $-NO_2$.

Betegnelsen "cyano" (alene eller i kombinasjon med andre betegnelser) betyr $-CN$, som også kan bli angitt som $-C\equiv N$.

10 Betegnelsen "keto" (alene eller i kombinasjon med andre betegnelser) betyr en oksorest, og kan bli angitt som $=O$.

Betegnelsen "karboksy" (alene eller i kombinasjon med andre betegnelser) betyr $-C(O)-OH$.

Betegnelsen "amino" (alene eller i kombinasjon med andre betegnelser) betyr $-NH_2$.

15 Betegnelsen "imino" (alene eller i kombinasjon med andre betegnelser) betyr $=NH$.

Betegnelsen "aminoimino" (alene eller i kombinasjon med andre betegnelser) betyr $=NNH_2$.

20 Betegnelsen "halogen" eller "halo" (alene eller i kombinasjon med andre betegnelser) betyr en fluorrest (som kan bli angitt som $-F$), klorrest (som kan bli angitt som $-Cl$), bromrest (som kan bli angitt som $-Br$), eller jodrest (som kan bli angitt som $-I$).

25 En substituent er "substituerbar" dersom den omfatter minst ett karbon- eller nitrogenatom som er bundet til ett eller flere hydrogenatomer. Følgelig er hydrogen, halogen og cyano ikke innenfor denne definisjonen. I tillegg er et svovelatom i en heterosyklyl inneholdende et slikt atom substituerbart med én eller to oksosubstituenten.

30 Dersom en substituent er beskrevet som å være "substituert", er en ikke-hydrogenrest i stedet for hydrogenresten på et karbon eller nitrogen av substituenten. Følgelig er en substituert alkylsubstituent f.eks. en alkylsubstituent hvor minst én ikke-hydrogenrest er på stedet for en hydrogenrest på alkylsubstituenten. For å illustrere dette monofluoralkyl er alkyl substituert med en fluorrest, og difluoralkyl er alkyl substituert med to fluorrester. Det er å bemerke at dersom det er mer enn én substitusjon på en

substituent, kan hver ikke-hydrogenrest være identisk eller forskjellig (dersom ikke annet er angitt).

Dersom en substituent er beskrevet å være "eventuelt substituert", kan substituenten være enten (1) ikke substituert, eller (2) substituert. Dersom en substituent blir beskrevet å være eventuelt substituert med opptil et bestemt antall av ikke-hydrogenrester, kan den substituenten være enten (1) ikke substituert; eller (2) substituert, med opptil det bestemte antallet av ikke-hydrogenrester, eller med opptil det maksimale antallet av substituerbare posisjoner på substituenten, dvs. den som er minst. Følgelig, f.eks. dersom en substituent er beskrevet som en heteroaryl, eventuelt substituert med opptil 3 ikke-hydrogenrester, da vil en hvilken som helst heteroaryl med mindre enn 3 substituerbare posisjoner være eventuelt substituert med opptil kun så mange ikke-hydrogenrester som heteroarylen har substituerbare posisjoner. For å illustrere dette ville tetrazolyl (som kun har én substituerbar posisjon) være eventuelt substituert med opptil én ikke-hydrogenrest. For å illustrere dette ytterligere, dersom en aminonitrogen er beskrevet å være eventuelt substituert med opptil 2 nitrogen-hydrogenrester, da ville en primær aminonitrogen være eventuelt substituert med opptil 2 ikke-hydrogenrester, mens et sekundært aminonitrogen ville være eventuelt substituert med opptil kun 1 ikke-hydrogenrest.

Foreliggende patentsøknad anvender betegnelsene "substituent" og "rest" om hverandre.

Prefiksen "halogen" indikerer at substituenten hvortil prefiksen er koblet, er substituert med én eller flere uavhengig valgte halogenrester. Halogenalkyl betyr f.eks. en alkylsubstituent hvor minst én hydrogenrest er erstattet med en halogenrest. Eksempler på halogenalkyler innbefatter klormetyl, I-brometyl, fluormetyl, difluormetyl, trifluormetyl og 1,1,1-trifluoretyl. Det er å bemerke at hvis en substituent er substituert med mer enn én halogenrest, kan disse halogenrestene være identiske eller forskjellige (dersom ikke annet er angitt).

Prefiksen "perhalogen" indikerer at hver hydrogenrest på substituenten hvortil prefiksen er koblet, er erstattet med uavhengig valgte halogenrester, dvs. hver hydrogenrest på substituenten er erstattet med en halogenrest. Dersom alle halogenrestene er identiske, vil prefiksen typisk identifisere halogenresten. Følgelig betyr f.eks. betegnelsen "perfluor" at hver hydrogenrest på substituenten hvortil prefiksen er koblet, er substituert med en fluorrest. For å illustrere dette, betyr betegnelsen "perfluoralkyl" en alkylsubstituent hvor en fluorrest er plassert på stedet ved hver hydrogenrest.

Betegnelsen "karbonyl" (alene eller i kombinasjon med andre betegnelser) betyr -C(O)- .

Betegnelsen "aminokarbonyl" (alene eller i kombinasjon med andre betegnelser) betyr -C(O)-NH_2 .

- 5 Betegnelsen "oksy" (alene eller i kombinasjon med andre betegnelser) betyr en etersubstituent, og kan bli angitt som -O- .

Betegnelsen "alkoksy" (alene eller i kombinasjon med andre betegnelser) betyr en alkyletersubstituent, dvs. -O-alkyl . Eksempler på en slik substituent inkluderer metoksy (-O-CH_3), etoksy, n-propoksy, isopropoksy, n-butoksy, iso-
10 butoksy, sec-butoksy og tert-butoksy.

Betegnelsen "alkylkarbonyl" (alene eller i kombinasjon med andre betegnelser) betyr -C(O)-alkyl .

Betegnelsen "aminoalkylkarbonyl" (alene eller i kombinasjon med andre betegnelser) betyr -C(O)-alkyl-NH_2 .

- 15 Betegnelsen "alkoksykarbonyl" (alene eller i kombinasjon med andre betegnelser) betyr -C(O)-O-alkyl .

Betegnelsen "karbosyklylkarbonyl" (alene eller i kombinasjon med andre betegnelser) betyr -C(O)-karbosyklyl .

- 20 Likeledes betyr betegnelsen "heterosyklylkarbonyl" (alene eller i kombinasjon med andre betegnelser) $\text{-C(O)-heterosyklyl}$.

Betegnelsen "karbosyklylalkylkarbonyl" (alene eller i kombinasjon med andre betegnelser) betyr $\text{-C(O)-alkyl-karbosyklyl}$.

Likeledes betyr betegnelsen "heterosyklylalkylkarbonyl" (alene eller i kombinasjon med andre betegnelser) $\text{-C(O)-alkylheterosyklyl}$.

- 25 Betegnelsen "karbosyklyloksykarbonyl" (alene eller i kombinasjon med andre betegnelser) betyr $\text{-C(O)-O-karbosyklyl}$.

Betegnelsen "karbosyklylalkoksykarbonyl" (alene eller i kombinasjon med andre betegnelser) betyr $\text{-C(O)-O-alkylkarbosyklyl}$.

- 30 Betegnelsen "tio" eller "tia" (alene eller i kombinasjon med andre betegnelser) betyr en tiaetersubstituent, dvs. en etersubstituent hvor et divalent svovelatom er plassert på stedet ved eteroksygenatomet. En slik substituent kan bli angitt som -S- . Denne f.eks. "alkyl-tio-alkyl" betyr alkyl-S-alkyl (alkyl-sulfanyl-alkyl).

Betegnelsen "tiol" eller "sulfhydryl" (alene eller i kombinasjon med andre betegnelser) betyr en sulfhydrylsubstituent, og kan bli angitt som $-SH$.

Betegnelsen "tiokarbonyl" (alene eller i kombinasjon med andre betegnelser) betyr en karbonyl hvor oksygenatomet er blitt erstattet med et svovel. En slik substituent kan bli angitt som $-C(S)-$.

Betegnelsen "sulfonyl" (alene eller i kombinasjon med andre betegnelser) betyr $-S(O)_2-$.

Betegnelsen "aminosulfonyl" (alene eller i kombinasjon med andre betegnelser) betyr $-S(O)_2-NH_2$.

Betegnelsen "sulfinyl" eller "sulfoksido" (alene eller i kombinasjon med andre betegnelser) betyr $-S(O)-$.

Betegnelsen "heterosyklyl" (alene eller i kombinasjon med andre betegnelser) betyr en mettet (dvs. "heterosykloalkyl"), delvis mettet (dvs. "heterosykloalkenyl"), eller fullstendig umettet (dvs. "heteroaryl") ringstruktur inneholdende totalt 3 til 14 ringatomer. Minst ett av ringatomene er et heteroatom (dvs. oksygen, nitrogen eller svovel), idet de gjenværende ringatomene er uavhengig valgt fra gruppen bestående av karbon, oksygen, nitrogen og svovel.

En heterosyklyl kan være en enkelt ring, som typisk inneholder fra 3 til 7 ringatomer, mer typisk fra 3 til 6 ringatomer, og ytterligere mer typisk 5 til 6 ringatomer. Eksempler på enkeltring heterosyklyler innbefatter furanyl, dihydrofuranyl, tetrahydrofuranyl, tiofenyl (tiofuranyl), dihydrotiofenyl, tetrahydrotiofenyl, pyrrolyl, pyrrolinyl, pyrrolidinyl, imidazolyl, imidazolinyl, imidazolidinyl, pyrazolyl, pyrazolinyl, pyrazolidinyl, triazolyl, tetrazolyl, oksazolyl, oksazolidinyl, isoksazolidinyl, isoksazolyl, tiazolyl, isotiazolyl, tiazolinyl, isotiazolinyl, tiazolidinyl, isotiazolidinyl, tiodiazolyl, oksadiazolyl (inkludert 1,2,3-oksadiazolyl, 1,2,4-oksadiazolyl, 1,2,5-oksadiazolyl (furazanyl) eller 1,3,4-oksadiazolyl, oksatriazolyl (inkludert 1,2,3,4-oksatriazolyl eller 1,2,3,5-oksatriazolyl), dioksazolyl (inkludert 1,2,3-dioksazolyl, 1,2,4-dioksazolyl, 1,3,2-dioksazolyl, eller 1,3,4-dioksazolyl), oksatiazolyl, oksatiolyl, oksatiolany, pyranyl, dihydropyranyl, tiopyranyl, tetrahydrotiopyranyl, pyridinyl (azinyl), piperidinyl, diazinyl (inkludert pyridazinyl (1,2-diazinyl), pyrimidinyl (1,3-diazinyl), eller pyrazinyl (1,4-diazinyl)), piperazinyl, triazinyl (inkludert 1,3,5-triazinyl, 1,2,4-triazinyl og 1,2,3-triazinyl)), oksazinyl (inkludert 1,2-oksazinyl, 1,3-oksazinyl eller 1,4-oksazinyl)), oksatiazinyl (inkludert 1,2,3-oksatiazinyl, 1,2,4-oksatiazinyl, 1,2,5-oksatiazinyl eller 1,2,6-oksatiazinyl)),

oksadiazinyl (inkludert 1,2,3-oksadiazinyl, 1,2,4-oksadiazinyl, 1,4,2-oksadiazinyl eller 1,3,5-oksadiazinyl)), morfolinyl, azepinyl, oksepinyl, tiepinyl og diazepinyl.

En heterosyklyl kan alternativt være 2 eller 3 ringer kondensert sammen, så
 5 som f.eks. indolizinyl, pyranopyrrolyl, 4H-kinolizinyl, purinyl, naftyridinyl, pyridopyridinyl (inkludert pyrido[3,4-b]-pyridinyl, pyrido[3,2-b]-pyridinyl eller pyrido [4,3-b]-pyridinyl) og pteridinyl. Et annet eksempel på kondensert-ring heterosyklyler inkluderer benzokondenserte heterosyklyler, så som indolyl, isoindolyl (isobenzazolyl, pseudoisoindolyl), indoleninyl (pseudoindolyl),
 10 isoindazolyl (benzpyrazolyl), benzazinyl (inkludert kinolinyl (1-benzasiny) eller isokinolinyl (2-benzazinyl)), ftalazinyl, kinoksalinyl, kinazolinyl, benzodiazinyl (inkludert cinnolinyl (1,2-benzodiazinyl) eller kinazolinyl (1,3-benzodiazinyl)), benzopyranyl (inkludert kromanyl eller isokromanyl), benzoksazinyl (inkludert 1,3,2-benzoksazinyl, 1,4,2-benzoksazinyl, 2,3,1-benzoksazinyl eller 3,1,4-
 15 benzoksazinyl) og benzisoksazinyl (inkludert 1,2-benzisoksazinyl eller 1,4-benzisoksazinyl).

Betegnelsen "2-kondensert ring" heterosyklyl (alene eller i kombinasjon med andre betegnelser) betyr en mettet, delvis mettet, eller arylheterosyklyl, inneholdende 2 kondenserte ringer. Eksempler på 2-kondenserte
 20 ringheterosyklyler inkluderer indolizinyl, kinolizinyl, purinyl, naftyridinyl, pteridinyl, indolyl, isoindolyl, indoleninyl, isoindazolyl, ftalazinyl, kinoksalinyl, kinazolinyl, benzodiazinyl, benzopyranyl, benzotiopyranyl, benzoksazolyl, antranilyl, benzodioksolyl, benzodioksanyl, benzoksadiazolyl, benzofuranyl, isobenzofuranyl, benzotiazolyl, benzotiadiazolyl, benzimidazolyl, benzotriazolyl,
 25 benzoksazinyl og tetrahydroisokinolinyl.

Betegnelsen "heteroaryl" (alene eller i kombinasjon med andre betegnelser) betyr en aromatisk heterosyklyl inneholdende fra 5 til 14 ringatomer. En heteroaryl kan være en enkeltring eller 2 eller 3 kondenserte ringer. Eksempler på heteroarylsubstituenten inkluderer 6-leddede ringsubstituenten så som
 30 pyridyl, pyrazyl, pyrimidinyl, pyridazinyl og 1,3,5-, 1,2,4- eller 1,2,3-triazinyl; 5-leddede ringsubstituenten så som imidazyl, furanyl, tiofenyl, pyrazolyl, oksazolyl, isoksazolyl, tiazolyl, 1,2,3-, 1,2,4-, 1,2,5- eller 1,3,4-oksadiazolyl og isotiazolyl; 6/5-leddede kondenserte ringsubstituenten så som benzotiofuranyl, benzisoksazolyl, benzoksazolyl, purinyl og antranilyl; og 6/6-leddede
 35 kondenserte ringer så som benzopyranyl, kinolinyl, isokinolinyl, cinnolinyl, kinazolinyl og benzoksazinyl.

En forstavelse knyttet til en multikomponentsubstituent gjelder kun for den første komponenten. For å illustrere dette, inneholder betegnelsen "alkylsykloalkyl" to komponenter: alkyl og sykloalkyl. Følgelig betyr C₁-C₆-forstavelsen på C₁-C₆-alkylsykloalkyl at alkylkomponenten av alkylsykloalkyl inneholder fra 1 til 6 karbonatomer; C₁-C₆-forstavelsen beskriver ikke sykloalkylkomponenten. For å illustrere dette ytterligere, forstavelsen "halogen" på halogenalkoksyalkyl indikerer at kun alkoksykomponenten av alkoksyalkylsubstituenten er substituert med én eller flere halogenrester. Dersom halogensubstitusjonen alternativt eller i tillegg kan oppstå på alkylkomponenten, vil substituenten istedenfor bli beskrevet som "halogensubstituert alkoksyalkyl" istedenfor "halogenalkoksyalkyl". Og til slutt, dersom halogensubstitusjonen bare oppstår på alkylkomponenten, vil substituenten istedenfor bli beskrevet som "alkoksyhalogenalkyl".

Dersom substituentene blir beskrevet å være "uavhengig valgt" fra en gruppe, er hver substituent valgt uavhengig av den andre. Hver substituent kan derfor være identisk med eller forskjellig fra den andre substituent(ene).

Når ord blir anvendt for å beskrive en substituent, er den komponenten beskrevet til høyre av substituenten den komponenten som har den frie valensen.

Når en kjemisk formel blir anvendt for å beskrive en substituent, indikerer streken på venstre side av formelen den delen av substituenten som har den frie valensen.

Når en kjemisk formel blir anvendt for å beskrive et koblende element mellom to andre elementer av en angitt kjemisk struktur, indikerer streken til venstre for substituenten den delen av substituenten som er bundet til det venstre elementet av den angitte strukturen. Streken helt til høyre indikerer derimot den delen av substituenten som er bundet til det høyre elementet i den angitte strukturen. For å illustrere dette, dersom den angitte kjemiske strukturen er X-L-Y og L er angitt som -C(O)-N(H)-, da er den kjemiske strukturen X-C(O)-N(H)-Y.

Med referanse til anvendelse av ordene "omfatter" eller "omfattende" i patentsøknaden (inkludert kravene), er å bemerke at søkerne angir at hvis ikke sammenhengen krever noe annet, blir disse ordene anvendt på grunnlaget og den klare forståelsen at de skal bli tolket inkluderende, istedenfor ekskluderende, og at søkerne angir at hvert av disse ordene skal bli slik tolket i sammenheng med denne patentsøknaden, inkludert kravene nedenfor.

ChemDraw-programvaren er blitt anvendt for å danne navnene på forbindelsene i denne patentsøknaden.

Betegnelsen "amorf" som angitt for en forbindelse refererer til en fast tilstand, hvor forbindelsesmolekylene er tilstede i ujevnt arrangement, og danner ikke et skjelnbart krystallgitter eller enhetscelle. Når utsatt for røntgenpulverdiffraksjon produserer en amorf forbindelse ikke noen karakteristiske krystallinske topper.

Betegnelsen "krystallinsk form" som anvendt på en forbindelse, refererer til en fast tilstand hvor forbindelsesmolekylene er arrangert for å danne et skjelnbart krystallgitter (i) omfattende skjelnbare enhetsceller, og (ii) som tilveiebringer diffraksjonsmønstertopper når utsatt for røntgenbestråling.

Betegnelsen "renhet", dersom ikke annet er angitt, betyr den kjemiske renheten av en forbindelse ifølge konvensjonell HPLC-analyse.

Betegnelsen "faserenhet" betyr fast-fase renheten til en forbindelse med hensyn på en bestemt krystallinsk eller amorf form av forbindelsen bestemt ved røntgenpulverdiffraksjonsanalytiske metoder.

Betegnelsen "faseren" refererer til renhet med hensyn på andre fast-fase former av forbindelsen, og appliserer ikke nødvendigvis en høy grad av kjemisk renhet med hensyn på andre forbindelser.

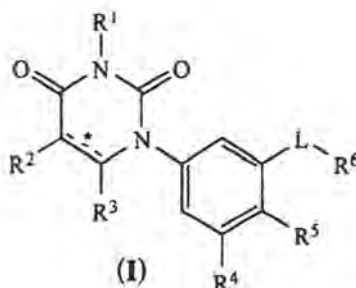
Betegnelsen "PXRD" betyr røntgenpulverdiffraksjon.

Betegnelsen "TGA" betyr termogravimetrisk analyse.

Betegnelsen "DSC" betyr differensialskanning kalorimetri.

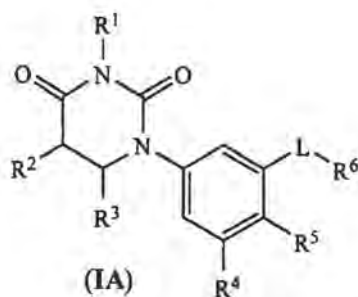
B. Forbindelser.

Foreliggende oppfinnelse angår, delvis, en fremgangsmåte for fremstilling av forbindelser som er fenyl-uracilderivater som korresponderer i struktur med formel I:

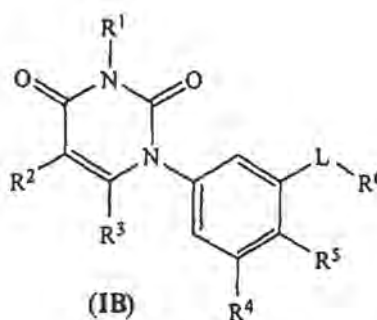


I disse forbindelsene er $\text{---}^*\text{---}$ valgt fra gruppen bestående av enkel karbon-karbonbinding og dobbel karbon-karbonbinding.

I noen utførelsesformer er $\overset{*}{\text{---}}$ en enkel karbon-karbonbinding. I disse utførelsesformene korresponderer forbindelsene med formel I i struktur med følgende formel (dvs. formel IA):



- 5 I andre utførelsesformer er $\overset{*}{\text{=}}$ en dobbel karbon-karbonbinding. I disse utførelsesformene korresponderer forbindelsene med formel I med følgende formel (dvs. formel IB):



B1. Substituent R¹

- 10 **R¹** er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, metyl og nitrogenbeskyttende gruppe.

I noen utførelsesformer er **R¹** hydrogen.

I noen utførelsesformer er **R¹** metyl.

I noen utførelsesformer er **R¹** valgt fra gruppen bestående av hydrogen og metyl.

- 15 I noen utførelsesformer er **R¹** en nitrogenbeskyttende gruppe. I disse utførelsesformene er forbindelsene anvendelige som mellomprodukter for fremstilling av forbindelser med formel I. Nitrogenbeskyttende grupper egnet for fremstilling av forbindelsene med formel I er kjent for fagfolk innenfor dette området.

B2. Substituent R^2 .

R^2 er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, halogen, hydroksy, metyl, syklopropyl og syklobutyl.

I noen utførelsesformer er R^2 hydrogen.

5 I noen utførelsesformer er R^2 halogen. I noen utførelsesformer er R^2 valgt fra gruppen bestående av fluor og klor. I andre slike utførelsesformer er R^2 fluor. I ytterligere andre slike utførelsesformer er R^2 klor. I ytterligere andre slike utførelsesformer er R^2 brom. I ytterligere slike utførelsesformer er R^1 jod.

I noen utførelsesformer er R^2 hydroksy.

10 I noen utførelsesformer er R^2 metyl.

I noen utførelsesformer er R^2 syklopropyl.

I noen utførelsesformer er R^2 syklobutyl.

I noen utførelsesformer er R^2 valgt fra gruppen bestående av hydrogen, metyl, hydroksy og halogen. I noen slike utførelsesformer er R^2 valgt fra gruppen
15 bestående av hydrogen, metyl, hydroksy, fluor og klor. I andre slike utførelsesformer er R^2 valgt fra gruppen bestående av hydrogen, metyl, hydroksy og fluor. I ytterligere andre slike utførelsesformer er R^2 valgt fra gruppen bestående av hydrogen, metyl, hydroksy og klor. I ytterligere andre slike utførelsesformer er R^2 valgt fra gruppen bestående av hydrogen, metyl,
20 hydroksy og brom. I ytterligere slike utførelsesformer er R^2 valgt fra gruppen bestående av hydrogen, metyl, hydroksy og jod.

I noen utførelsesformer er R^2 valgt fra gruppen bestående av hydrogen, metyl og halogen. I noen slike utførelsesformer er R^2 valgt fra gruppen bestående av hydrogen, metyl, fluor og klor. I andre slike utførelsesformer er R^2 valgt fra
25 gruppen bestående av hydrogen, metyl og fluor. I ytterligere andre slike utførelsesformer er R^2 valgt fra gruppen bestående av hydrogen, metyl og klor. I ytterligere andre slike utførelsesformer er R^2 valgt fra gruppen bestående av hydrogen, metyl og brom. I ytterligere slike utførelsesformer er R^2 valgt fra grupper bestående av hydrogen, metyl og jod.

30 I noen utførelsesformer er R^2 valgt fra gruppen bestående av hydrogen og halogen. I noen slike utførelsesformer er R^2 valgt fra gruppen bestående av hydrogen, fluor og klor. I andre slike utførelsesformer er R^2 valgt fra gruppen bestående av hydrogen og fluor. I ytterligere andre slike utførelsesformer er R^2 valgt fra gruppen bestående av hydrogen og klor. I ytterligere andre slike
35 utførelsesformer er R^2 valgt fra gruppen bestående av hydrogen og brom. I

ytterligere slike utførelsesformer er R^2 valgt fra gruppen bestående av hydrogen og jod.

B3. Substituent R^3 .

R^3 er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, halogen, okso og metyl. I noen
 5 slike utførelsesformer er R^3 valgt fra gruppen bestående av hydrogen, fluor, okso og metyl. I andre slike utførelsesformer er R^3 valgt fra gruppen bestående av hydrogen, klor, okso og metyl. I ytterligere andre utførelsesformer er R^3 valgt fra gruppen bestående av hydrogen, brom, okso og metyl. I ytterligere andre slike utførelsesformer er R^3 valgt fra gruppen bestående av hydrogen,
 10 jod, okso og metyl.

I noen utførelsesformer er R^3 valgt fra gruppen bestående av hydrogen, halogen og okso. I noen slike utførelsesformer er R^3 valgt fra gruppen bestående av hydrogen, fluor og okso. I andre slike utførelsesformer er R^3 valgt fra gruppen bestående av hydrogen, klor og okso. I ytterligere andre slike
 15 utførelsesformer er R^3 valgt fra gruppen bestående av hydrogen, brom og okso. I ytterligere andre slike utførelsesformer er R^3 valgt fra gruppen bestående av hydrogen, jod og okso.

I noen utførelsesformer er R^3 valgt fra gruppen bestående av hydrogen og metyl.

20 I noen utførelsesformer er R^3 hydrogen.

I noen utførelsesformer er R^3 metyl.

I noen utførelsesformer er R^3 okso.

I noen utførelsesformer er R^3 halogen. I noen slike utførelsesformer er R^3 fluor. I andre slike utførelsesformer er R^3 klor. I ytterligere andre slike
 25 utførelsesformer er R^3 brom. I ytterligere slike utførelsesformer er R^3 jod.

B4. Substituent R^4 .

R^4 er valgt fra gruppen bestående av halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, nitro, cyano, azido, alkylloxy, alkenyloxy, alkynyloxy, amino, aminokarbonyl, aminosulfonyl, alkylsulfonyl, karbosyklyl og heterosyklyl, hvor:

30 (a) amino, aminokarbonyl og aminosulfonyl er eventuelt substituert med:

(1) én eller to substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av alkyl, alkenyl, alkynyl og alkylsulfonyl, eller

(2) to substituenten som, sammen med aminonitrogen, danner en enkelring heterosyklyl,

(b) alkyl, alkenyl, alkynyl, alkyloksi, alkenyloxy, alkynyloxy og alkylsulfonyl er eventuelt substituert med én eller flere substituent uavhengig valgt fra gruppen bestående av halogen, okso, nitro, cyano, azido, hydrokso, amino, alkyloksi, trimetylsilyl, karbonyl og heterosykl, hvor:

5 amino er eventuelt substituert med:

(1) én eller to substituent uavhengig valgt fra gruppen bestående av alkyl, alkenyl, alkynyl, alkylkarbonyl, alkylsulfonyl, alkylkso, karbonyl, heterosykl, karbonylalkyl og heterosyklalkyl, eller

(2) to substituent som, sammen med aminonitrogen, danner en
10 enkelring heterosykl, og

(c) karbonyl og heterosykl er eventuelt substituert med opptil tre substituent, uavhengig valgt fra gruppen bestående av alkyl, alkenyl, alkynyl, halogen, okso, nitro, cyano, azido, hydrokso, amino, alkyloksi, trimetylsilyl, karbonyl og heterosykl, hvor:

15 amino er eventuelt substituert med:

(1) én eller to substituent uavhengig valgt fra gruppen bestående av alkyl, alkenyl, alkynyl, alkylkarbonyl, alkylsulfonyl, alkylkso, karbonyl, heterosykl, karbonylalkyl og heterosyklalkyl, eller

(2) to substituent som, sammen med aminonitrogen, danner en
20 enkelring heterosykl.

I noen utførelsesformer er R^4 valgt fra gruppen bestående av halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, nitro, cyano, azido, alkyloksi, alkenyloxy, alkynyloxy, amino, aminokarbonyl, aminosulfonyl, alkylsulfonyl, karbonyl og heterosykl, hvor:
amino, aminokarbonyl og aminosulfonyl er eventuelt substituert med:

25 (1) én eller to substituent uavhengig valgt fra gruppen bestående av alkyl, alkenyl, alkynyl og alkylsulfonyl, eller

(2) to substituent som, sammen med aminonitrogen, danner en enkelring heterosykl.

I noen utførelsesformer er R^4 valgt fra gruppen bestående av halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, nitro, cyano, azido, alkyloksi, alkenyloxy, alkynyloxy, amino, aminokarbonyl, aminosulfonyl, alkylsulfonyl, karbonyl og heterosykl, hvor:

alkyl, alkenyl, alkynyl, alkyloksi, alkenyloxy, alkynyloxy og alkylsulfonyl er eventuelt substituert med én eller flere substituent uavhengig valgt fra gruppen bestående av halogen, okso, nitro, cyano, azido, hydrokso, amino, alkyloksi, trimetylsilyl, karbonyl og heterosykl, hvor:
35

amino er eventuelt substituert med:

(1) én eller to substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av alkyl, alkenyl, alkynyl, alkylkarbonyl, alkylsulfonyl, alkylloksykarbonyl, karbosykl, heterosykl, karbosyklalkyl og heterosyklalkyl, eller

5 (2) to substituenten som, sammen med aminonitrogen, danner en enkeltring heterosykl.

I noen utførelsesformer er **R⁴** valgt fra gruppen bestående av halogen, alkenyl, alkynyl, nitro, cyano, azido, alkylloksy, alkenyloksy, alkynyloksy, amino, aminokarbonyl, aminosulfonyl, alkylsulfonyl, karbosykl og heterosykl, hvor:

10 karbosykl og heterosykl er eventuelt substituert med opp til tre substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av alkyl, alkenyl, alkynyl, halogen, okso, nitro, cyano, azido, hydroksy, amino, alkylloksy, trimetylsilyl, karbosykl og heterosykl, hvor:

amino er eventuelt substituert med:

15 (1) én eller to substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av alkyl, alkenyl, alkynyl, alkylkarbonyl, alkylsulfonyl, alkylloksykarbonyl, karbosykl, heterosykl, karbosyklalkyl og heterosyklalkyl, eller

(2) to substituenten som, sammen med aminonitrogen, danner en enkeltring heterosykl.

20 I noen utførelsesformer er **R⁴** valgt fra gruppen bestående av halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, nitro, cyano, azido, alkylloksy, alkenyloksy, alkynyloksy, amino, aminokarbonyl, aminosulfonyl, alkylsulfonyl, karbosykl og heterosykl, hvor:

(a) amino, aminokarbonyl og aminosulfonyl er eventuelt substituert med:

25 (1) én eller to substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av alkyl, alkenyl og alkynyl, eller

(2) to substituenten som, sammen med aminonitrogen, danner en enkeltring heterosykl; og

(b) alkyl, alkenyl, alkynyl, alkylloksy, alkenyloksy, alkynyloksy, alkylsulfonyl, karbosykl og heterosykl er eventuelt substituert med opptil tre substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av halogen, okso, nitro, cyano, azido, hydroksy, amino, alkylloksy, karbosykl og heterosykl, hvor amino er eventuelt substituert med:

30

(1) én eller to substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av alkyl, alkenyl, alkynyl, alkylkarbonyl, alkylsulfonyl, alkylloksykarbonyl, karbosykl, heterosykl, karbosyklalkyl og heterosyklalkyl, eller,

35

(2) to substituentter som, sammen med aminonitrogen, danner en enkeltring heterosykl.yl.

I noen utførelsesformer er **R⁴** valgt fra gruppen bestående av halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, nitro, cyano, azido, alkylloksy, alkenylloksy, alkynylloksy, amino, aminokarbonyl, aminosulfonyl, alkylsulfonyl, karbosykl.yl og heterosykl.yl, hvor:

(1) én eller to substituentter uavhengig valgt fra gruppen bestående av alkyl, alkenyl og alkynyl, eller

(2) to substituentter som, sammen med aminonitrogen, danner en enkeltring heterosykl.yl.

I noen utførelsesformer er **R⁴** valgt fra gruppen bestående av halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, nitro, cyano, azido, alkylloksy, alkenylloksy, alkynylloksy, amino, aminokarbonyl, aminosulfonyl, alkylsulfonyl, karbosykl.yl og heterosykl.yl, hvor:

alkyl, alkenyl, alkynyl, alkylloksy, alkenylloksy, alkynylloksy, alkylsulfonyl, karbosykl.yl og heterosykl.yl er eventuelt substituert med opptil tre substituentter uavhengig valgt fra gruppen bestående av halogen, okso, nitro, cyano, azido, hydroksy, amino, alkylloksy, karbosykl.yl og heterosykl.yl, hvor amino er eventuelt substituert med:

(1) én eller to substituentter uavhengig valgt fra gruppen bestående av alkyl, alkenyl, alkynyl, alkylkarbonyl, alkylsulfonyl, alkylloksykarbonyl, karbosykl.yl, heterosykl.yl, karbosykl.ylalkyl og heterosykl.ylalkyl, eller

(2) to substituentter som sammen med aminonitrogen, danner en enkeltring heterosykl.yl.

I noen utførelsesformer er **R⁴** valgt fra gruppen bestående av halogen, C₁-C₄-alkyl, C₂-C₄-alkenyl, C₂-C₄-alkynyl, amino, C₁-C₄-alkylsulfonyl, C₃-C₆-karbosykl.yl og 5-6-leddet heterosykl.yl, hvor:

(a) amino er eventuelt substituert med én eller to substituentter uavhengig valgt fra gruppen bestående av alkyl, alkenyl, alkynyl og alkylsulfonyl,

(b) C₁-C₄-alkyl, C₂-C₄-alkenyl og C₂-C₄-alkynyl er eventuelt substituert med én eller flere substituentter uavhengig valgt fra gruppen bestående av halogen, okso, hydroksy, alkylloksy og trimetylsilyl, og

(c) C₃-C₆-karbosykl.yl og 5-6-leddet heterosykl.yl er eventuelt substituert med opptil tre substituentter uavhengig valgt fra gruppen bestående av alkyl, alkenyl, alkynyl, halogen og amino, hvor:

amino er eventuelt substituert med én eller to substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av alkyl, alkenyl, alkynyl og alkylsulfonfyl.

I noen utførelsesformer er **R⁴** valgt fra gruppen bestående av C₁-C₄-alkyl, C₂-C₄-alkenyl, C₂-C₄-alkynyl, amino, C₁-C₄-alkylsulfonfyl, C₃-C₆-karbosykl, og 5-6-leddet heterosykl, hvor:

(a) amino er eventuelt substituert med én eller to substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av alkyl, alkenyl, alkynyl og alkylsulfonfyl,

(b) C₁-C₄-alkyl, C₂-C₄-alkenyl og C₂-C₄-alkynyl er eventuelt substituert med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av halogen, okso, hydroksy, alkyloksy og trimetylsilyl, og

(c) C₃-C₆-karbosykl og 5-6-leddet heterosykl er eventuelt substituert med opptil tre substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av alkyl, alkenyl, alkynyl, halogen og amino, hvor:

amino er eventuelt substituert med én eller to substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av alkyl, alkenyl, alkynyl og alkylsulfonfyl.

I noen utførelsesformer er **R⁴** valgt fra gruppen bestående av halogen, C₁-C₄-alkyl, C₃-C₆-karbosykl, og 5-6-leddet heterosykl, hvor:

(a) C₁-C₄-alkyl er eventuelt substituert med opptil tre substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av halogen, okso, hydroksy, alkyloksy og trimetylsilyl, og

(b) C₃-C₆-karbosykl og 5-6-leddet heterosykl er eventuelt substituert med én eller to substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av alkyl, halogen og alkylsulfonfylamino.

I noen utførelsesformer er **R⁴** valgt fra gruppen bestående av halogen, C₁-C₄-alkyl, C₃-C₆-karbosykl og 5-6-leddet heterosykl, hvor:

(a) C₁-C₄-alkyl er eventuelt substituert med én eller to substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av halogen, okso, hydroksy, alkyloksy og trimetylsilyl, og

(b) C₃-C₆-karbosykl og 5-6-leddet heterosykl er eventuelt substituert med en substituent valgt fra gruppen bestående av alkyl, halogen og alkylsulfonfylamino.

I noen utførelsesformer er **R⁴** valgt fra gruppen bestående av C₁-C₄-alkyl, C₃-C₆-karbosykl og 5-6-leddet heterosykl, hvor:

(a) C₁-C₄-alkyl er eventuelt substituert med opptil tre substituent uavhengig valgt fra gruppen bestående av halogen, okso, hydroksy, alkyloksy og trimetylsilyl, og

(b) C₃-C₆-karbosyklil og 5-6-leddet heterosyklil er eventuelt substituert med
 5 én eller to substituent uavhengig valgt fra gruppen bestående av alkyl, halogen og alkylsulfonylamino.

I noen utførelsesformer er **R⁴** valgt fra gruppen bestående av halogen, tert-butyl, C₃-C₆-karbosyklil, og 5-6-leddet heterosyklil, hvor:

C₃-C₆-karbosyklil og 5-6-leddet heterosyklil er eventuelt substituert med en
 10 substituent valgt fra gruppen bestående av alkyl, halogen og alkylsulfonylamino.

I noen utførelsesformer er **R⁴** valgt fra gruppen bestående av tert-butyl, C₃-C₆-karbosyklil, og 5-6-leddet heterosyklil, hvor:

C₃-C₆-karbosyklil og 5-6-leddet heterosyklil er eventuelt substituert med en
 15 substituent valgt fra gruppen bestående av alkyl, halogen og alkylsulfonylamino.

I noen utførelsesformer er **R⁴** valgt fra gruppen bestående av halogen, alkyl, haloalkyl, karboksylalkyl, hydroksylalkyl, alkylalkyl, trimetylsilylalkyl, alkylkarbosyklil, karbosyklil, alkylheterosyklil, heterosyklil, halokarbosyklil,
 20 alkylsulfonylamino og alkylsulfonyl.

I noen utførelsesformer er **R⁴** valgt fra gruppen bestående av halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, nitro, cyano, azido, alkylalkyl, alkenylalkyl, alkynylalkyl, amino, aminokarbonyl, aminosulfonyl, alkylsulfonyl, karbosyklil og heterosyklil.

I noen utførelsesformer er **R⁴** valgt fra gruppen bestående av halogen, C₁-C₄-alkyl, C₂-C₄-alkenyl, C₂-C₄-alkynyl, amino, C₁-C₄-alkylsulfonyl, C₃-C₆-karbosyklil, og 5-6-leddet heterosyklil. I noen utførelsesformer er **R⁴** valgt fra gruppen bestående av halogen, C₁-C₄-alkyl, C₂-C₄-alkenyl, C₂-C₄-alkynyl, amino, C₁-C₄-alkylsulfonyl, C₆-karbosyklil og 5-6-leddet heterosyklil. I andre slike utførelsesformer er **R⁴** valgt fra gruppen bestående av halogen, C₁-C₄-alkyl, C₂-C₄-alkenyl, C₂-C₄-alkynyl, amino, C₁-C₄-alkylsulfonyl, fenyl, og 5-6-leddet heteroaryl.
 30

I noen utførelsesformer er **R⁴** valgt fra gruppen bestående av C₁-C₄-alkyl, C₂-C₄-alkenyl, C₂-C₄-alkynyl, amino, C₁-C₄-alkylsulfonyl, C₃-C₆-karbosyklil, og 5-6-leddet heterosyklil. I noen slike utførelsesformer er **R⁴** valgt fra gruppen bestående av C₁-C₄-alkyl, C₂-C₄-alkenyl, C₂-C₄-alkynyl, amino, C₁-C₄-
 35

alkylsulfonfyl, C₆-karbosyklyl, og 5-6-leddet heterosyklyl. I andre slike utførelsesformer er **R⁴** valgt fra gruppen bestående av C₁-C₄-alkyl, C₂-C₄-alkenyl, C₂-C₄-alkynyl, amino, C₁-C₄-alkylsulfonfyl, fenyl og 5-6-leddet heteroaryl.

5 I noen slike utførelsesformer er **R⁴** valgt fra gruppen bestående av halogen, C₁-C₄-alkyl, C₃-C₆-karbosyklyl, og 5-6-leddet heterosyklyl. I noen slike utførelsesformer er **R⁴** valgt fra gruppen bestående av halogen, C₁-C₄-alkyl, C₆-karbosyklyl, og 5-6-leddet heterosyklyl. I andre slike utførelsesformer er **R⁴** valgt fra gruppen bestående av halogen, C₁-C₄-alkyl, fenyl og 5-6-leddet heteroaryl.

10 I noen utførelsesformer er **R⁴** valgt fra gruppen bestående av C₁-C₄-alkyl, C₃-C₆-karbosyklyl, og 5-6-leddet heterosyklyl. I noen slike utførelsesformer er **R⁴** valgt fra gruppen bestående av C₁-C₄-alkyl, C₆-karbosyklyl, og 5-6-leddet heterosyklyl. I andre slike utførelsesformer er **R⁴** valgt fra gruppen bestående av C₁-C₄-alkyl, fenyl, og 5-6-leddet heteroaryl.

15 I noen utførelsesformer er **R⁴** valgt fra gruppen bestående av halogen, tert-butyl, C₃-C₆-karbosyklyl, og 5-6-leddet heterosyklyl. I noen slike utførelsesformer er **R⁴** valgt fra gruppen bestående av halogen, tert-butyl, C₆-karbosyklyl, og 5-6-leddet heterosyklyl. I andre slike utførelsesformer er **R⁴** valgt fra gruppen bestående av halogen, tert-butyl, fenyl og 5-6-leddet heteroaryl.

20 I noen utførelsesformer er **R⁴** valgt fra gruppen bestående av tert-butyl, C₃-C₆-karbosyklyl og 5-6-leddet heterosyklyl. I noen slike utførelsesformer er **R⁴** valgt fra gruppen bestående av tert-butyl, C₆-karbosyklyl, og 5-6-leddet heterosyklyl. I andre slike utførelsesformer er **R⁴** valgt fra gruppen bestående av tert-butyl, fenyl, og 5-6-leddet heteroaryl.

25 I noen utførelsesformer er **R⁴** valgt fra gruppen bestående av C₃-C₆-karbosyklyl og 5-6-leddet heterosyklyl. I noen slike utførelsesformer er **R⁴** valgt fra gruppen bestående av C₆-karbosyklyl og 5-6-leddet heterosyklyl. I andre slike utførelsesformer er **R⁴** valgt fra gruppen bestående av fenyl og 5-6-leddet heteroaryl.

Egnede karbosyklyler for overnevnte utførelsesformer inkluderer f.eks. syklopropyl og fenyl.

35 Egnede heterosyklyler for overnevnte utførelsesformer inkluderer f.eks. furanyl, tienyl og pyridinyl.

I noen utførelsesformer er **R⁴** valgt fra gruppen bestående av halogen, alkyl og alkylloksy.

I noen utførelsesformer er **R⁴** alkyl.

I noen utførelsesformer er **R⁴** tertbutyl.

5 **B5. Substituent R⁵.**

R⁵ er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, hydroksy, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkylloksy, alkenylloksy, alkynylloksy, alkylsulfonyloksy, karbosyklisulfonyloksy, haloalkylsulfonyloksy og halogen.

10 I noen utførelsesformer er **R⁵** valgt fra gruppen bestående av hydrogen, hydroksy, alkylloksy og halogen. I noen slike utførelsesformer er **R⁵** valgt fra gruppen bestående av hydrogen, hydroksy, alkylloksy og fluor. I andre slike utførelsesformer er **R⁵** valgt fra gruppen bestående av hydrogen, hydroksy, alkylloksy og fluor. I ytterligere andre slike utførelsesformer er **R⁵** valgt fra gruppen bestående av hydrogen, hydroksy, alkylloksy og klor. I ytterligere
15 andre slike utførelsesformer er **R⁵** valgt fra gruppen bestående av hydrogen, hydroksy, alkylloksy og brom. I ytterligere slike utførelsesformer er **R⁵** valgt fra gruppen bestående av hydrogen, hydroksy, alkylloksy og jod.

I noen utførelsesformer er **R⁵** valgt fra gruppen bestående av hydrogen, hydroksy, metoksy og halogen. I noen slike utførelsesformer er **R⁵** valgt fra
20 gruppen bestående av hydrogen, hydroksy, metoksy og fluor. I andre slike utførelsesformer er **R⁵** valgt fra gruppen bestående av hydrogen, hydroksy, metoksy og klor. I ytterligere andre slike utførelsesformer er **R⁵** valgt fra gruppen bestående av hydrogen, hydroksy, metoksy og brom. I ytterligere slike utførelsesformer er **R⁵** valgt fra gruppen bestående av hydrogen, hydroksy,
25 metoksy og jod.

I noen utførelsesformer er **R⁵** valgt fra gruppen bestående av hydrogen, hydroksy og alkylloksy. I noen slike utførelsesformer er **R⁵** valgt fra gruppen bestående av hydrogen, hydroksy, metoksy og etoksy.

I noen utførelsesformer er **R⁵** hydrogen.

30 I noen utførelsesformer er **R⁵** hydroksy.

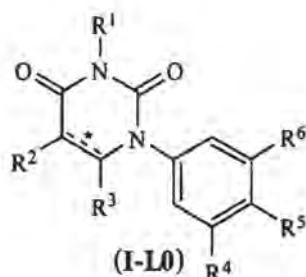
I noen utførelsesformer er **R⁵** alkylloksy.

I noen utførelsesformer er **R⁵** metoksy.

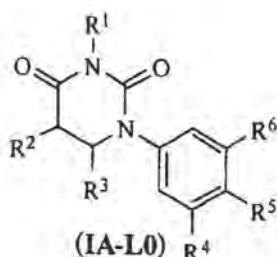
I noen utførelsesformer er **R⁵** etoksy.

B6. Substituent L.

L er en binding, og forbindelsene med formel I korresponderer i struktur med formel I-L0:



I noen slike utførelsesformer korresponderer forbindelsene i struktur med følgende formel (dvs. formel IA-L0):



I andre slike utførelsesformer korresponderer forbindelsene med strukturen med følgende formel (dvs. formel IB-L0):



10 **B7. Substituent R^6 .**

I noen utførelsesformer er R^6 valgt fra gruppen bestående av kondensert 2-ring karbosykl, og kondensert 2-ring heterosykl, hvor hver slik substituent er eventuelt substituert med én eller flere substituerter uavhengig valgt fra gruppen bestående av R^E , R^F , R^G , R^H , R^I , R^J og R^K .

15 I noen slike utførelsesformer er kondensert 2-ring karbosykl og kondensert 2-ring heterosykl ikke substituert.

I andre slike utførelsesformer er kondensert 2-ring karbosykl og kondensert 2-ring heterosykl substituert med en substituent valgt fra gruppen bestående

av R^E , R^F , R^G , R^H , R^I , R^J og R^K . I noen slike utførelsesformer er kondensert 2-ring karbosyklol og kondensert 2-ring heterosyklol substituert med en substituent valgt fra gruppen bestående av R^E , R^F , R^I , R^J og R^K . I andre slike utførelsesformer er kondensert 2-ring karbosyklol og kondensert 2-ring heterosyklol substituert med en substituent valgt fra gruppen bestående av R^E , R^F , og R^J . I ytterligere andre slike utførelsesformer er kondensert 2-ring karbosyklol og kondensert 2-ring heterosyklol substituert med en substituent valgt fra gruppen bestående av R^F og R^J . I andre slike utførelsesformer er kondensert 2-ring karbosyklol og kondensert 2-ring heterosyklol substituert med R^J .

I ytterligere andre utførelsesformer er kondensert 2-ring karbosyklol og kondensert 2-ring heterosyklol substituert med to substituenters uavhengig valgt fra gruppen bestående av R^E , R^F , R^G , R^H , R^I , R^J og R^K . I noen slike utførelsesformer er kondensert 2-ring karbosyklol og kondensert 2-ring heterosyklol substituert med to substituenters uavhengig valgt fra gruppen bestående av R^E , R^F , R^I , R^J og R^K . I andre slike utførelsesformer er kondensert 2-ring karbosyklol og kondensert 2-ring heterosyklol substituert med to substituenters uavhengig valgt fra gruppen bestående av R^E , R^F , og R^J . I andre slike utførelsesformer er kondensert 2-ring karbosyklol og kondensert 2-ring heterosyklol substituert med to substituenters uavhengig valgt fra gruppen bestående av R^F og R^J .

I ytterligere slike utførelsesformer er kondensert 2-ring karbosyklol og kondensert 2-ring heterosyklol substituert med tre substituenters uavhengig valgt fra gruppen bestående av R^E , R^F , R^G , R^H , R^I , R^J og R^K . I noen slike utførelsesformer er kondensert 2-ring karbosyklol og kondensert 2-ring heterosyklol substituert med tre substituenters uavhengig valgt fra gruppen bestående av R^E , R^F , R^I , R^J og R^K . I andre slike utførelsesformer er kondensert 2-ring karbosyklol og kondensert 2-ring heterosyklol substituert med tre substituenters uavhengig valgt fra gruppen bestående av R^E , R^F og R^J . I ytterligere slike utførelsesformer er kondensert 2-ring karbosyklol og kondensert 2-ring heterosyklol substituert med tre substituenters uavhengig valgt fra gruppen bestående av R^F og R^J .

I ytterligere slike utførelsesformer er kondensert 2-ring karbosyklol og kondensert 2-ring heterosyklol substituert med én, to eller tre substituenters uavhengig valgt fra gruppen bestående av R^E , R^F , R^G , R^H , R^I , R^J og R^K . I noen slike utførelsesformer er kondensert 2-ring karbosyklol og kondensert 2-ring heterosyklol substituert med én, to eller tre substituenters uavhengig valgt fra

gruppen bestående av R^E , R^F , R^I , R^J og R^K . I andre slike utførelsesformer er kondensert 2-ring karbosyklal kondensert 2-ring heterosyklal substituert med én, to eller tre substituent uavhengig valgt fra gruppen bestående av R^E , R^F og R^J . I ytterligere slike utførelsesformer er kondensert 2-ring karbosyklal og kondensert 2-ring heterosyklal substituert med én, to eller tre substituent uavhengig valgt fra gruppen bestående av R^F og R^J .

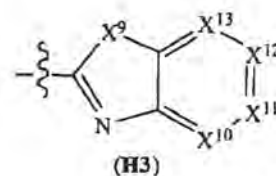
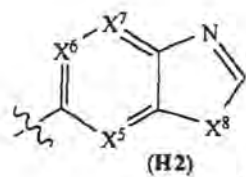
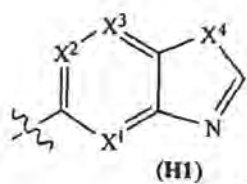
I noen utførelsesformer er R^G kondensert 2-ring karbosyklal eventuelt substituert med én eller flere substituent uavhengig valgt fra gruppen bestående av R^E , R^F , R^G , R^H , R^I , R^J og R^K . I noen slike utførelsesformer er kondensert 2-ring karbosyklal ikke substituert. I andre slike utførelsesformer er kondensert 2-ring karbosyklal substituert med en substituent valgt fra gruppen bestående av R^E , R^F , R^G , R^H , R^I , R^J og R^K . I ytterligere andre slike utførelsesformer er kondensert 2-ring karbosyklal substituert med to substituent uavhengig valgt fra gruppen bestående av R^E , R^F , R^G , R^H , R^I , R^J og R^K . I ytterligere slike utførelsesformer er kondensert 2-ring karbosyklal substituert med tre substituent uavhengig valgt fra gruppen bestående av R^E , R^F , R^G , R^H , R^I , R^J og R^K . I ytterligere slike utførelsesformer er kondensert 2-ring karbosyklal substituert med én, to eller tre substituent uavhengig valgt fra gruppen bestående av R^E , R^F , R^G , R^H , R^I , R^J og R^K .

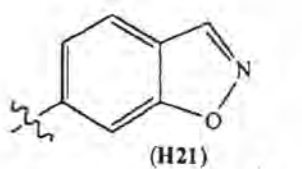
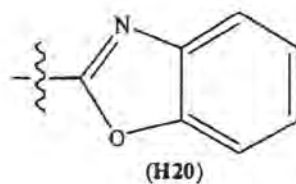
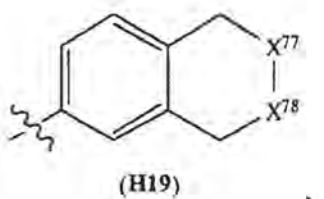
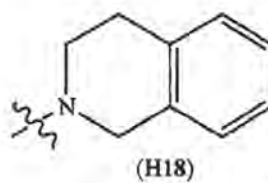
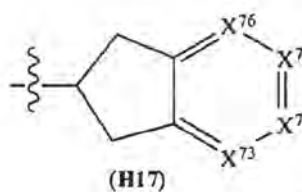
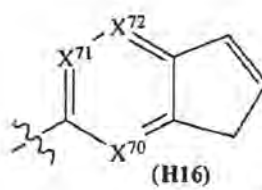
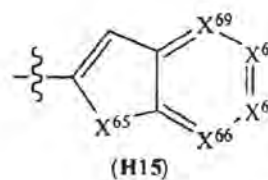
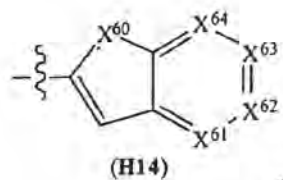
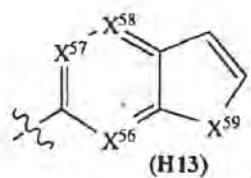
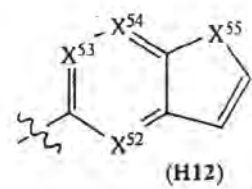
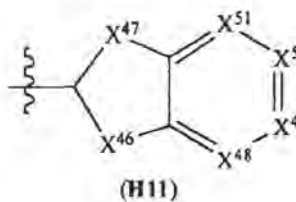
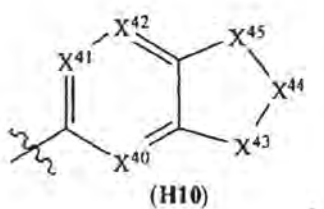
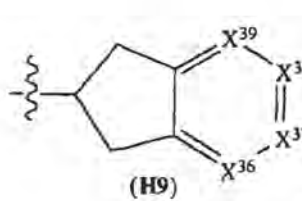
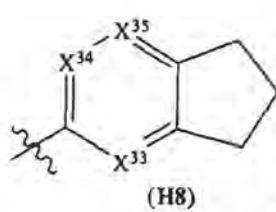
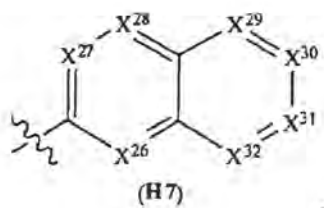
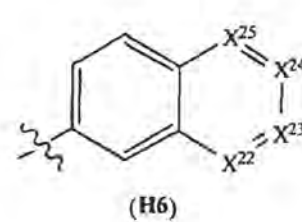
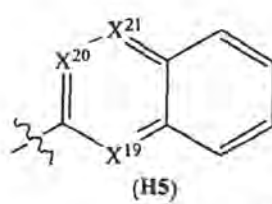
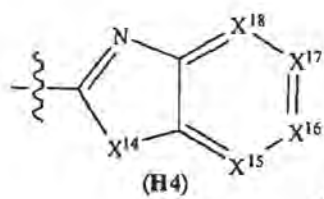
I noen utførelsesformer er R^G kondensert 2-ring heterosyklal eventuelt substituert med én eller flere substituent uavhengig valgt fra gruppen bestående av R^E , R^F , R^G , R^H , R^I , R^J og R^K . I noen slike utførelsesformer er kondensert 2-ring heterosyklal ikke substituert. I andre slike utførelsesformer er kondensert 2-ring heterosyklal substituert med en substituent valgt fra gruppen bestående av R^E , R^F , R^G , R^H , R^I , R^J og R^K . I ytterligere andre slike utførelsesformer er kondensert 2-ring heterosyklal substituert med to substituent uavhengig valgt fra gruppen bestående av R^E , R^F , R^G , R^H , R^I , R^J og R^K . I ytterligere slike utførelsesformer er kondensert 2-ring heterosyklal substituert med tre substituent uavhengig valgt fra gruppen bestående av R^E , R^F , R^G , R^H , R^I , R^J og R^K . I ytterligere slike utførelsesformer er kondensert 2-ring heterosyklal substituert med én, to eller tre substituent uavhengig valgt fra gruppen bestående av R^E , R^F , R^G , R^H , R^I , R^J og R^K .

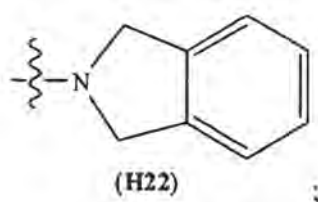
I noen av overnevnte utførelsesformer er eventuelt substituert kondensert 2-ring karbosyklal valgt fra gruppen bestående av naftalenyl, dihydronaftalenyl, tetrahydronaftalenyl, heksahydronaftalenyl, oktahydronaftalenyl, dekahydronaftalenyl, indenyl, dihydroindenyl, heksahydroindenyl, oktahydroindenyl, pentalenyl, oktahydropentalenyl og heksahydropentalenyl. I

noen slike utførelsesformer er eventuelt substituert kondensert 2-ring karbosyklal valgt fra gruppen bestående av naftalenyl og dihydroindenyl. I noen slike utførelsesformer er eventuelt substituert kondensert 2-ring karbosyklal naftalenyl. I andre slike utførelsesformer er eventuelt substituert kondensert 2-ring karbosyklal dihydroindenyl. I ytterligere slike utførelsesformer er eventuelt substituert kondensert 2-ring karbosyklalindenyl.

I noen av overnevnte utførelsesformer er eventuelt substituert kondensert 2-ring heterosyklal valgt fra gruppen bestående av







X¹, X² og X³ er uavhengig valgt fra gruppen bestående av N og C(H);

X⁴ er valgt fra gruppen bestående av N(H), O og S;

X⁵, X⁶ og X⁷ er uavhengig valgt fra gruppen bestående av N og C(H);

5 **X⁸** er valgt fra gruppen bestående av N(H), O og S;

X⁹ er valgt fra gruppen bestående av N(H), O og S;

X¹⁰, X¹¹, X¹² og X¹³ er uavhengig valgt fra gruppen bestående av N og C(H);

X¹⁴ er valgt fra gruppen bestående av N(H), O og S;

X¹⁵, X¹⁶, X¹⁷ og X¹⁸ er uavhengig valgt fra gruppen bestående av N og C(H);

10 én eller flere av **X¹⁹, X²⁰ og X²¹** er N, og den gjenværende (de gjenværende) er C(H);

én eller flere av **X²², X²³, X²⁴ og X²⁵** er N, og den gjenværende (de gjenværende) er C(H);

15 én eller flere av **X²⁶, X²⁷ og X²⁸** er N, og den gjenværende (de gjenværende) er C(H);

én eller flere av **X²⁹, X³⁰, X³¹ og X³²** er N, og den gjenværende (de gjenværende) er C(H);

én eller flere av **X³³, X³⁴ og X³⁵** er N, og den gjenværende (de gjenværende) er C(H);

20 én eller flere av **X³⁶, X³⁷, X³⁸ og X³⁹** er N, og den gjenværende (de gjenværende) er C(H);

X⁴⁰, X⁴¹ og X⁴² er uavhengig valgt fra gruppen bestående av N og C(H);

én av **X⁴³, X⁴⁴ og X⁴⁵** er valgt fra gruppen bestående av N(H), O og S, og de gjenværende to er C(H)₂;

25 én av **X⁴⁶ og X⁴⁷** er valgt fra gruppen bestående av N(H), O og S, og den andre er C(H)₂;

X⁴⁸, X⁴⁹, X⁵⁰ og X⁵¹ er uavhengig valgt fra gruppen bestående av N og C(H);

X⁵², X⁵³ og X⁵⁴ er uavhengig valgt fra gruppen bestående av N og C(H);

X^{55} er valgt fra gruppen bestående av N(H), O og S;

X^{56} , X^{57} og X^{58} er uavhengig valgt fra gruppen bestående av N og C(H);

X^{59} er valgt fra gruppen bestående av N(H), O og S;

X^{60} er valgt fra gruppen bestående av N(H), O og S;

5 X^{61} , X^{62} , X^{63} og X^{64} er uavhengig valgt fra gruppen bestående av N og C(H);

X^{65} er valgt fra gruppen bestående av N(H), O og S;

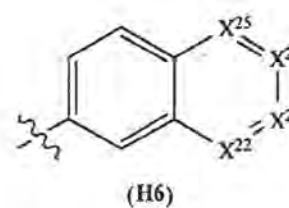
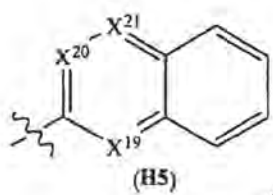
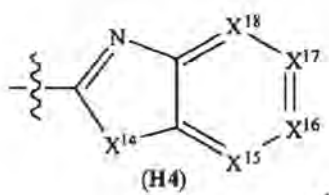
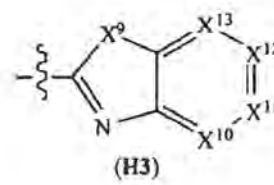
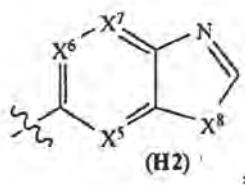
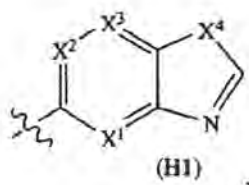
X^{66} , X^{67} , X^{68} og X^{69} er uavhengig valgt fra gruppen bestående av N og C(H);

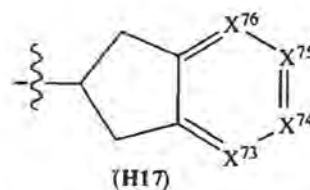
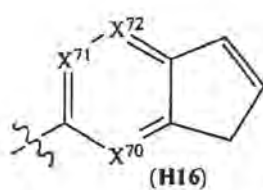
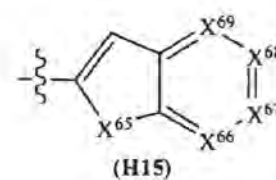
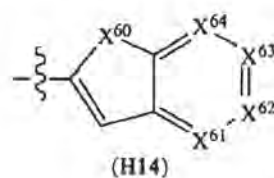
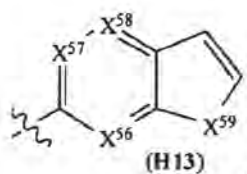
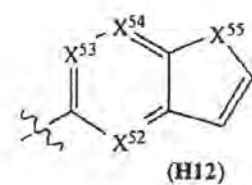
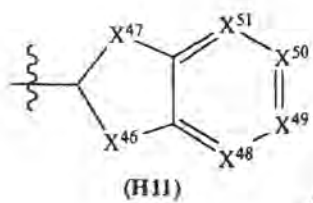
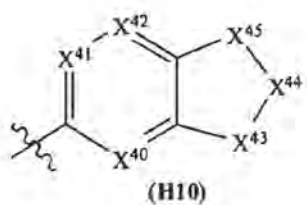
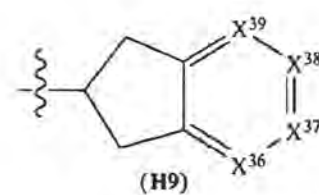
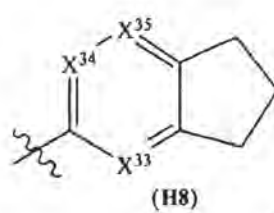
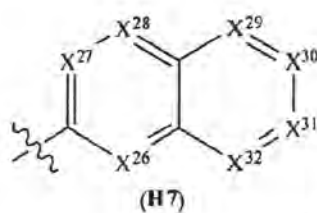
én eller flere av X^{70} , X^{71} og X^{72} er N, og den gjenværende (de gjenværende) er C(H);

10 én eller flere av X^{73} , X^{74} , X^{75} og X^{76} er N, og den gjenværende (de gjenværende) er C(H); og

én av X^{77} og X^{78} er N(H), og den gjenværende er C(H)₂.

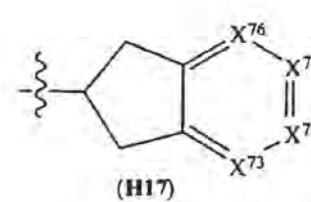
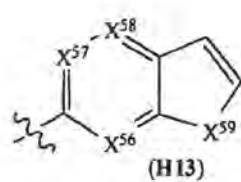
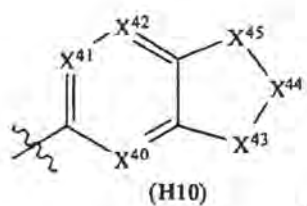
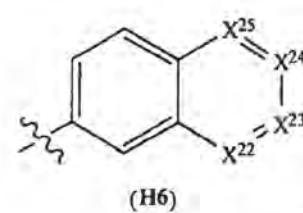
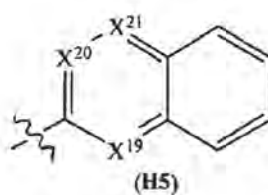
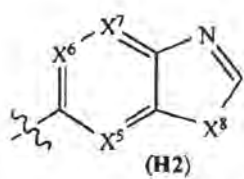
I noen av overnevnte utførelsesformer er eventuelt substituert kondensert 2-ring heterosyklil valgt fra gruppen bestående av

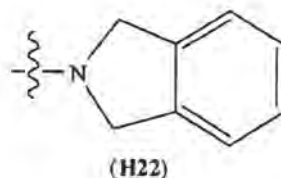
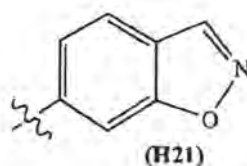
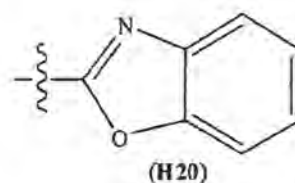
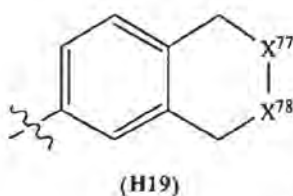
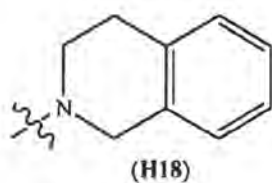




og

I noen av overnevnte utførelsesformer er eventuelt substituert kondensert 2-ring heterosyklil valgt fra gruppen bestående av:





og

I noen av overnevnte utførelsesformer er **X¹**, **X²** og **X³** C(H).

I noen av overnevnte utførelsesformer er **X⁵**, **X⁶** og **X⁷** C(H).

5 I noen av overnevnte utførelsesformer er **X¹⁰**, **X¹¹**, **X¹²** og **X¹³** C(H).

I noen av overnevnte utførelsesformer er **X¹⁵**, **X¹⁶**, **X¹⁷** og **X¹⁸** C(H).

I noen av overnevnte utførelsesformer er én av **X¹⁹**, **X²⁰** og **X²¹** N.

I noen av overnevnte utførelsesformer er én av **X²²**, **X²³**, **X²⁴** og **X²⁵** N.

10 I noen av overnevnte utførelsesformer er én av **X²⁶**, **X²⁷**, og **X²⁸** N, og én av **X²⁹**, **X³⁰**, **X³¹** og **X³²** er N.

I noen av overnevnte utførelsesformer er **X⁴⁰**, **X⁴¹** og **X⁴²** C(H).

I noen av overnevnte utførelsesformer er **X⁴⁸**, **X⁴⁹**, **X⁵⁰** og **X⁵¹** C(H).

I noen av overnevnte utførelsesformer er **X⁵²**, **X⁵³**, og **X⁵⁴** C(H).

I noen av overnevnte utførelsesformer er **X⁵⁶**, **X⁵⁷**, og **X⁵⁸** C(H).

15 I noen av overnevnte utførelsesformer er **X⁶¹**, **X⁶²**, **X⁶³** og **X⁶⁴** C(H).

I noen av overnevnte utførelsesformer er **X⁶⁶**, **X⁶⁷**, **X⁶⁸** og **X⁶⁹** C(H).

I noen av overnevnte utførelsesformer er én eller flere av **X⁷⁰**, **X⁷¹**, og **X⁷²** N, og den gjenværende (de gjenværende) er C(H).

20 I noen av overnevnte utførelsesformer er én eller flere av **X⁷³**, **X⁷⁴**, **X⁷⁵** og **X⁷⁶** og den gjenværende (de gjenværende) er C(H).

B8. Substituent R^E.

Hver **R^E** er uavhengig valgt fra gruppen bestående av halogen, nitro, hydroksy, okso, karboksy, cyano, amino, imino, azido og aldehydo, hvor amino er

eventuelt substituert med én eller to substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av alkyl, alkenyl og alkynyl.

I noen utførelsesformer er hver **R^E** uavhengig valgt fra gruppen bestående av halogen, nitro, hydroksy, okso, karboksy, amino, imino og aldehyd, hvor amino
5 er eventuelt substituert med én eller to uavhengig valgt alkyl.

I noen utførelsesformer er hver **R^E** uavhengig valgt fra gruppen bestående av halogen, nitro, hydroksy, okso, karboksy, amino, imino, aldehyd og alkylamino.

I noen utførelsesformer er hver **R^E** uavhengig valgt fra gruppen bestående av
10 klor, fluor, nitro, hydroksy, okso, karboksy, amino, imino, aldehyd og alkylamino.

I noen utførelsesformer er hver **R^E** uavhengig valgt fra gruppen bestående av halogen, nitro, hydroksy, okso, karboksy, cyano, amino, imino og azido. I noen slike utførelsesformer er hver **R^E** halogen. I andre slike utførelsesformer er hver
15 **R^E** nitro. I ytterligere andre slike utførelsesformer er hver **R^E** hydroksy. I ytterligere andre slike utførelsesformer er hver **R^E** okso. I ytterligere andre slike utførelsesformer er hver **R^E** karboksy. I ytterligere andre slike utførelsesformer er hver **R^E** cyano. I ytterligere andre slike utførelsesformer er hver **R^E** amino. I ytterligere andre slike utførelsesformer er hver **R^E** imino. I ytterligere andre
20 slike utførelsesformer er hver **R^E** azido.

I noen utførelsesformer er hver **R^E** uavhengig valgt fra gruppen bestående av halogen, nitro, hydroksy, okso, karboksy, cyano, amino og imino.

B9. Substituent **R^F.**

Hver **R^F** er uavhengig valgt fra gruppen bestående av alkyl, alkenyl og alkynyl,
25 hvor:

hvor slik substituent er eventuelt substituert med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av karboksy, hydroksy, halogen, amino, imino, nitro, azido, okso, aminosulfonyl, alkylsulfonyl, alkylloksykarbonyl, alkenylloksykarbonyl, alkynylloksykarbonyl, alkylkarbonyloksy,
30 alkenylkarbonyloksy, alkynylkarbonyloksy, alkylloksy, alkenylloksy, alkynylloksy, karbosykl, heterosykl, cyano og aminokarbonyl, hvor:

amino, imino, aminosulfonyl, aminokarbonyl, karbosykl og heterosykl er eventuelt substituert med én eller to substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av alkyl, alkenyl, alkynyl, alkylsulfonyl, alkenylsulfonyl,
35 alkynylsulfonyl, alkylsulfonylamino, hydroksy og alkylloksy,

hvor:

aminodelen av alkylsulfonylamino er eventuelt substituert med en substituent valgt fra gruppen bestående av alkyl, alkenyl og alkynyl.

I en utførelsesform er hver **R^F** uavhengig valgt fra gruppen bestående av alkyl, alkenyl og alkynyl, hvor:

hver slik substituent er eventuelt substituert med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av karboksy, hydroksy, halogen, amino, imino, nitro, azido, okso, aminosulfonyl, alkylsulfonyl, alkylloksykarbonyl, alkenylloksykarbonyl, alkynylloksykarbonyl, alkylkarbonyloksy, alkenylkarbonyloksy, alkynylkarbonyloksy, alkylloksy, alkenylloksy, alkynylloksy, karbocyklyl, heterosyklyl, cyano og aminokarbonyl, hvor:

amino, imino, aminosulfonyl og aminokarbonyl er eventuelt substituert med én eller to substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av alkyl, alkenyl, alkynyl, alkylsulfonyl, alkenylsulfonyl, alkynylsulfonyl og alkylsulfonylamino, hvor:

aminodelen av alkylsulfonylamino er eventuelt substituert med en substituent valgt fra gruppen bestående av alkyl, alkenyl og alkynyl.

I noen av de ovenfor angitte utførelsesformene er hver **R^F** uavhengig valgt fra gruppen bestående av alkyl, alkenyl og alkynyl, hvor slike substituenten ikke er substituert.

I noen utførelsesformer er hver **R^F** uavhengig valgt fra gruppen bestående av alkyl, alkenyl og alkynyl, hvor:

hver slik substituent er eventuelt substituert med én eller to substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av karboksy, hydroksy, halogen, amino, imino, nitro, okso, aminosulfonyl, alkylsulfonyl, alkylloksykarbonyl, alkylkarbonyloksy, alkylloksy, karbocyklyl, heterosyklyl, cyano og aminokarbonyl, hvor:

amino, imino, aminosulfonyl og aminokarbonyl er eventuelt substituert med én eller to substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av alkyl, alkylsulfonyl og alkylsulfonylamino,

hvor:

aminodelen av alkylsulfonylamino er eventuelt substituert med alkyl.

I noen utførelsesformer er hver **R^F** uavhengig valgt alkyl eventuelt substituert med en substituent valgt fra gruppen bestående av karboksy, hydroksy,

halogen, amino, imino, nitro, okso, aminosulfonyl, alkylsulfonyl, alkylloksykarbonyl, alkylkarbonyloksy, alkylloksy, karbosyklyl, heterosyklyl, cyano og aminokarbonyl, hvor:

5 amino, imino, aminosulfonyl og aminokarbonyl er eventuelt substituert med én eller to substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av alkyl, alkylsulfonyl og alkylsulfonylamino, hvor:

aminodelen av alkylsulfonylamino er eventuelt substituert med alkyl.

I noen utførelsesformer er hver R^F en uavhengig valgt alkyl eventuelt substituert med en substituent valgt fra gruppen bestående av karboksy, halogen, amino, imino og aminosulfonyl, hvor:

amino, imino og aminosulfonyl er eventuelt substituert med én eller to substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av alkyl, alkylsulfonyl og alkylsulfonylamino.

15 I noen utførelsesformer er hver R^F uavhengig valgt alkyl eventuelt substituert med amino, hvor amino er eventuelt substituert med alkylsulfonyl.

I noen utførelsesformer er hver R^F uavhengig valgt alkyl substituert med amino, hvor amino er substituert med alkylsulfonyl. I noen slike utførelsesformer er hver R^F metylsulfonylaminometyl.

20 I noen utførelsesformer er hver R^F uavhengig valgt fra gruppen bestående av alkyl, alkenyl og alkynyl, hvor:

hver slik substituent er eventuelt substituert med én, to eller tre substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av karboksy, hydroksy, halogen, amino, imino, nitro, azido, okso, aminosulfonyl, alkylsulfonyl, alkylloksykarbonyl, alkenylloksykarbonyl, alkynylloksykarbonyl, alkylkarbonyloksy, alkenylkarbonyloksy, alkynylkarbonyloksy, alkylloksy, alkenylloksy, alkynylloksy, karbosyklyl, heterosyklyl, cyano og aminokarbonyl.

30 I noen utførelsesformer er hver R^F uavhengig valgt alkyl substituert med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av karboksy, hydroksy, halogen, amino, imino, nitro, azido, okso, aminosulfonyl, alkylsulfonyl, alkylloksykarbonyl, alkenylloksykarbonyl, alkynylloksykarbonyl, alkylkarbonyloksy, alkenylkarbonyloksy, alkynylkarbonyloksy, alkylloksy, alkenylloksy, alkynylloksy, karbosyklyl, heterosyklyl, cyano og aminokarbonyl.

B10. Substituent R^G .

Hver R^G er uavhengig valgt fra gruppen bestående av karbosyklil og heterosyklil, hvor:

hver slik substituent er eventuelt substituert med én eller flere substituent
uavhengig valgt fra gruppen bestående av alkyl, alkenyl, alkynyl, karboksy,
5 hydroksy, halogen, amino, nitro, azido, okso, aminosulfonyl, alkyloksykarbonyl,
alkenylloksykarbonyl, alkynylloksykarbonyl, alkylkarbonyloksy,
alkenylkarbonyloksy, alkynylkarbonyloksy, alkyloksy, alkenylloksy, alkynylloksy,
karbosyklil, heterosyklil, cyano og aminokarbonyl, hvor:

amino, aminosulfonyl og aminokarbonyl er eventuelt substituert med én eller to
10 substituent uavhengig valgt fra gruppen bestående av alkyl, alkenyl, alkynyl,
alkylsulfonyl, alkenylsulfonyl og alkynylsulfonyl.

I noen av overnevnte utførelsesformer er hver R^G uavhengig valgt fra gruppen
bestående av karbosyklil og heterosyklil, hvor slike substituent ikke er
substituert.

15 I noen utførelsesformer er hver R^G uavhengig valgt fra gruppen bestående av
karbosyklil og heterosyklil, hvor:

hver slik substituent er eventuelt substituert med én eller to substituent
uavhengig valgt fra gruppen bestående av alkyl, karboksy, hydroksy, halogen,
amino, nitro, okso, aminosulfonyl, alkyloksykarbonyl, alkylkarbonyloksy,
20 alkyloksy, karbosyklil, heterosyklil, cyano og aminokarbonyl, hvor:

amino, aminosulfonyl og aminokarbonyl er eventuelt substituert med én eller to
substituent uavhengig valgt fra gruppen bestående av alkyl og alkylsulfonyl.

I noen av de overnevnte utførelsesformene er karbosyklil C₃-C₆-karbosyklil.

I noen av de overnevnte utførelsesformene er heterosyklil 5-6-leddet
25 heterosyklil.

B11. Substituent R^H .

Hver R^H er uavhengig valgt fra gruppen bestående av alkyloksy, alkenylloksy,
alkynylloksy, alkylsulfonyloksy, alkenylsulfonyloksy og alkynylsulfonyloksy,
hvor:

30 hver slik substituent er eventuelt substituert med én eller flere substituent
uavhengig valgt fra gruppen bestående av karboksy, hydroksy, halogen, amino,
nitro, azido, okso, aminosulfonyl, alkyloksykarbonyl, alkenylloksykarbonyl,
alkynylloksykarbonyl, alkylkarbonyloksy, alkenylkarbonyloksy,

alkynylkarbonyloksy, alkylloksy, alkenyloksy, alkynyloksy, karbosyklyl, heterosyklyl, cyano og aminokarbonyl, hvor:

amino, aminosulfonyl og aminokarbonyl er eventuelt substituert med én eller to substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av alkyl, alkenyl, alkynyl, alkylsulfonyl, alkenylsulfonyl, og alkynylsulfonyl.

I noen av de overnevnte utførelsesformene er hver R^H uavhengig valgt fra gruppen bestående av alkylloksy, alkenyloksy, alkynyloksy, alkenylsulfonyloksy og alkynylsulfonyloksy, hvor slike substituenten ikke er substituert.

I noen utførelsesformer er hver R^H uavhengig valgt fra gruppen bestående av alkylloksy og alkylsulfonyloksy, hvor:

hver slik substituent er eventuelt substituert med én eller to substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av karboksy, hydroksy, halogen, amino, nitro, okso, aminosulfonyl, alkylloksykarbonyl, alkylkarbonyloksy, alkylloksy, karbosyklyl, heterosyklyl, cyano og aminokarbonyl, hvor:

amino, aminosulfonyl og aminokarbonyl er eventuelt substituert med én eller to substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av alkyl og alkylsulfonyl.

I noen utførelsesformer er hver R^H uavhengig valgt fra gruppen bestående av alkylloksy og alkylsulfonyloksy, hvor:

hver slik substituent er eventuelt substituert med én eller to substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av karboksy, hydroksy, halogen, amino, nitro, okso, aminosulfonyl, alkylloksykarbonyl, alkylkarbonyloksy, alkylloksy, cyano og aminokarbonyl, hvor:

amino, aminosulfonyl og aminokarbonyl er eventuelt substituert med én eller to substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av alkyl og alkylsulfonyl.

I noen utførelsesformer er hver R^H uavhengig valgt fra gruppen bestående av alkylloksy og alkylsulfonyloksy, hvor:

hver slik substituent er eventuelt substituert med én eller to substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av karboksy, hydroksy, halogen, amino, nitro, okso, aminosulfonyl, alkylloksykarbonyl, alkylkarbonyloksy, alkylloksy, cyano og aminokarbonyl.

I noen utførelsesformer er hver R^H uavhengig valgt alkylloksy.

I noen utførelsesformer er hver R^H uavhengig valgt alkylsulfonyloksy.

B12. Substituent R^I .

Hver **R^I** er uavhengig valgt fra gruppen bestående av alkylkarbonyl, alkenylkarbonyl, alkynylkarbonyl, aminokarbonyl, alkylloksykarbonyl, karbosyklylkarbonyl og heterosyklylkarbonyl, hvor:

- 5 (a) alkylkarbonyl, alkenylkarbonyl og alkynylkarbonyl er eventuelt substituert med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av karboksy, halogen, amino, nitro, azido, okso, aminosulfonyl, alkylloksykarbonyl, alkenyloksykarbonyl, alkynyloksykarbonyl, alkylkarbonyloksy, alkenylkarbonyloksy, alkynylkarbonyloksy, alkylloksy, alkenyloksy, alkynyloksy, karbosyklyl, heterosyklyl, cyano og aminokarbonyl, og
- 10 (b) aminokarbonyl er eventuelt substituert med én eller to substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av alkyl, alkenyl, alkynyl, alkylloksyalkyl, karbosyklyl, heterosyklyl, alkylsulfonyl og alkylsulfonylamino, hvor

15 karbosyklyl og heterosyklyl er eventuelt substituert med én eller to substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av halogen, alkyl og okso.

I noen utførelsesformer er hver **R^I** uavhengig valgt fra gruppen bestående av alkylkarbonyl, alkenylkarbonyl, alkynylkarbonyl, aminokarbonyl, alkylloksykarbonyl, karbosyklylkarbonyl og heterosyklylkarbonyl, hvor slike

20 substituenten ikke er substituert.

I noen utførelsesformer er hver **R^I** uavhengig valgt fra gruppen bestående av alkylkarbonyl, aminokarbonyl, alkylloksykarbonyl, karbosyklylkarbonyl og heterosyklylkarbonyl, hvor:

25 (a) alkylkarbonyl er eventuelt substituert med en substituent valgt fra gruppen bestående av karboksy, hydroksy, halogen, amino, nitro, okso, aminosulfonyl, alkylloksykarbonyl, alkylkarbonyloksy, alkylloksy og aminokarbonyl, og

(b) aminokarbonyl er eventuelt substituert med en substituent valgt fra gruppen bestående av alkyl, alkylloksyalkyl, alkylsulfonyl og alkylsulfonylamino.

I noen utførelsesformer er hver **R^I** uavhengig valgt fra gruppen bestående av alkylkarbonyl og aminokarbonyl, hvor:

30

aminokarbonyl er eventuelt substituert med en substituent valgt fra gruppen bestående av alkyl, alkylloksyalkyl, alkylsulfonyl og alkylsulfonylamino.

I noen utførelsesformer er hver **R^I** uavhengig valgt fra gruppen bestående av alkylkarbonyl, alkenylkarbonyl, alkynylkarbonyl og aminokarbonyl, hvor:

- (a) alkylkarbonyl, alkenylkarbonyl og alkynylkarbonyl er eventuelt substituert med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av karboksy, hydroksy, halogen, amino, nitro, azido, okso, aminosulfonyl, alkylloksykarbonyl, alkenylloksykarbonyl, alkynylloksykarbonyl, alkylkarbonyloksy, alkenylkarbonyloksy, alkynylkarbonyloksy, alkylloksy, alkenylloksy, alkynylloksy, karbosyklyl, heterosyklyl, cyano og aminokarbonyl, og
- (b) aminokarbonyl er eventuelt substituert med én eller to substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av alkyl, alkenyl, alkynyl og alkylsulfonylamino.

- 10 I noen av overnevnte utførelsesformer er hver **R^I** uavhengig valgt fra gruppen bestående av alkylkarbonyl, alkenylkarbonyl, alkynylkarbonyl og aminokarbonyl, hvor slike substituenten ikke er substituert.

I noen utførelsesformer er hver **R^I** uavhengig valgt fra gruppen bestående av alkylkarbonyl og aminokarbonyl, hvor:

- 15 (a) alkylkarbonyl er eventuelt substituert med én eller to substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av karboksy, hydroksy, halogen, amino, nitro, azido, okso, aminosulfonyl, alkylloksykarbonyl, alkylkarbonyloksy, alkylloksy, karbosyklyl, heterosyklyl, cyano og aminokarbonyl, og
- (b) aminokarbonyl er eventuelt substituert med én eller to substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av alkyl og alkylsulfonylamino.
- 20

I noen utførelsesformer er hver **R^I** uavhengig valgt fra gruppen bestående av alkylkarbonyl og aminokarbonyl, hvor:

- (a) alkylkarbonyl er eventuelt substituert med én eller to substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av karboksy, hydroksy, halogen, amino, nitro, okso, aminosulfonyl, alkylloksykarbonyl, alkylkarbonyloksy, alkylloksy, cyano og aminokarbonyl, og
- 25

(b) aminokarbonyl er eventuelt substituert med én eller to substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av alkyl og alkylsulfonylamino.

- I noen utførelsesformer er hver **R^I** uavhengig valgt fra gruppen bestående av alkylkarbonyl og aminokarbonyl, hvor:
- 30

alkylkarbonyl er eventuelt substituert med én eller to substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av karboksy, hydroksy, halogen, amino, nitro, azido, okso, aminosulfonyl, alkylloksykarbonyl, alkylkarbonyloksy, alkylloksy, karbosyklyl, heterosyklyl, cyano og aminokarbonyl.

I noen utførelsesformer er hver R^I uavhengig valgt alkylkarbonyl.

I noen utførelsesformer er hver R^I uavhengig valgt aminokarbonyl.

B13. Substituent R^J .

Hver R^J er uavhengig valgt fra gruppen bestående av karbosyklylsulfonylamin,
 5 heterosyklylsulfonylamin, alkylkarbonylamino, alkenylkarbonylamino,
 alkynylkarbonylamino, alkylloksykarbonylamino, alkenylloksykarbonylamino,
 alkynylloksykarbonylamino, alkylsulfonylamino, alkenylsulfonylamino,
 alkynylsulfonylamino, aminokarbonylamino, alkylloksykarbonylaminoimino,
 alkylsulfonylaminoimino, alkenylsulfonylaminoimino og
 10 alkynylsulfonylaminoimino, hvor:

(a) aminodelen av slike substituent er eventuelt substituert med en
 substituent uavhengig valgt fra gruppen bestående av karbosyklylalkyl,
 heterosyklylalkyl, alkylkarbonyloksy, aminokarbonylalkyl, alkyl, alkenyl, alkynyl,
 alkylkarbonyl, alkenylkarbonyl, alkynylkarbonyl, alkylloksykarbonyl,
 15 alkylloksyalkylloksykarbonyl, alkylkarbonyloksyalkyl og alkylsulfonyl, hvor:

(1) karbosyklyldelen av karbosyklylalkyl og heterosyklyldelen av
 heterosyklylalkyl er eventuelt substituert med én eller flere substituent
 uavhengig valgt fra gruppen bestående av alkyl, alkenyl, alkynyl, karboksy,
 hydroksy, alkylloksy, alkenylloksy, alkynylloksy, halogen, nitro, cyano, azido,
 20 okso og amino, og

(2) aminodelen av aminokarbonylalkyl er eventuelt substituert med én eller to
 substituent uavhengig valgt fra gruppen bestående av alkyl, alkenyl og
 alkynyl.

(a) alkyl-, alkenyl- og alkynyl delen av slike substituent er eventuelt
 25 substituert med én eller flere substituent uavhengig valgt fra gruppen
 bestående av karboksy, halogen, okso, amino, alkylloksykarbonyl,
 alkylkarbonyloksy, hydroksy, alkylloksy, karbosyklyl, heterosyklyl og cyano,
 hvor:

amino er eventuelt substituert med én eller to substituent uavhengig valgt fra
 30 gruppen bestående av alkyl, alkenyl, alkynyl, alkylloksy, alkenylloksy og
 alkynylloksy, hvor:

alkyl er eventuelt substituert med én eller flere hydroksy;

(a) karbosyklyl- og heterosyklyldelene av slike substituent er eventuelt
 substituert med én eller flere substituent uavhengig valgt fra gruppen

bestående av alkyl, alkenyl, alkynyl, karboksy, hydroksy, alkyloksy, alkenyloksy, alkynyloksy, halogen, nitro, cyano, azido og amino, hvor:

amino er eventuelt substituert med én eller to substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av alkyl, alkenyl og alkynyl.

- 5 I noen utførelsesformer er hver **R^J** uavhengig valgt fra gruppen bestående av karbosyklylsulfonylamino, heterosyklylsulfonylamino, alkylkarbonylamino, alkenylkarbonylamino, alkynylkarbonylamino, alkyloksykarbonylamino, alkenyloksykarbonylamino, alkynyloksykarbonylamino, alkylsulfonylamino, alkenylsulfonylamino, alkynylsulfonylamino, aminokarbonylamino, alkylsulfonylaminoimino, alkenylsulfonylaminoimino og
- 10 alkynylsulfonylaminoimino, hvor:

(a) aminodelen av slike substituenten er eventuelt substituert med en substituent uavhengig valgt fra gruppen bestående av karbosyklylalkyl, heterosyklylalkyl, alkylkarbonyloksy, aminokarbonylalkyl, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkylkarbonyl, alkenylkarbonyl, alkynylkarbonyl, alkyloksykarbonyl, alkyloksyalkyl, alkenyloksyalkyl og alkylsulfonyl, hvor:

15

(1) karbosyklyldelen av karbosyklylalkyl og heterosyklyldelen av heterosyklylalkyl er eventuelt substituert med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av alkyl, alkenyl, alkynyl, karboksy, hydroksy, alkyloksy, alkenyloksy, alkynyloksy, halogen, nitro, cyano, azido, okso og amino, og

20

(2) aminodelen av aminokarbonylalkyl er eventuelt substituert med én eller to substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av alkyl, alkenyl og alkynyl.

- 25 (b) alkyl-, alkenyl- og alkynyldelen av slike substituenten er eventuelt substituert med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av karboksy, halogen, okso, amino, alkyloksykarbonyl, alkylkarbonyloksy, hydroksy, alkyloksy, karbosyklyl, heterosyklyl og cyano, hvor:

- 30 amino er eventuelt substituert med én eller to substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av alkyl, alkenyl, alkynyl, alkyloksy, alkenyloksy og alkynyloksy, hvor

alkyl er eventuelt substituert med én eller flere hydroksy;

- 35 (c) karbosyklyl- og heterosyklyldelene av slike substituenten er eventuelt substituert med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra gruppen

bestående av alkyl, alkenyl, alkynyl, karboksy, hydroksy, alkyloksy, alkenyloksy, alkynyloksy, halogen, nitro, cyano, azido og amino, hvor:

amino er eventuelt substituert med én eller to substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av alkyl, alkenyl og alkynyl, og

- 5 I noen av de ovenfor angitte utførelsesformene er hver **R^J** uavhengig valgt fra gruppen bestående av karbosyklylsulfonylamino, heterosyklylsulfonylamino, alkylkarbonylamino, alkenylkarbonylamino, alkynylkarbonylamino, alkylloksykarbonylamino, alkenylloksykarbonylamino, alkynylkarbonylamino, alkylsulfonylamino, alkenylsulfonylamino, alkynylsulfonylamino, aminokarbonylamino, alkylsulfonylaminoimino, alkenylsulfonylaminoimino og
- 10 alkynylsulfonylaminoimino, hvor slike substituenten ikke er substituert.

I noen utførelsesformene er hver **R^J** uavhengig valgt fra gruppen bestående av karbosyklylsulfonylamino, heterosyklylsulfonylamino, alkylkarbonylamino, alkylloksykarbonylamino, alkylsulfonylamino, aminokarbonylamino og

15 alkylsulfonylaminoimino, hvor:

(a) aminodelen av slike substituenten er eventuelt substituert med en substituent uavhengig valgt fra gruppen bestående av karbosyklylalkyl, heterosyklylalkyl, alkylkarbonyloksy, aminokarbonylalkyl, alkyl, alkylkarbonyl, alkylloksykarbonyl, alkylloksyalkylloksykarbonyl, alkylkarbonyloksyalkyl og

20 alkylsulfonyl, hvor:

(1) karbosyklyldelen av karbosyklylalkyl og heterosyklyldelen av heterosyklylalkyl er eventuelt substituert med én eller to substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av alkyl, karboksy, hydroksy, alkylloksy, halogen, nitro, cyano, okso og amino, og

- 25 (2) aminodelen av aminokarbonylalkyl er eventuelt substituert med én eller to substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av alkyl, alkenyl og alkynyl,

(b) alkylldelen av slike substituenten er eventuelt substituert med én eller to substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av karboksy, halogen, okso, amino, alkylloksykarbonyl, alkylkarbonyloksy, hydroksy, alkylloksy, karbosyklyl, heterosyklyl og cyano, hvor:

30

amino er eventuelt substituert med én eller to substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av alkyl og alkoksy, hvor:

alkyl er eventuelt substituert med én eller flere hydroksy;

(c) karbosyklyl- og heterosyklyldelene av slike substituent er eventuelt substituert med én eller to substituent uavhengig valgt fra gruppen bestående av alkyl, karboksy, hydroksy, alkyloksy, halogen, nitro, cyano og amino, hvor:

5 amino er eventuelt substituert med én eller to substituent uavhengig valgt alkyl.

I noen utførelsesformer er hver **R^J** uavhengig valgt fra gruppen bestående av karbosyklylsulfonylamino, heterosyklylsulfonylamino, alkylsulfonylamino og alkylsulfonylaminoimino, hvor:

10 (a) aminodelen av slike substituent er eventuelt substituert med en substituent uavhengig valgt fra gruppen bestående av karbosyklylalkyl, heterosyklylalkyl, alkylkarbonyloksy, aminokarbonylalkyl, alkyl, alkylkarbonyl, alkylloksykarbonyl, alkylloksyalkylloksykarbonyl, alkylkarbonyloksyalkyl og alkylsulfonyl, hvor:

15 (1) karbosyklyldelen av karbosyklylalkyl og heterosyklyldelen av heterosyklylalkyl er eventuelt substituert med én eller to substituent uavhengig valgt fra gruppen bestående av alkyl, karboksy, hydroksy, alkylloksy, halogen, nitro, cyano, okso og amino, og

(2) aminodelen av aminokarbonylalkyl er eventuelt substituert med én eller to substituent uavhengig valgt fra gruppen bestående av alkyl, alkenyl og alkynyl,

(b) alkylldelen av slike substituent er eventuelt substituert med én eller to substituent uavhengig valgt fra gruppen bestående av karboksy, halogen, okso, amino, alkylloksykarbonyl, alkylkarbonyloksy, hydroksy, alkylloksy, karbosyklyl, heterosyklyl og cyano, hvor:

25 amino er eventuelt substituert med én eller to substituent uavhengig valgt fra gruppen bestående av alkyl og alkoksy, hvor:

alkyl er eventuelt substituert med én eller flere hydroksy;

30 (c) karbosyklyl- og heterosyklyldelene av slike substituent er eventuelt substituert med én eller to substituent uavhengig valgt fra gruppen bestående av alkyl, karboksy, hydroksy, alkylloksy, halogen, nitro, cyano og amino, hvor: amino er eventuelt substituert med én eller to substituent uavhengig valgt alkyl.

I noen utførelsesformer er hver **R^J** uavhengig valgt fra gruppen bestående av karbosyklylsulfonylamino, heterosyklylsulfonylamino, alkylsulfonylamino og alkylsulfonylaminoimino, hvor:

aminodelen av slike substituent er eventuelt substituert med en substituent
 5 uavhengig valgt fra gruppen bestående av karbosyklylalkyl, heterosyklylalkyl, alkylkarbonyloksy, aminokarbonylalkyl, alkyl, alkylkarbonyl, alkylloksykarbonyl, alkylloksyalkylloksykarbonyl, alkylkarbonyloksyalkyl og alkylsulfonyl, hvor:

(1) karbosyklyldelen av karbosyklylalkyl og heterosyklyldelen av heterosyklylalkyl er eventuelt substituert med én eller to substituent
 10 uavhengig valgt fra gruppen bestående av alkyl, karboksy, hydroksy, alkylloksy, halogen, nitro, cyano, okso og amino, og

(2) aminodelen av aminokarbonylalkyl er eventuelt substituert med én eller to substituent uavhengig valgt fra gruppen bestående av alkyl, alkenyl og alkynyl.

15 I noen utførelsesformer er hver **R^J** uavhengig valgt fra gruppen bestående av karbosyklylsulfonylamino, heterosyklylsulfonylamino, alkylsulfonylamino og alkylsulfonylaminoimino, hvor:

alkyldelen av alkylsulfonylamino og alkylsulfonylaminoimino er eventuelt substituert med én eller to substituent uavhengig valgt fra gruppen bestående
 20 av karboksy, halogen, okso, amino, alkylloksykarbonyl, alkylkarbonyloksy, hydroksy, alkylloksy, karbosyklyl, heterosyklyl og cyano, hvor:

amino er eventuelt substituert med én eller to substituent uavhengig valgt fra gruppen bestående av alkyl og alkoksy, hvor:

alkyl er eventuelt substituert med én eller flere hydroksy.

25 I noen utførelsesformer er hver **R^J** uavhengig valgt fra gruppen bestående av karbosyklylsulfonylamino, heterosyklylsulfonylamino, alkylsulfonylamino og alkylsulfonylaminoimino, hvor:

karbosyklyl- og heterosyklyldelene av slike substituent er eventuelt substituert med én eller to substituent uavhengig valgt fra gruppen bestående
 30 av alkyl, karboksy, hydroksy, alkylloksy, halogen, nitro, cyano og amino.

I noen utførelsesformer er hver **R^J** uavhengig valgt fra gruppen bestående av karbosyklylsulfonylamino og heterosyklylsulfonylamino, hvor:

karbosyklyl- og heterosyklyldelene av slike substituent er eventuelt substituert med én eller to substituent uavhengig valgt fra gruppen bestående av alkyl, karboksy, hydroksy, alkyloksy, halogen, nitro, cyano og amino.

I noen utførelsesformer er hver **R^J** uavhengig valgt fra gruppen bestående av
 5 alkylsulfonylamino, alkenylsulfonylamino, alkynylsulfonylamino og
 alkylsulfonylaminoimino, hvor:

(a) aminodelen av slike substituent er eventuelt substituert med en substituent uavhengig valgt fra gruppen bestående av karbosyklylalkyl, heterosyklylalkyl, alkylkarbonyloksy, aminokarbonylalkyl, alkyl, alkylkarbonyl,
 10 alkylloksykarbonyl, alkylloksyalkylloksykarbonyl, alkylkarbonyloksyalkyl og
 alkylsulfonyl, hvor:

(1) karbosyklyldelen av karbosyklylalkyl og heterosyklyldelen av heterosyklylalkyl er eventuelt substituert med én eller to substituent uavhengig valgt fra gruppen bestående av alkyl, karboksy, hydroksy, alkylloksy,
 15 halogen, nitro, cyano, okso og amino, og

(2) aminodelen av aminokarbonylalkyl er eventuelt substituert med én eller to substituent uavhengig valgt fra gruppen bestående av alkyl, alkenyl og alkynyl,

(b) alkyl-, alkenyl- og alkynyl delen av slike substituent er eventuelt
 20 substituert med én eller to substituent uavhengig valgt fra gruppen bestående av karboksy, halogen, okso, amino, alkylloksykarbonyl, alkylkarbonyloksy, hydroksy, alkylloksy, karbosyklyl, heterosyklyl og cyano, hvor:

amino er eventuelt substituert med én eller to substituent uavhengig valgt fra gruppen bestående av alkyl og alkylloksy, hvor:

25 alkyl er eventuelt substituert med én eller flere hydroksy.

I noen utførelsesformer er hver **R^J** en uavhengig valgt alkylsulfonylamino, hvor:

(a) aminodelen av alkylsulfonylamino er eventuelt substituert med en substituent uavhengig valgt fra gruppen bestående av karbosyklylalkyl, heterosyklylalkyl, alkylkarbonyloksy, aminokarbonylalkyl, alkyl, alkylkarbonyl,
 30 alkylloksykarbonyl, alkylloksyalkylloksykarbonyl, alkylkarbonyloksyalkyl og
 alkylsulfonyl, hvor:

(1) karbosyklyldelen av karbosyklylalkyl og heterosyklyldelen av heterosyklylalkyl er eventuelt substituert med én eller to substituent uavhengig valgt fra gruppen bestående av alkyl, karboksy, hydroksy, alkylloksy,
 35 halogen, nitro, okso og amino, og

(2) aminodelen av aminokarbonylalkyl er eventuelt substituert med én eller to substituent uavhengig valgt fra gruppen bestående av alkyl, alkenyl og alkynyl.

(b) alkyliden av alkylsulfonylamino er eventuelt substituert med én eller to substituent uavhengig valgt fra gruppen bestående av karboksy, halogen, okso, amino, alkylloksykarbonyl, alkylkarbonyloksy, hydroksy, alkylloksy, karbosyklyl, heterosyklyl og cyano, hvor:

amino er eventuelt substituert med én eller to substituent uavhengig valgt fra gruppen bestående av alkyl og alkoksy, hvor:

alkyl er eventuelt substituert med én eller flere hydroksy.

I noen utførelsesformer er hver **R^J** en uavhengig valgt alkylsulfonylamino, hvor:

aminodelen av alkylsulfonylamino er eventuelt substituert med en substituent uavhengig valgt fra gruppen bestående av karbosyklylalkyl, heterosyklylalkyl, alkylkarbonyloksy, aminokarbonylalkyl, alkyl, alkylkarbonyl, alkylloksykarbonyl, alkylloksyalkylloksykarbonyl, alkylkarbonyloksyalkyl og alkylsulfonyl, hvor:

(1) karbosyklyliden av karbosyklylalkyl og heterosyklyliden av heterosyklylalkyl er eventuelt substituert med én eller to substituent uavhengig valgt fra gruppen bestående av alkyl, karboksy, hydroksy, alkylloksy, halogen, nitro, cyano, okso og amino, og

(2) aminodelen av aminokarbonylalkyl er eventuelt substituert med én eller to substituent uavhengig valgt fra gruppen bestående av alkyl, alkenyl og alkynyl.

I noen utførelsesformer er hver **R^J** uavhengig valgt alkylsulfonylamino, hvor:

aminodelen av alkylsulfonylamino er eventuelt substituert med en substituent uavhengig valgt fra gruppen bestående av karbosyklylalkyl, heterosyklylalkyl, alkylkarbonyloksy, aminokarbonylalkyl, alkyl, alkylkarbonyl, alkylloksykarbonyl, alkylloksyalkylloksykarbonyl, alkylkarbonyloksyalkyl og alkylsulfonyl.

I noen utførelsesformer er hver **R^J** uavhengig valgt alkylsulfonylamino, hvor:

alkyliden av alkylsulfonylamino er eventuelt substituert med én eller to substituent uavhengig valgt fra gruppen bestående av karboksy, halogen, okso, amino, alkylloksykarbonyl, alkylkarbonyloksy, hydroksy, alkylloksy, karbosyklyl, heterosyklyl og cyano, hvor:

amino er eventuelt substituert med én eller to substituent uavhengig valgt fra gruppen bestående av alkyl og alkylloksy, hvor:

alkyl er eventuelt substituert med én eller flere hydroksy.

I noen utførelsesformer er hver **R^J** uavhengig valgt alkylsulfonylamino, hvor:

alkyldelen av alkylsulfonylamino er eventuelt substituert med én eller to substituent uavhengig valgt fra gruppen bestående av karboksy, halogen, okso, amino, alkylloksykarbonyl, alkylkarbonyloksy, hydroksy, alkylloksy, karbosyklyl, heterosyklyl og cyano.

I noen utførelsesformer er hver **R^J** en uavhengig valgt alkylsulfonylamino. I noen slike utførelsesformer er hver **R^J** metylsulfonylamino.

I noen utførelsesformer er hver **R^J** uavhengig valgt alkylsulfonylaminoimino, hvor:

(a) aminodelen av alkylsulfonylaminoimino er eventuelt substituert med en substituent uavhengig valgt fra gruppen bestående av karbosyklylalkyl, heterosyklylalkyl, alkylkarbonyloksy, aminokarbonylalkyl, alkyl, alkylkarbonyl, alkylloksykarbonyl, alkylloksyalkylloksykarbonyl, alkylkarbonyloksyalkyl og alkylsulfonyl, hvor:

(1) karbosyklyldelen av karbosyklylalkyl og heterosyklyldelen av heterosyklylalkyl er eventuelt substituert med én eller to substituent uavhengig valgt fra gruppen bestående av alkyl, karboksy, hydroksy, alkylloksy, halogen, nitro, cyano, okso og amino, og

(2) aminodelen av aminokarbonylalkyl er eventuelt substituert med én eller to substituent uavhengig valgt fra gruppen bestående av alkyl, alkenyl og alkynyl.

(b) alkyldelen av alkylsulfonylaminoimino er eventuelt substituert med én eller to substituent uavhengig valgt fra gruppen bestående av karboksy, halogen, okso, amino, alkylloksykarbonyl, alkylkarbonyloksy, hydroksy, alkylloksy, karbosyklyl, heterosyklyl og cyano, hvor:

amino er eventuelt substituert med én eller to substituent uavhengig valgt fra gruppen bestående av alkyl og alkylloksy, hvor:

alkyl er eventuelt substituert med én eller flere hydroksy.

I noen utførelsesformer er hver **R^J** en uavhengig valgt alkylsulfonylaminoimino, hvor:

aminodelen av alkylsulfonylaminoimino er eventuelt substituert med en substituent uavhengig valgt fra gruppen bestående av karbosyklylalkyl, heterosyklylalkyl, alkylkarbonyloksy, aminokarbonylalkyl, alkyl, alkylkarbonyl,

alkyloksykarbonyl, alkyloksyalkyloksykarbonyl, alkylkarbonyloksyalkyl og alkylsulfonyl, hvor:

(1) karbosyklyldelen av karbosyklylalkyl og heterosyklyldelen av heterosyklylalkyl er eventuelt substituert med én eller to substituenters uavhengig valgt fra gruppen bestående av alkyl, karboksy, hydroksy, alkyloksy, halogen, nitro, cyano, okso og amino, og

(2) aminodelen av aminokarbonylalkyl er eventuelt substituert med én eller to substituenters uavhengig valgt fra gruppen bestående av alkyl, alkenyl og alkynyl.

I noen utførelsesformer er hver R^J uavhengig valgt alkylsulfonylaminoimino, hvor:

aminodelen av alkylsulfonylaminoimino er eventuelt substituert med en substituent uavhengig valgt fra gruppen bestående av karbosyklylalkyl, heterosyklylalkyl, alkylkarbonyloksy, aminokarbonylalkyl, alkyl, alkylkarbonyl, alkyloksykarbonyl, alkyloksyalkyloksykarbonyl, alkylkarbonyloksyalkyl og alkylsulfonyl.

I noen utførelsesformer er hver R^J en uavhengig valgt alkylsulfonylaminoimino, hvor:

alkyldelen av alkylsulfonylaminoimino er eventuelt substituert med én eller to substituenters uavhengig valgt fra gruppen bestående av karboksy, halogen, okso, amino, alkyloksykarbonyl, alkylkarbonyloksy, hydroksy, alkyloksy, karbosyklyl, heterosyklyl og cyano, hvor:

amino er eventuelt substituert med én eller to substituenters uavhengig valgt fra gruppen bestående av alkyl og alkyloksy, hvor:

alkyl eventuelt er substituert med én eller flere hydroksy.

I noen utførelsesformer er hver R^J en uavhengig valgt alkylsulfonylaminoimino, hvor:

alkyldelen av alkylsulfonylaminoimino er eventuelt substituert med én eller to substituenters uavhengig valgt fra gruppen bestående av karboksy, halogen, okso, amino, alkyloksykarbonyl, alkylkarbonyloksy, hydroksy, alkyloksy, karbosyklyl, heterosyklyl og cyano.

I noen utførelsesformer er hver R^J en uavhengig valgt alkylsulfonylaminoimino. I noen slike utførelsesformer er hver R^J metylsulfonylaminoimino.

I noen utførelsesformer er hver R^J uavhengig valgt fra gruppen bestående av alkylkarbonylamino og alkylloksykarbonylamino, hvor:

alkyldelen av slike substituent er eventuelt substituert med én eller to substituent uavhengig valgt fra gruppen bestående av karboksy, halogen, okso, amino, alkylloksykarbonyl, alkylkarbonyloksy, hydroksy, alkylloksy, karbosykl, heterosykl og cyano.

B14. substituent R^K .

Hver R^K er uavhengig valgt fra gruppen bestående av aminosulfonyl, alkylsulfonyl, alkenylsulfonyl og alkynylsulfonyl, hvor:

(a) alkylsulfonyl, alkenylsulfonyl og alkynylsulfonyl er eventuelt substituert med én eller flere substituent uavhengig valgt fra gruppen bestående av karboksy, hydroksy, halogen, amino, nitro, azido, okso, aminosulfonyl, alkylloksykarbonyl, alkenylloksykarbonyl, alkynylloksykarbonyl, alkylkarbonyloksy, alkenylkarbonyloksy, alkynylkarbonyloksy, alkylloksy, alkenylloksy, alkynylloksy, karbosykl, heterosykl, cyano og aminokarbonyl, hvor:

amino, aminosulfonyl og aminokarbonyl er eventuelt substituert med én eller to substituent uavhengig valgt fra gruppen bestående av alkyl, alkenyl og alkynyl, og

(b) aminosulfonyl er eventuelt substituert med én eller to substituent uavhengig valgt fra gruppen bestående av alkyl, alkenyl og alkynyl.

I noen av overnevnte utførelsesformer er hver R^K uavhengig valgt fra gruppen bestående av aminosulfonyl, alkylsulfonyl, alkenylsulfonyl og alkynylsulfonyl, hvor slike substituent ikke er substituert.

I noen utførelsesformer er hver R^K uavhengig valgt fra gruppen bestående av aminosulfonyl og alkylsulfonyl, hvor:

(a) alkylsulfonyl er eventuelt substituert med én eller to substituent uavhengig valgt fra gruppen bestående av karboksy, hydroksy, halogen, amino, nitro, okso, aminosulfonyl, alkylloksykarbonyl, alkylkarbonyloksy, alkylloksy, karbosykl, heterosykl, cyano og aminokarbonyl; og

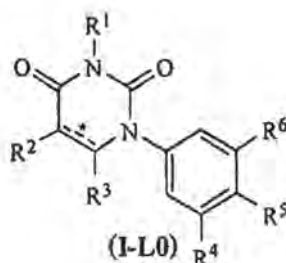
(b) aminosulfonyl er eventuelt substituert med én eller to substituent uavhengig valgt alkyl.

I noen utførelsesformer er hver R^K uavhengig valgt fra gruppen bestående av aminosulfonyl og alkylsulfonyl.

C. Utførelsesformer av forbindelser med formel I.

Forskjellige utførelsesformer av substituentene **R¹**, **R²**, **R³**, **R⁴**, **R⁵**, **L**, **R^A**, **R^B**, **R^C**, **R^D**, **R^E**, **R^F**, **R^G**, **R^H**, **R^I**, **R^J** og **R^K** er blitt beskrevet ovenfor. Disse substituentutførelsesformene kan bli kombinert for å danne forskjellige utførelsesformer av forbindelsene med formel I. Alle utførelsesformene av forbindelsene med formel I dannet ved kombinerings av substituentutførelsesformene diskutert ovenfor, er innenfor rammen av søkerens fremgangsmåteoppfinnelse, og noen illustrerende utførelsesformer av forbindelsene med formel I er angitt nedenfor.

I noen utførelsesformer korresponderer forbindelsene med formel I med strukturen til formel I-L0:



*
— — — er valgt fra gruppen bestående av enkel karbon-karbonbinding og dobbel karbon-karbonbinding;

R¹ er valgt fra gruppen bestående av hydrogen og metyl;

R² er valgt fra gruppen bestående av hydrogen og halogen;

R³ er valgt fra gruppen bestående av hydrogen og halogen;

R⁴ er valgt fra gruppen bestående av C₁-C₄-alkyl, C₃-C₆-karbonyl, og 5-6-leddet heterosykl, hvor:

(a) C₁-C₄-alkyl er eventuelt substituert med opptil tre substituent uavhengig valgt fra gruppen bestående av halogen, okso, hydrokso, alkylkso og trimetylsilyl, og

(b) C₃-C₆-karbonyl og 5-6-leddet heterosykl er eventuelt substituert med én eller to substituent uavhengig valgt fra gruppen bestående av alkyl, halogen og alkylsulfonylamino;

R⁵ er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, hydrokso, alkylkso og halogen;

R⁶ er valgt fra gruppen bestående av kondensert 2-ring heterosyklyl og kondensert 2-ring karbosyklyl, hvor hver slik substituent er substituert med én, to eller tre substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av **R^E**, **R^F**, **R^I**, **R^J** og **R^K**;

5 hver **R^E** er uavhengig valgt fra gruppen bestående av klor, fluor, nitro, hydroksy, okso, karboksy, amino, imino, aldehyd og alkylamino;

hver **R^F** er en uavhengig valgt alkyl eventuelt substituert med en substituent valgt fra gruppen bestående av karboksy, halogen, amino, imino og aminosulfonyl, hvor:

10 amino, imino og aminosulfonyl er eventuelt substituert med én eller to substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av alkyl, alkylsulfonyl og alkylsulfonylamino;

hver **R^I** er uavhengig valgt fra gruppen bestående av alkylkarbonyl og aminokarbonyl, hvor:

15 aminokarbonyl er eventuelt substituert med en substituent valgt fra gruppen bestående av alkyl, alkylalkoxyalkyl, alkylsulfonyl og alkylsulfonylamino;

hver **R^J** er uavhengig valgt fra gruppen bestående av alkylsulfonylamino, alkenylsulfonylamino, alkynylsulfonylamino og alkylsulfonylaminoimino, hvor:

(a) aminodelen av slike substituenten er uavhengig substituert med en
20 substituent uavhengig valgt fra gruppen bestående av karbosyklylalkyl, heterosyklylalkyl, alkylkarbonyloksy, aminokarbonylalkyl, alkyl, alkylkarbonyl, alkylalkoxykarbonyl, alkylalkoxyalkoxykarbonyl, alkylkarbonyloksyalkyl og alkylsulfonyl, hvor:

(1) karbosyklyldelen av karbosyklylalkyl og heterosyklyldelen av
25 heterosyklylalkyl er eventuelt substituert med én eller to substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av alkyl, karboksy, hydroksy, alkylalkoxy, halogen, nitro, cyano, okso og amino, og

(2) aminodelen av aminokarbonylalkyl er eventuelt substituert med én eller to substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av alkyl, alkenyl og
30 alkynyl,

(b) alkyl-, alkenyl- og alkynyldelen av slike substituenten er eventuelt substituert med én eller to substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av karboksy, halogen, okso, amino, alkylalkoxykarbonyl, alkylkarbonyloksy, hydroksy, alkylalkoxy, karbosyklyl, heterosyklyl og cyano, hvor:

amino er eventuelt substituert med én eller to substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av alkyl og alkylloksy, hvor:

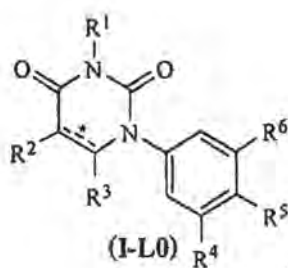
alkyl er eventuelt substituert med én eller flere hydroksy; og

hver **R^K** er uavhengig valgt fra gruppen bestående av aminosulfonyl og alkylsulfonyl, hvor

(a) alkylsulfonyl er eventuelt substituert med én eller to substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av karboksy, hydroksy, halogen, amino, nitro, okso, aminosulfonyl, alkylloksykarbonyl, alkylkarbonyloksy, alkylloksy, karbosyklyl, heterosyklyl, cyano og aminokarbonyl; og

(b) aminosulfonyl er eventuelt substituert med én eller to substituenten uavhengig valgt fra alkyl.

I noen utførelsesformer korresponderer forbindelsene med formel I med strukturen til formel I-L0:



^{*}
--- er valgt fra gruppen bestående av enkel karbon-karbonbinding og dobbel karbon-karbonbinding;

R¹ er hydrogen;

R² er valgt fra gruppen bestående av hydrogen og halogen;

R³ er hydrogen;

R⁴ er tert-butyl;

R⁵ er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, hydroksy, metoksy og halogen;

R⁶ er en kondensert 2-ring karbosyklyl valgt fra gruppen bestående av naftalenyl, dihydronaftalenyl, tetrahydronaftalenyl, heksahydronaftalenyl, oktahydronaftalenyl, dekahydronaftalenyl, indenyl, dihydroindenyl,

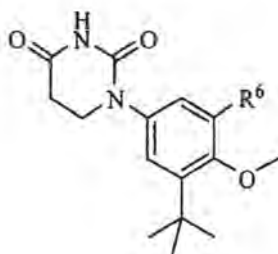
heksahydroindenyl, oktahydroindenyl, pentalenyl, oktahydropentalenyl og heksahydropentalenyl, hvor hver slik substituent er substituert med en substituent valgt fra gruppen bestående av **R^F** og **R^J**;

R^F er alkylsulfonylaminoalkyl; og

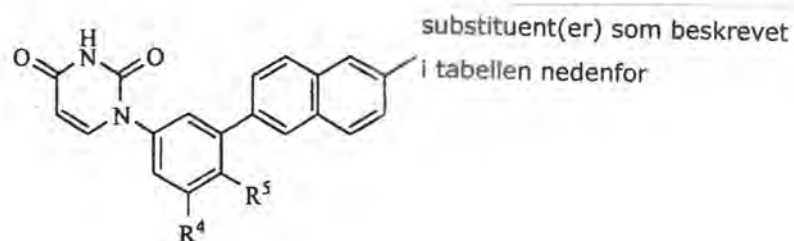
R^J er alkylsulfonylamino.

Eksempler på forbindelser med formel I (og salter derav) er vist i tabellene 1-9 nedenfor. Synteseeksemplene nedenfor tilveiebringer trinn-for-trinn fremstillingsinstruksjoner for noen av disse forbindelsene. De gjenværende forbindelsene ble fremstilt ved anvendelse av generell fremgangsmåte for fremstilling diskusjon, spesifikke synteseeksempler nedenfor og/eller diskusjonen i søknaden.

Tabell 1



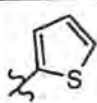
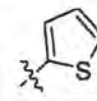
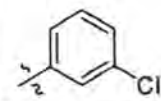
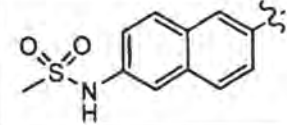
Forbindelse	R ⁶	
	ring/ringstruktur	substituent(er)
IA-L0-2.1	benzimidazol-2-yl	-5-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IA-L0-2.2	benztiazol-2-yl	-6-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IA-L0-2.3	benztiazol-2-yl	---
IA-L0-2.4	benztiazol-2-yl	-5-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IA-L0-2.5	benzoksazol-2-yl	-6-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IA-L0-2.6	benzoksazol-2-yl	-6-NO ₂
IA-L0-2.7	benzoksazol-2-yl	-5-NO ₂
IA-L0-2.8	benzoksazol-2-yl	-5-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IA-L0-2.9	naftalen-2-yl	-6-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IA-L0-2.10	benzimidazol-2-yl	-5-N[S(O) ₂ CH ₃] ₂



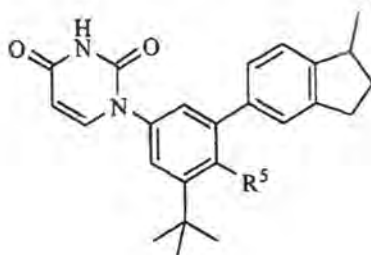
Tabell 2

Forbindelse	R ⁴	R ⁵	Substituent(er)
IB-L0-2.1	-C(CH ₃) ₃	-OCH ₃ -H	-H
IB-L0-2.2	-C(CH ₃) ₃	-OCH ₃	-OCH ₃
IB-L0-2.3	-C(CH ₃) ₃	-OCH ₃	-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.8	-C(CH ₃) ₃	-H	-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.14	-C(CH ₃) ₃	-Cl	-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.23	-C(CH ₃) ₃	-OC(H) ₂ CH ₃	-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.52	-C(CH ₃) ₂ C(H) ₂ C(H) ₃	-OCH ₃	-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.53		-OCH ₃	-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.54	-C(CH ₃) ₂ C(H) ₂ OH	-OCH ₃	-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.56	-CF ₃	-OCH ₃	-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.57	-I	-OCH ₃	-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.58		-OCH ₃	-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.59	furán-2-yl	-OCH ₃	-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.60	-C(F) ₂ CF ₃	-OCH ₃	-N(H)S(O) ₂ CH ₃

(fortsettelse)

Forbindelse	R ⁴	R ⁵	Substituent(er)
IB-L0-2.61		-OCH ₃	-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.64	furan-3-yl	-OCH ₃	-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.66	-C(CH ₃) ₂ C(H) ₂ OCH ₃	-OCH ₃	-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.68	-S(O) ₂ CH ₃	-OCH ₃	-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.69	-Br	-OCH ₃	-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.70	-C(CH ₃) ₂ C(O)OCH ₃	-OCH ₃	-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.71	fenyl	-OCH ₃	-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.72	-C(O)OCH ₃	-OCH ₃	-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.73		-OCH ₃	-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.74		-OCH ₃	-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.75	-N(H)S(O) ₂ CH ₃	-OCH ₃	-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.76		-OCH ₃	-N(R)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.77	-C(CH ₃) ₂ C(O)OH	-OCH ₃	-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.78	-C≡CSi(CH ₃) ₃	-OCH ₃	-N(H)S(O) ₂ CH ₃

substituent(er) som beskrevet
i tabellen nedenfor



Tabell 3

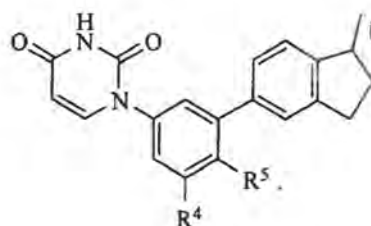
Forbindelse	R ⁵	Substituent(er)
IB-L0-2.4	-OCH ₃	=NN(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.7	-H	=NN(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.9	-OCH ₃	(S) -C(H) ₂ N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.10	-OCH ₃	(R) -F and -C(H) ₂ N(H)S(O) ₂ CH ₃

(fortsettelse)

Forbindelse	R ⁵	substituent(er)
IB-L0-2.12	-OCH ₃	-F og -C(H) ₂ N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.15	-OCH ₃	(R) -C(H) ₂ N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.17	-OCH ₃	-C(H) ₂ N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.20	-OCH ₃	(S) -F og -C(H) ₂ N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.22	-OCH ₃	(S) -C(CH ₃) ₂ N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.24	-OCH ₃	=NN(H)C(O)OCH ₃
IB-L0-2.25	-OCH ₃	-CH ₃ og -C(H) ₂ N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.29	-OCH ₃	-C(CH ₃) ₂ N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.31	-OCH ₃	-N(H)N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.34	-OCH ₃	-C(O)N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.36	-OCH ₃	-OH
IB-L0-2.37	-OCH ₃	(R) -C(CH ₃) ₂ N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.44	-OCH ₃	-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.50	-OCH ₃	=O

substituent(er) som beskrevet

i tabellen nedenfor

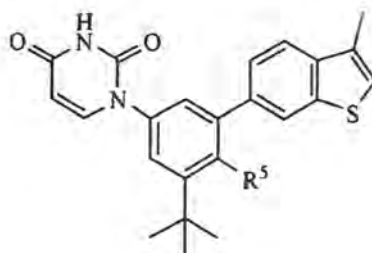


Tabell 4

Forbindelse	R ⁴	R ⁵	Substituent(er)
IB-L0-2.51		-OCH ₃	=NN(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.55	furan-2-yl	-OCH ₃	=NN(H)S(O) ₂ CH ₃

substituent(er) som beskrevet

i tabellen nedenfor

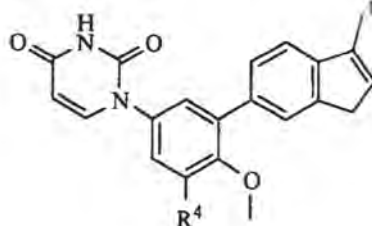


Tabell 5

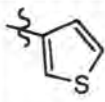
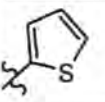
Forbindelse	R ⁵	substituent(er)
IB-L0-2.11	-OCH ₃	C(H) ₂ N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.21	-OCH ₃	-C(H) ₂ N(CH ₃)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.35	-Cl	-C(H) ₂ N(H)S(O) ₂ CH ₃

substituent(er) som beskrevet

i tabellen nedenfor

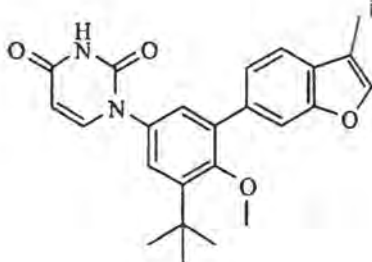


Tabell 6

Forbindelse	R ⁴	Substituent(er)
IB-L0-2.13	-C(CH ₃) ₃	-C(H) ₂ N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.16	-C(CH ₃) ₃	-C(H) ₂ N(CH ₃)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.41	-C(CH ₃) ₃	-C(CH ₃) ₂ N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.62		-C(H) ₂ N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.63		-C(H) ₂ N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.65	furan-2-yl	-C(H) ₂ N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.67	furan-3-yl	-C(H) ₂ N(H)S(O) ₂ CH ₃

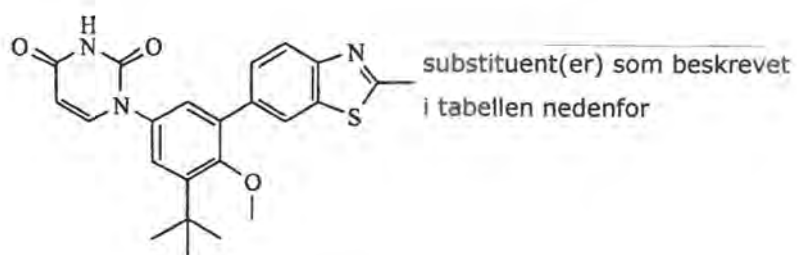
substituent(er) som beskrevet

i tabellen nedenfor



Tabell 7

Forbindelse	Substituent(er)
IB-L0-2.18	$-\text{C}(\text{H})_2\text{N}(\text{H})\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$
IB-L0-2.42	$-\text{CH}_3$



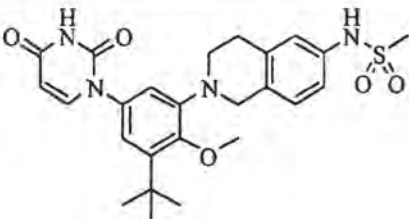
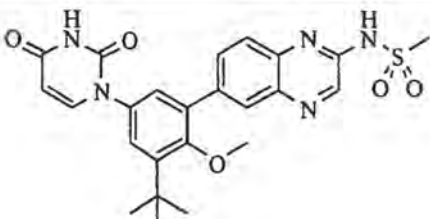
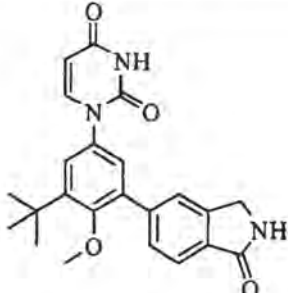
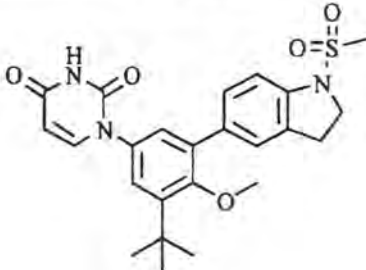
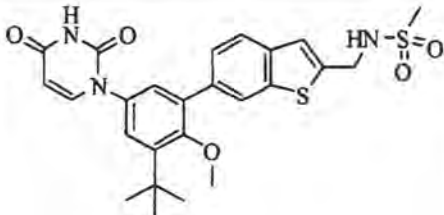
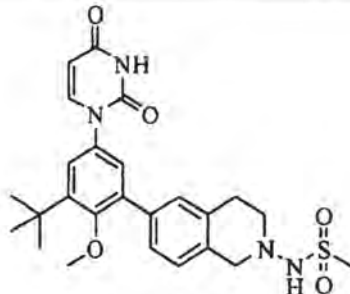
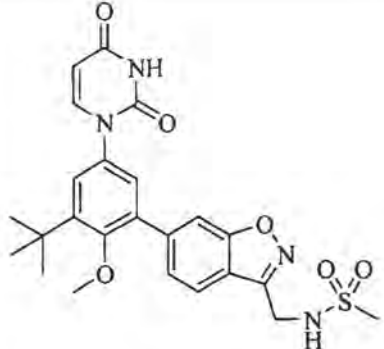
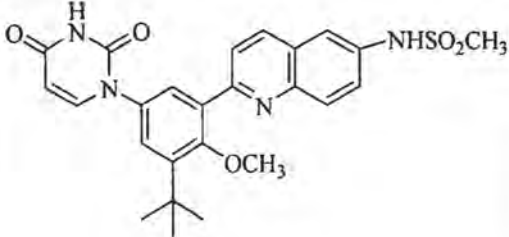
Tabell 8

Forbindelse	Substituent(er)
IB-L0-2.27	$-\text{NH}_2$
IB-L0-2.28	$-\text{N}(\text{H})\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$
IB-L0-2.33	$-\text{H}$
IB-L0-2.38	$-\text{Cl}$
IB-L0-2.39	$-\text{NH}_2$
IB-L0-2.46	$-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{H})_2\text{C}(\text{H})_2\text{CH}_3$
IB-L0-2.47	
IB-L0-2.49	$-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$

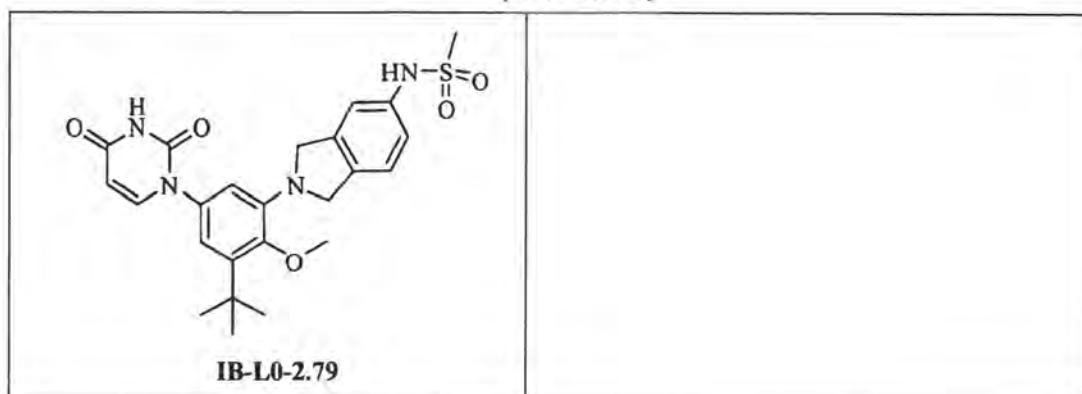
Tabell 9

IB-L0-2.5	IB-L0-2.6
-------------------------	-------------------------

(fortsettelse)

 IB-L0-2.19	 IB-L0-2.26
 IB-L0-2.30	 IB-L0-2.32
 IB-L0-2.40	 IB-L0-2.43
 IB-L0-2.45	 IB-L0-2.48

(fortsettelse)

**D. Isomerer.**

Foreliggende oppfinnelse er også delvis rettet mot en fremgangsmåte for fremstilling av alle isomerer av forbindelsene med formel I (og deres salter)

5 (dvs. strukturelle og stereoisomerer). Strukturelle isomerer inkluderer kjede og posisjonisomerer. Stereoisomerer inkluderer E/Z-isomerer (dvs. isomerer med hensyn til én eller flere dobbeltbindinger), enantiomerer (dvs. stereoisomerer som har motsatte konfigurasjoner ved alle stereogene sentre), og diastereoisomerer (dvs. stereoisomerer som har samme konfigurasjon ved ett

10 eller flere stereogene sentre, men som er forskjellige ved andre stereogene sentre).

E. Salter.

Foreliggende oppfinnelse er også rettet, delvis, mot en fremgangsmåte for fremstilling av alle salter av forbindelsene med formel I. Et salt av en

15 forbindelse kan være fordelaktig grunnet én eller flere av saltenes egenskaper, så som, f.eks. forøket farmasøytisk stabilitet med forskjellige temperaturer og fuktigheter, eller en ønsket oppløselighet i vann eller andre oppløsningsmidler. Når det er ment at et salt skal bli administrert til en pasient (i motsetning til f.eks. bli brukt i en *in vitro* sammenheng), er saltet fortrinnsvis farmasøytisk

20 akseptabelt og/eller fysiologisk kompatibelt. Betegnelsen "farmasøytisk akseptabel" blir anvendt adjektivisk i denne patentsøknaden, og skal bety at det modifiserte substantivet er hensiktsmessig for anvendelse som et farmasøytisk produkt eller som en del av et farmasøytisk produkt. Farmasøytisk akseptable salter inkluderer salter som vanligvis blir anvendt for å danne alkalimetallsalter og å danne addisjonssalter av frie syrer eller frie baser. Generelt kan disse

25 saltene typisk bli fremstilt ved konvensjonelle metoder ved omsetning, f.eks., av hensiktsmessig syre eller base med en forbindelse ifølge oppfinnelsen.

Farmasøytisk akseptable syreadisjonssalter av forbindelsene med formel I kan bli fremstilt fra en uorganisk eller organisk syre. Eksempler av ofte egnede uorganiske syrer inkluderer saltsyre, hydrobromsyre, hydrojodsyre, salpetersyre, karbonsyre, svovelsyre og fosforsyre. Egnede organiske syrer inkluderer generelt f.eks. alifatiske, sykloalifatiske, aromatiske, aralifatiske, heterosykliske, karbosykliske og sulfoniske klasser av organiske syrer. Spesifikke eksempler av ofte egnede organiske syrer inkluderer acetat, trifluoracetat, format, propionat, suksinat, glykolat, glukonat, diglukonat, laktat, malat, vinsyre, sitrat, askorbat, glukuronat, maleat, fumarat, pyruvat, aspartat, glutamat, benzoat, antranilsyre, mesylat, stearat, salisylat, p-hydroksybenzoat, fenylacetat, mandelat, embonat (pamoat), etansulfonat, benzensulfonat, pantotenat, 2-hydroksyetansulfonat, sulfanilat, sykloheksylaminosulfonat, algensyre, beta-hydroksysmørsyre, galaktat, galaturonat, adipat, alginat, bisulfat, butyrat, kaporat, kaptorsulfonat, syklopentanpropionat, dodecylsulfat, glykoheptanoat, glykoheptanoat, glyserofosfat, heptanoat, heksanoat, nikotinat, oksalat, palmoat, pektinat, 2-naftalsulfonat, 3-fenylpropionat, pikrat, pivalat, tiocyanat, tosylat og undekanoat.

Farmasøytisk akseptable baseaddisjonssaltene av forbindelsene med formel I inkluderer f.eks. metalliske salter og organiske salter. Foretrukne metalliske salter inkluderer alkalimetall (gruppe Ia) salter, jordalkalimetall (gruppe IIa) salter, og andre fysiologisk akseptable metallsalter. Slike salter kan bli dannet fra aluminium, kalsium, litium, magnesium, kalium, natrium og sink. Foretrukne organiske salter kan bli dannet fra aminer, så som trometamin, dietylamin, N,N'-dibenzyletylendiamin, klorprokain, cholin, dietanolamin, etylendiamin, meglumin (N-metylglukamin), og prokain. Basiske nitrogeninnholdende grupper kan bli kvatemisert med midler så som lavere alkyl (C₁-C₆) halider (f.eks. metyl-, etyl-, propyl- og butylklorider, bromider og iodider), dialkylsulfater (f.eks. dimetyl-, dietyl-, dibutyl- og diamylsulfater), langkjedehalider (f.eks. desyl, lauryl, myristyl og stearylklorider, bromider og iodider), arylalkylhalider (f.eks. benzyl- og fenetyl bromider), og andre.

I noen utførelsesformer er saltet natriumsaltet av N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydro-pyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksyfenyl)naftalen-2-yl)metansulfonamid.

I noen utførelsesformer er saltet mononatriumsaltet av N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1-(2H)-yl)-2-metoksyfenyl)naftalen-2-yl)metansulfonamid.

I noen utførelsesformer er saltet natriumsaltet av N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydro-pyrimidin-1-(2H)-yl)-2-metoksyfenyl)naftalen-2-yl)metansulfonamid.

5 I noen utførelsesformer er saltet kaliumsaltet av N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydro-pyrimidin-1-(2H)-yl)-2-metoksyfenyl)naftalen-2-yl)metansulfonamid.

I noen utførelsesformer er saltet monokaliumsaltet av N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydro-pyrimidin-1-(2H)-yl)-2-metoksyfenyl)naftalen-2-yl)metansulfonamid.

10 I noen utførelsesformer er saltet cholinsaltet av N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydro-pyrimidin-1-(2H)-yl)-2-metoksyfenyl)naftalen-2-yl)metansulfonamid.

I noen utførelsesformer er saltet monocholinsaltet av N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydro-pyrimidin-1-(2H)-yl)-2-metoksyfenyl)naftalen-2-yl)metansulfonamid.

F. Renhet.

Forbindelsene med formel I (og salter derav) med et hvilket som helst nivå av renhet (inkludert ren og vesentlig ren) er innenfor rammen av foreliggende oppfinnelse. Betegnelsen "vesentlig ren" når det refereres til en

20 forbindelse/salt/isomer, betyr at prepareringen/sammensetningen inneholdende forbindelsen/saltet/isomeren inneholder mer enn omtrent 85 vekt% av forbindelsen/saltet/isomeren, fortrinnsvis mer enn omtrent 90 vekt% av forbindelsen/saltet/isomeren, fortrinnsvis mer enn omtrent 95 vekt% av forbindelsen/saltet/isomeren, fortrinnsvis mer enn omtrent 97 vekt% av

25 forbindelsen/saltet/isomeren, og fortrinnsvis mer enn omtrent 99 vekt% av forbindelsen/saltet/isomeren.

G. Krystallinske former av noen spesifikke forbindelser og salter ifølge oppfinnelsen.

G1. Krystallinske former av N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-diokso, 3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksyfenyl)naftalen-2-yl)metansulfonamid

30 (forbindelse IB-L0-2.3).

Foreliggende oppfinnelse vedrører også delvis krystallinske former av N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksyfenyl)naftalen-2-yl)metansulfonamid (forbindelse IB-L0-2.3), dvs.

35 solvat, hydrat og oppløsningsmiddelfrie krystallinske former diskutert nedenfor.

G1A. IB-L0-2.3 Solvater.

Foreliggende oppfinnelse vedrører også delvis et etanolsolvat av forbindelsen IB-L0-2.3.

I noen utførelsesformer har etanolsolvatet et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som omfatter én eller flere topper valgt fra gruppen bestående av $8,3 \pm 0,2$, $9,7 \pm 0,2$, $10,6 \pm 0,2$, $13,6 \pm 0,2$, $17,2 \pm 0,2$, $19,2 \pm 0,2$, $22,7 \pm 0,2$, $26,9 \pm 0,2$ og $29,4 \pm 0,2$ grader to teta (2θ) I noen slike utførelsesformer har etanolsolvatet et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som omfatter tre eller flere topper valgt fra gruppen bestående av $8,3 \pm 0,2$, $9,7 \pm 0,2$, $10,6 \pm 0,2$, $13,6 \pm 0,2$, $17,2 \pm 0,2$, $19,2 \pm 0,2$, $22,7 \pm 0,2$, $26,9 \pm 0,2$ og $29,4 \pm 0,2$ grader 2θ . I andre slike utførelsesformer har etanolsolvatet et røntgenpulverdiffraksjonsmønster omfattende fem eller flere topper valgt fra gruppen bestående av $8,3 \pm 0,2$, $9,7 \pm 0,2$, $10,6 \pm 0,2$, $13,6 \pm 0,2$, $17,2 \pm 0,2$, $19,2 \pm 0,2$, $22,7 \pm 0,2$, $26,9 \pm 0,2$ og $29,4 \pm 0,2$ grader 2θ .

I noen utførelsesformer har etanolsolvatet et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som omfatter én eller flere topper valgt fra gruppen bestående av $8,3 \pm 0,2$, $9,7 \pm 0,2$, $10,0 \pm 0,2$, $10,6 \pm 0,2$, $13,6 \pm 0,2$, $17,2 \pm 0,2$, $17,5 \pm 0,2$, $19,2 \pm 0,2$, $19,4 \pm 0,2$, $22,7 \pm 0,2$, $26,9 \pm 0,2$ og $29,4 \pm 0,2$ grader 2θ . I noen slike utførelsesformer har etanolsolvat et røntgenpulverdiffraksjonsmønster omfattende tre eller flere topper valgt fra gruppen bestående av $8,3 \pm 0,2$, $9,7 \pm 0,2$, $10,0 \pm 0,2$, $10,6 \pm 0,2$, $13,6 \pm 0,2$, $17,2 \pm 0,2$, $17,5 \pm 0,2$, $19,2 \pm 0,2$, $19,4 \pm 0,2$, $22,7 \pm 0,2$, $26,9 \pm 0,2$ og $29,4 \pm 0,2$ grader 2θ . I andre utførelsesformer har etanolsolvatet et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som omfatter fem eller flere topper valgt fra gruppen bestående av $8,3 \pm 0,2$, $9,7 \pm 0,2$, $10,0 \pm 0,2$, $10,6 \pm 0,2$, $13,6 \pm 0,2$, $17,2 \pm 0,2$, $17,5 \pm 0,2$, $19,2 \pm 0,2$, $19,4 \pm 0,2$, $22,7 \pm 0,2$, $26,9 \pm 0,2$ og $29,4 \pm 0,2$ grader 2θ .

I noen utførelsesformer har etanolsolvatet et røntgenpulverdiffraksjonsmønster vesentlig som vist i fig. 1. 2θ verdier for toppene i fig. 1 (og deres intensiteter) er som følger: 8,25 (54), 9,67 (74), 9,92 (63), 10,59 (21), 13,64 (49), 17,25 (40), 17,51 (20), 19,19 (66), 19,43 (100), 22,75 (19), 26,92 (25) og 29,39 (18).

Foreliggende oppfinnelse vedrører også, delvis, et acetonitrilsolvat av forbindelsen IB-L0-2.3.

I noen utførelsesformer har acetonitrilsolvatet et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som omfatter én eller flere topper valgt fra gruppen bestående av $5,3 \pm 0,2$, $8,3 \pm 0,2$, $9,7 \pm 0,2$, $10,5 \pm 0,2$, $13,8 \pm 0,2$,

17,2±0,2, 19,1±0,2 og 19,5±0,2 grader 2θ. I noen slike utførelsesformer har acetonitrilsolvatet et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som omfatter tre eller flere toppe valgt fra gruppen bestående av 5,3±0,2, 8,3±0,2, 9,7±0,2, 10,5±0,2, 13,8±0,2, 17,2±0,2, 19,1±0,2 og 19,5±0,2 grader 2θ. I andre slike utførelsesformer har acetonitrilsolvatet et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som omfatter fem eller flere toppe valgt fra gruppen bestående av 5,3±0,2, 8,3±0,2, 9,7±0,2, 10,5±0,2, 13,8±0,2, 17,2±0,2, 19,1±0,2 og 19,5±0,2 grader 2θ.

I noen utførelsesformer har acetonitrilsolvatet et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som omfatter én eller flere toppe valgt fra gruppen bestående av 5,3±0,2, 8,3±0,2, 9,7±0,2, 10,5±0,2, 13,8±0,2, 17,2±0,2, 17,7±0,2, 19,1±0,2, 19,5±0,2, 22,0±0,2, 22,8±0,2 og 27,2±0,2 grader 2θ. I noen slike utførelsesformer har acetonitrilsolvatet et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som omfatter tre eller flere toppe valgt fra gruppen bestående av 5,3±0,2, 8,3±0,2, 9,7±0,2, 10,5±0,2, 13,8±0,2, 17,2±0,2, 17,7±0,2, 19,1±0,2, 19,5±0,2, 22,0±0,2, 22,8±0,2 og 27,2±0,2 grader 2θ. I andre slike utførelsesformer har acetonitrilsolvatet et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som omfatter fem eller flere toppe valgt fra gruppen bestående av 5,3±0,2, 8,3±0,2, 9,7±0,2, 10,5±0,2, 13,8±0,2, 17,2±0,2, 17,7±0,2, 19,1±0,2, 19,5±0,2, 22,0±0,2, 22,8±0,2 og 27,2±0,2 grader 2θ.

I noen utførelsesformer har acetonitrilsolvatet et røntgenpulverdiffraksjonsmønster vesentlig som vist i fig. 3. 2θ verdiene for toppene i fig. 3 (og deres intensiteter) er som følger: 5,27 (14), 8,29 (33), 9,72 (100), 10,53 (20), 13,77 (67), 17,25 (38), 17,69 (17), 19,05 (63), 19,47 (58), 22,05 (19), 22,75 (16) og 27,17 (21).

Foreliggende oppfinnelse vedrører også, delvis, til et etylacetatsolvat av forbindelsen IB-L0-2.3.

I noen utførelsesformer har etylacetatsolvatet et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som omfatter én eller flere toppe valgt fra gruppen bestående av 7,9±0,2, 9,3±0,2, 10,6±0,2, 18,7±0,2, 38,5±0,2 og 44,7±0,2 grader 2θ. I noen slike utførelsesformer har etylacetatsolvatet et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som omfatter tre eller flere toppe valgt fra gruppen bestående av 7,9±0,2, 9,3±0,2, 9,7±0,2, 10,6±0,2, 18,7±0,2, 38,5±0,2 og 44,7±0,2 grader 2θ. I andre slike utførelsesformer har etylacetatsolvatet et røntgenpulverdiffraksjonsmønster omfattende fem eller

flere topper valgt fra gruppen bestående av $7,9\pm0,2$, $9,3\pm0,2$, $9,7\pm0,2$, $10,6\pm0,2$, $18,7\pm0,2$, $38,5\pm0,2$ og $44,7\pm0,2$ grader 2θ .

I noen utførelsesformer har etylacetatsolvatet et

røntgenpulverdiffraksjonsmønster som omfatter én eller flere topper valgt fra
 5 gruppen bestående av $7,9\pm0,2$, $9,3\pm0,2$, $9,7\pm0,2$, $10,6\pm0,2$, $13,7\pm0,2$,
 $17,4\pm0,2$, $18,7\pm0,2$, $21,7\pm0,2$, $22,0\pm0,2$, $28,2\pm0,2$, $38,5\pm0,2$ og $44,7\pm0,2$
 grader 2θ . I noen slike utførelsesformer har etylacetatsolvatet et
 røntgenpulverdiffraksjonsmønster som omfatter tre eller flere topper valgt fra
 gruppen bestående av $7,9\pm0,2$, $9,3\pm0,2$, $9,7\pm0,2$, $10,6\pm0,2$, $13,7\pm0,2$,
 10 $17,4\pm0,2$, $18,7\pm0,2$, $21,7\pm0,2$, $22,0\pm0,2$, $28,2\pm0,2$, $38,5\pm0,2$ og $44,7\pm0,2$
 grader 2θ . I andre slike utførelsesformer har etylacetatsolvatet et
 røntgenpulverdiffraksjonsmønster som omfatter fem eller flere topper valgt fra
 gruppen bestående av $7,9\pm0,2$, $9,3\pm0,2$, $9,7\pm0,2$, $10,6\pm0,2$, $13,7\pm0,2$,
 $17,4\pm0,2$, $18,7\pm0,2$, $21,7\pm0,2$, $22,0\pm0,2$, $28,2\pm0,2$, $38,5\pm0,2$ og $44,7\pm0,2$
 15 grader 2θ .

I noen utførelsesformer har etylacetat et røntgenpulverdiffraksjonsmønster
 vesentlig som vist i fig. 4. 2θ verdiene for toppene i fig. 4 (og deres
 intensiteter) er som følger: 7,94 (24), 9,33 (26), 9,72 (13), 10,58 (23), 13,71
 (19), 17,40 (28), 18,72 (44), 21,69 (8), 22,04 (10), 28,23 (8), 38,45 (100) og
 20 44,66 (95).

Foreliggende oppfinnelse vedrører også, delvis, et 2-propanolsolvat av
 forbindelsen IB-L0-2.3.

I noen utførelsesformer har 2-propanolsolvatet et

røntgenpulverdiffraksjonsmønster som omfatter én eller flere topper valgt fra
 25 gruppen bestående av $8,2\pm0,2$, $9,3\pm0,2$, $10,1\pm0,2$, $16,3\pm0,2$, $18,1\pm0,2$,
 $18,6\pm0,2$, $19,4\pm0,2$, $21,6\pm0,2$ og $22,5\pm0,2$ grader 2θ . I noen slike
 utførelsesformer har 2-propanolsolvatet et røntgenpulverdiffraksjonsmønster
 som omfatter tre eller flere topper valgt fra gruppen bestående av $8,2\pm0,2$,
 $9,3\pm0,2$, $10,1\pm0,2$, $16,3\pm0,2$, $18,1\pm0,2$, $18,6\pm0,2$, $19,4\pm0,2$, $21,6\pm0,2$ og
 30 $22,5\pm0,2$ grader 2θ . I andre slike utførelsesformer har 2-propanolsolvatet et
 røntgenpulverdiffraksjonsmønster som omfatter fem eller flere topper valgt fra
 gruppen bestående av $8,2\pm0,2$, $9,3\pm0,2$, $10,1\pm0,2$, $16,3\pm0,2$, $18,1\pm0,2$,
 $18,6\pm0,2$, $19,4\pm0,2$, $21,6\pm0,2$ og $22,5\pm0,2$ grader 2θ .

I noen utførelsesformer har 2-propanolsolvatet et

røntgenpulverdiffraksjonsmønster som omfatter én eller flere topper valgt fra
 35 gruppen bestående av $8,2\pm0,2$, $9,3\pm0,2$, $10,1\pm0,2$, $16,3\pm0,2$, $18,1\pm0,2$,

18,6±0,2, 19,4±0,2, 21,6±0,2, 22,5±0,2, 23,8±0,2, 26,0±0,2 og 28,0±0,2 grader 2θ. I noen slike utførelsesformer har 2-propanolsolvatet et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som omfatter tre eller flere topper valgt fra gruppen bestående av 8,2±0,2, 9,3±0,2, 10,1±0,2, 16,3±0,2, 18,1±0,2, 18,6±0,2, 19,4±0,2, 21,6±0,2, 22,5±0,2, 23,8±0,2, 26,0±0,2 og 28,0±0,2 grader 2θ. I andre slike utførelsesformer har 2-propanolsolvatet et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som omfatter fem eller flere topper valgt fra gruppen bestående av 8,2±0,2, 9,3±0,2, 10,1±0,2, 16,3±0,2, 18,1±0,2, 18,6±0,2, 19,4±0,2, 21,6±0,2, 22,5±0,2, 23,8±0,2, 26,0±0,2 og 28,0±0,2 grader 2θ.

I noen utførelsesformer har 2-propanolsolvatet et røntgenpulverdiffraksjonsmønster vesentlig som vist i fig. 5. 2θ verdier for toppene i fig. 5 (og deres intensiteter) er som følger: 8,18 (32), 9,26 (100), 10,12 (81), 16,28 (93), 18,11 (30), 18,59 (63), 19,40 (67), 21,57 (60), 22,51 (31), 23,82 (29), 25,94 (24) og 28,05 (29).

Foreliggende oppfinnelse vedrører også, delvis, et metanolsolvat av forbindelsen IB-L0-2.3.

I noen utførelsesformer har metanolsolvatet et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som omfatter én eller flere topper valgt fra gruppen bestående av 8,4±0,2, 9,7±0,2, 10,1±0,2, 13,8±0,2, 17,4±0,2, 19,3±0,2 og 19,6±0,2 grader 2θ. I noen slike utførelsesformer har metanolsolvatet et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som omfatter tre eller flere topper valgt fra gruppen bestående av 8,4±0,2, 9,7±0,2, 10,1±0,2, 13,8±0,2, 17,4±0,2, 19,3±0,2 og 19,6±0,2 grader 2θ. I andre slike utførelsesformer har metanolsolvatet et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som omfatter fem eller flere topper valgt fra gruppen bestående av 8,4±0,2, 9,7±0,2, 10,1±0,2, 13,8±0,2, 17,4±0,2, 19,3±0,2 og 19,6±0,2 grader 2θ.

I noen utførelsesformer har metanolsolvatet et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som omfatter én eller flere topper valgt fra gruppen bestående av 8,4±0,2, 9,7±0,2, 10,1±0,2, 13,5±0,2, 13,8±0,2, 17,4±0,2, 19,3±0,2, 19,6±0,2 og 27,1±0,2 grader 2θ. I noen slike utførelsesformer har metanolsolvatet et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som omfatter tre eller flere topper valgt fra gruppen bestående av 8,4±0,2, 9,7±0,2, 10,1±0,2, 13,5±0,2, 13,8±0,2, 17,4±0,2, 19,3±0,2, 19,6±0,2 og 27,1±0,2 grader 2θ. I andre slike utførelsesformer har metanolsolvatet et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som omfatter fem eller flere topper valgt fra

gruppen bestående av $8,4 \pm 0,2$, $9,7 \pm 0,2$, $10,1 \pm 0,2$, $13,5 \pm 0,2$, $13,8 \pm 0,2$, $17,4 \pm 0,2$, $19,3 \pm 0,2$, $19,6 \pm 0,2$ og $27,1 \pm 0,2$ grader 2θ .

I noen utførelsesformer har metanolsolvatet et røntgenpulverdiffraksjonsmønster vesentlig som vist i fig. 6. 2θ verdiene for toppene i fig. 6 (og deres intensiteter) er som følger: 8,36 (48), 9,74 (65), 10,05 (74), 13,55 (24), 13,79 (69), 17,40 (32), 19,30 (80), 19,58 (100) og 27,08 (24).

Foreliggende oppfinnelse vedrører også, delvis, et 1-propanolsolvat av forbindelsen IB-L0-2.3.

I noen utførelsesformer har 1-propanolsolvatet røntgenpulverdiffraksjonsmønster som omfatter én eller flere topper valgt fra gruppen bestående av $8,2 \pm 0,2$, $9,3 \pm 0,2$, $10,1 \pm 0,2$, $15,7 \pm 0,2$, $16,2 \pm 0,2$, $18,4 \pm 0,2$, $19,3 \pm 0,2$, $21,6 \pm 0,2$ og $22,8 \pm 0,2$ grader 2θ . I noen slike utførelsesformer har 1-propanolsolvatet et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som omfatter tre eller flere topper valgt fra gruppen bestående av $8,2 \pm 0,2$, $9,3 \pm 0,2$, $10,1 \pm 0,2$, $15,7 \pm 0,2$, $16,2 \pm 0,2$, $18,4 \pm 0,2$, $19,3 \pm 0,2$, $21,6 \pm 0,2$ og $22,8 \pm 0,2$ grader 2θ . I andre slike utførelsesformer har 1-propanolsolvatet et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som omfatter fem eller flere topper valgt fra gruppen bestående av $8,2 \pm 0,2$, $9,3 \pm 0,2$, $10,1 \pm 0,2$, $15,7 \pm 0,2$, $16,2 \pm 0,2$, $18,4 \pm 0,2$, $19,3 \pm 0,2$, $21,6 \pm 0,2$ og $22,8 \pm 0,2$ grader 2θ .

I noen utførelsesformer har 1-propanolsolvatet et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som omfatter én eller flere topper valgt fra gruppen bestående av $8,2 \pm 0,2$, $9,3 \pm 0,2$, $10,1 \pm 0,2$, $10,5 \pm 0,2$, $15,7 \pm 0,2$, $16,2 \pm 0,2$, $18,4 \pm 0,2$, $18,6 \pm 0,2$, $19,3 \pm 0,2$, $21,0 \pm 0,2$, $21,6 \pm 0,2$ og $22,8 \pm 0,2$ grader 2θ . I noen slike utførelsesformer har 1-propanolsolvatet et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som omfatter tre eller flere topper valgt fra gruppen bestående av $8,2 \pm 0,2$, $9,3 \pm 0,2$, $10,1 \pm 0,2$, $10,5 \pm 0,2$, $15,7 \pm 0,2$, $16,2 \pm 0,2$, $18,4 \pm 0,2$, $18,6 \pm 0,2$, $19,3 \pm 0,2$, $21,0 \pm 0,2$, $21,6 \pm 0,2$ og $22,8 \pm 0,2$ grader 2θ . I andre slike utførelsesformer har 1-propanolsolvatet et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som omfatter fem eller flere topper valgt fra gruppen bestående av $8,2 \pm 0,2$, $9,3 \pm 0,2$, $10,1 \pm 0,2$, $10,5 \pm 0,2$, $15,7 \pm 0,2$, $16,2 \pm 0,2$, $18,4 \pm 0,2$, $18,6 \pm 0,2$, $19,3 \pm 0,2$, $21,0 \pm 0,2$, $21,6 \pm 0,2$ og $22,8 \pm 0,2$ grader 2θ .

I noen utførelsesformer har 1-propanolsolvatet et røntgenpulverdiffraksjonsmønster vesentlig som vist i fig. 7. 2θ verdier for toppene i fig. 7 (og deres intensiteter) er som følger: 8,15 (27), 9,26 (87),

10,08 (84), 10,47 (62), 15,73 (40), 16,24 (100), 18,37 (41), 18,59 (49), 19,33 (50), 20,97 (28), 21,65 (71) og 22,81 (44).

Foreliggende oppfinnelse vedrører også, delvis, en fremgangsmåte for fremstilling av overnevnte solvater ved suspendering av forbindelsen IB-L0-2.3 i korresponderende løsningsmiddel.

GIB. Løsningsmiddelfri IB-L0-2.3.

Foreliggende oppfinnelse vedrører også, delvis, en løsningsmiddelfri krystallinsk form av forbindelsen IB-L0-2.3.

I noen utførelsesformer har den løsningsmiddelfrie forbindelsen IB-L0-2.3 et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som omfatter én eller flere topper valgt fra gruppen bestående av $6,2 \pm 0,2$, $7,9 \pm 0,2$, $9,9 \pm 0,2$, $16,2 \pm 0,2$ og $18,3 \pm 0,2$ grader to teta (2θ). I noen slike utførelsesformer har den løsningsmiddelfrie forbindelsen IB-L0-2.3 et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som omfatter tre eller flere topper valgt fra gruppen bestående av $6,2 \pm 0,2$, $7,9 \pm 0,2$, $9,9 \pm 0,2$, $16,2 \pm 0,2$ og $18,3 \pm 0,2$ grader 2θ . I andre slike utførelsesformer har den løsningsmiddelfrie forbindelsen IB-L0-2.3 et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som omfatter fem eller flere topper valgt fra gruppen bestående av $6,2 \pm 0,2$, $7,9 \pm 0,2$, $9,9 \pm 0,2$, $16,2 \pm 0,2$ og $18,3 \pm 0,2$ grader 2θ .

I noen utførelsesformer har den løsningsmiddelfrie forbindelsen IB-L0-2.3 et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som omfatter én eller flere topper valgt fra gruppen bestående av $6,2 \pm 0,2$, $7,9 \pm 0,2$, $9,9 \pm 0,2$, $10,1 \pm 0,2$, $14,9 \pm 0,2$, $16,2 \pm 0,2$, $18,3 \pm 0,2$, $19,8 \pm 0,2$ og $26,5 \pm 0,2$ grader 2θ . I noen slike utførelsesformer har den løsningsmiddelfrie forbindelsen IB-L0-2.3 et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som omfatter tre eller flere topper valgt fra gruppen bestående av $6,2 \pm 0,2$, $7,9 \pm 0,2$, $9,9 \pm 0,2$, $10,1 \pm 0,2$, $14,9 \pm 0,2$, $16,2 \pm 0,2$, $18,3 \pm 0,2$, $19,8 \pm 0,2$ og $26,5 \pm 0,2$ grader 2θ . I andre slike utførelsesformer har den løsningsmiddelfrie forbindelsen IB-L0-2.3 et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som omfatter fem eller flere topper valgt fra gruppen bestående av $6,2 \pm 0,2$, $7,9 \pm 0,2$, $9,9 \pm 0,2$, $10,1 \pm 0,2$, $14,9 \pm 0,2$, $16,2 \pm 0,2$, $18,3 \pm 0,2$, $19,8 \pm 0,2$ og $26,5 \pm 0,2$ grader 2θ . I ytterligere andre slike utførelsesformer har den løsningsmiddelfrie forbindelsen IB-L0-2.3 et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som omfatter åtte eller flere topper valgt fra gruppen bestående av $6,2 \pm 0,2$, $7,9 \pm 0,2$, $9,9 \pm 0,2$, $10,1 \pm 0,2$, $14,9 \pm 0,2$, $16,2 \pm 0,2$, $18,3 \pm 0,2$, $19,8 \pm 0,2$ og $26,5 \pm 0,2$ grader 2θ .

I noen utførelsesformer har den løsningsmiddelfrie forbindelsen IB-L0-2.3 et røntgenpulverdiffraksjonsmønster vesentlig som vist i fig. 8. 2θ verdier for

toppene i fig. 8 (og deres intensiteter) er som følger: 6,20 (36), 7,85 (66), 9,89 (61), 10,12 (75), 14,87 (27), 16,19 (89), 18,32 (100), 19,82 (77) og 26,53 (34).

Foreliggende oppfinnelse vedrører også, delvis, en fremgangsmåte for fremstilling av den løsningsmiddelfrie krystallinske formen av forbindelsen IB-L0-2.3 ved oppløsning av én av IB-L0-2.3 solvater diskutert ovenfor. Et solvat kan bli desolvatert ved oppvarming av det faste solvatet i omtrent 10 min. ved ~125°C.

10 **GIC. IB-L0-2.3. Hydrat**

Foreliggende oppfinnelse vedrører også, delvis, et hydrat av forbindelsen IB-L0-2.3.

I noen utførelsesformer har hydratet et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som omfatter én eller flere topper valgt fra gruppen bestående av 6,4±0,2, 12,9±0,2, 17,9±0,2 og 18,9±0,2 grader 2θ. I noen slike utførelsesformer har hydratet et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som omfatter tre eller flere topper valgt fra gruppen bestående av 6,4±0,2, 12,9±0,2, 17,9±0,2 og 18,9±0,2 grader 2θ.

I noen utførelsesformer har hydratet et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som omfatter én eller flere topper valgt fra gruppen bestående av 6,4±0,2, 12,9±0,2, 17,5±0,2, 17,9±0,2, 18,9±0,2 og 24,4±0,2 grader 2θ. I noen slike utførelsesformer har hydratet et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som omfatter tre eller flere topper valgt fra gruppen bestående av 6,4±0,2, 12,9±0,2, 17,5±0,2, 17,9±0,2, 18,9±0,2 og 24,4±0,2 grader 2θ. I andre slike utførelsesformer har hydratet et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som omfatter fem eller flere topper valgt fra gruppen bestående av 6,4±0,2, 12,9±0,2, 17,5±0,2, 17,9±0,2, 18,9±0,2 og 24,4±0,2 grader 2θ.

I noen utførelsesformer har hydratet et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som omfatter én eller flere topper valgt fra gruppen bestående av 6,4±0,2, 12,7±0,2, 12,9±0,2, 14,1±0,2, 15,7±0,2, 17,2±0,2, 17,5±0,2, 17,9±0,2, 18,9±0,2, 21,2±0,2, 24,4±0,2 og 25,0±0,2 grader 2θ. I noen slike utførelsesformer har hydratet et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som omfatter tre eller flere topper valgt fra gruppen bestående av 6,4±0,2, 12,7±0,2, 12,9±0,2, 14,1±0,2, 15,7±0,2, 17,2±0,2, 17,5±0,2, 17,9±0,2, 18,9±0,2, 21,2±0,2, 24,4±0,2 og 25,0±0,2 grader 2θ. I andre slike utførelsesformer har hydratet et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som

omfatter fem eller flere topper valgt fra gruppen bestående av $6,4\pm 0,2$, $12,7\pm 0,2$, $12,9\pm 0,2$, $14,1\pm 0,2$, $15,7\pm 0,2$, $17,2\pm 0,2$, $17,5\pm 0,2$, $17,9\pm 0,2$, $18,9\pm 0,2$, $21,2\pm 0,2$, $24,4\pm 0,2$ og $25,0\pm 0,2$ grader 2θ .

I noen utførelsesformer har hydratet et røntgenpulverdiffraksjonsmønster
 5 vesentlig som vist i fig. 9. 2θ verdier for toppene i fig. 9 (og deres intensiteter) er som følger: $6,43$ (60), $12,71$ (33), $12,89$ (58), $14,05$ (17), $15,68$ (18), $17,22$ (44), $17,53$ (100), $17,86$ (51), $18,87$ (77), $21,25$ (17), $24,35$ (28) og $24,95$ (20).

Foreliggende oppfinnelse vedrører også, delvis, en fremgangsmåte for
 10 fremstilling av hydratet ved suspendering av ovenfor angitte løsningsmiddelfrie krystallinske forbindelser i vann. Hydratet ble fremstilt ved suspendering av 300 mg av den løsningsmiddelfrie krystallinske forbindelsen i 2 ml vann ved 45°C i 4 dager.

G2. *Krystallinske former av N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksyfenyl)naftalen-2-yl)metansulfonamid, mononatriumsalt.*
 15

Foreliggende oppfinnelse vedrører også, delvis, krystallinske former av N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksyfenyl)naftalen-2-yl)metansulfonamid, mononatriumsalt, dvs. mønster A, mønster B, og mønster C krystallinske former diskutert nedenfor.
 20

Foreliggende oppfinnelse vedrører, delvis, et mønster A krystallinsk mononatriumsalt.

I noen utførelsesformer har mønster A mononatriumsaltet et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som omfatter én eller flere topper valgt fra
 25 gruppen bestående av $4,6\pm 0,2$, $10,4\pm 0,2$, $12,0\pm 0,2$, $15,6\pm 0,2$, $18,6\pm 0,2$, $22,8\pm 0,2$ og $23,9\pm 0,2$ grader 2θ . I noen slike utførelsesformer har mønster A mononatriumsaltet et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som omfatter tre eller flere topper valgt fra gruppen bestående av $4,6\pm 0,2$, $10,4\pm 0,2$, $12,0\pm 0,2$, $15,6\pm 0,2$, $18,6\pm 0,2$, $22,8\pm 0,2$ og $23,9\pm 0,2$ grader 2θ . I andre slike
 30 utførelsesformer har mønstre av mononatriumsaltet et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som omfatter fem eller flere topper valgt fra gruppen bestående av $4,6\pm 0,2$, $10,4\pm 0,2$, $12,0\pm 0,2$, $15,6\pm 0,2$, $18,6\pm 0,2$, $22,8\pm 0,2$ og $23,9\pm 0,2$ grader 2θ .

I noen utførelsesformer har mønster A mononatriumsaltet et
 35 røntgenpulverdiffraksjonsmønster som omfatter én eller flere topper valgt fra gruppen bestående av $4,6\pm 0,2$, $10,4\pm 0,2$, $12,0\pm 0,2$, $15,6\pm 0,2$, $18,6\pm 0,2$,

22,8±0,2, 23,3±0,2 og 23,9±0,2 grader 2θ. I noen slike utførelsesformer har mønster A mononatriumsaltet et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som omfatter tre eller flere topper valgt fra gruppen bestående av 4,6±0,2, 10,4±0,2, 12,0±0,2, 15,6±0,2, 18,6±0,2, 22,8±0,2, 23,3±0,2 og 23,9±0,2 grader 2θ. I andre slike utførelsesformer har mønster A mononatriumsaltet et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som omfatter fem eller flere topper valgt fra gruppen bestående av 4,6±0,2, 10,4±0,2, 12,0±0,2, 15,6±0,2, 18,6±0,2, 22,8±0,2, 23,3±0,2 og 23,9±0,2 grader 2θ.

I noen utførelsesformer har mønster A mononatriumsaltet et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som omfatter én eller flere topper valgt fra gruppen bestående av 4,6±0,2, 10,4±0,2, 12,0±0,2, 15,6±0,2, 18,6±0,2, 22,8±0,2, 23,3±0,2, 23,9±0,2 og 28,3±0,2 grader 2θ. I noen slike utførelsesformer har mønster A mononatriumsaltet et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som omfatter tre eller flere topper valgt fra gruppen bestående av 4,6±0,2, 10,4±0,2, 12,0±0,2, 15,6±0,2, 16,0±0,2, 18,6±0,2, 22,8±0,2, 23,3±0,2, 23,9±0,2 og 28,3±0,2 grader 2θ. I andre slike utførelsesformer har mønster A mononatriumsaltet et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som omfatter fem eller flere topper valgt fra gruppen bestående av 4,6±0,2, 10,4±0,2, 12,0±0,2, 15,6±0,2, 16,0±0,2, 18,6±0,2, 22,8±0,2, 23,3±0,2, 23,9±0,2 og 28,3±0,2 grader 2θ. I andre slike utførelsesformer har mønster A mononatriumsaltet et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som omfatter åtte eller flere topper valgt fra gruppen bestående av 4,6±0,2, 10,4±0,2, 12,0±0,2, 15,6±0,2, 16,0±0,2, 18,6±0,2, 22,8±0,2, 23,3±0,2, 23,9±0,2 og 28,3±0,2 grader 2θ.

I noen utførelsesformer har mønster A mononatriumsaltet et røntgenpulverdiffraksjonsmønster vesentlig som vist i fig. 10. 2θ verdier for toppene i fig. 10 (og deres intensiteter) er som følger: 4,64 (62), 10,41 (38), 12,04 (38), 15,62 (44), 15,99 (44), 18,63 (49), 22,77 (60), 23,29 (40), 23,93 (100) og 28,31 (56).

Foreliggende oppfinnelse vedrører også, delvis, en fremgangsmåte for fremstilling av mønster A mononatriumsaltet. Mønster A mononatriumsaltet ble fremstilt ved tilsetning av 1 M vandig NaOH (0,548 ml) til forbindelse IB-L0-2.3 (225,72 mg), tilførsel til den resulterende suspensjonen krystallinsk N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksyfenyl)naftalen-2-yl)metansulfonamid, dinatriumsalt (fremstilt som diskutert nedenfor) og ekvibrering av den resulterende suspensjonen ved omgivende betingelser. Mønster A mononatriumsaltet ble dannet den følgende

dagen gjennom en oppløsningsmediert prosess. Støkkiometrien til saltet ble antatt å være 1:1 basert på den krystallinske prosedyren. Foreliggende oppfinnelse vedrører også, delvis, et mønster B krystallinsk mononatriumsalt.

I noen utførelsesformer har mønster B mononatriumsaltet et

5 røntgenpulverdiffraksjonsmønster som omfatter én eller flere topper valgt fra gruppen bestående av $5,4 \pm 0,2$, $10,8 \pm 0,2$, $14,4 \pm 0,2$, $16,3 \pm 0,2$, $17,0 \pm 0,2$, $21,6 \pm 0,2$, $22,1 \pm 0,2$ og $23,7 \pm 0,2$ grader 2θ . I noen slike utførelsesformer har mønster B mononatriumsaltet et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som omfatter tre eller flere topper valgt fra gruppen bestående av $5,4 \pm 0,2$, $10,8 \pm 0,2$, $14,4 \pm 0,2$, $16,3 \pm 0,2$, $17,0 \pm 0,2$, $21,6 \pm 0,2$, $22,1 \pm 0,2$ og $23,7 \pm 0,2$ grader 2θ . I andre slike utførelsesformer har mønster B mononatriumsaltet et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som omfatter fem eller flere topper valgt fra gruppen bestående av $5,4 \pm 0,2$, $10,8 \pm 0,2$, $14,4 \pm 0,2$, $16,3 \pm 0,2$, $17,0 \pm 0,2$, $21,6 \pm 0,2$, $22,1 \pm 0,2$ og $23,7 \pm 0,2$ grader 2θ .

15 I noen utførelsesformer har mønster B mononatriumsaltet et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som omfatter én eller flere topper valgt fra gruppen bestående av $5,4 \pm 0,2$, $10,8 \pm 0,2$, $14,4 \pm 0,2$, $16,3 \pm 0,2$, $17,0 \pm 0,2$, $18,8 \pm 0,2$, $19,2 \pm 0,2$, $19,6 \pm 0,2$, $21,6 \pm 0,2$, $22,1 \pm 0,2$, $23,7 \pm 0,2$, $28,8 \pm 0,2$, $29,1 \pm 0,2$ og $31,8 \pm 0,2$ grader 2θ . I noen slike utførelsesformer har mønster B mononatriumsaltet et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som omfatter tre eller flere topper valgt fra gruppen bestående av $5,4 \pm 0,2$, $10,8 \pm 0,2$, $14,4 \pm 0,2$, $16,3 \pm 0,2$, $17,0 \pm 0,2$, $18,8 \pm 0,2$, $19,2 \pm 0,2$, $19,6 \pm 0,2$, $21,6 \pm 0,2$, $22,1 \pm 0,2$, $23,7 \pm 0,2$, $28,8 \pm 0,2$, $29,1 \pm 0,2$ og $31,8 \pm 0,2$ grader 2θ . I andre slike utførelsesformer har mønster B natriumsaltet et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som omfatter fem eller flere topper valgt fra gruppen bestående av $5,4 \pm 0,2$, $10,8 \pm 0,2$, $14,4 \pm 0,2$, $16,3 \pm 0,2$, $17,0 \pm 0,2$, $18,8 \pm 0,2$, $19,2 \pm 0,2$, $19,6 \pm 0,2$, $21,6 \pm 0,2$, $22,1 \pm 0,2$, $23,7 \pm 0,2$, $28,8 \pm 0,2$, $29,1 \pm 0,2$ og $31,8 \pm 0,2$ grader 2θ . I andre slike utførelsesformer har mønster B mononatriumsaltet et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som omfatter åtte eller flere topper valgt fra gruppen bestående av $5,4 \pm 0,2$, $10,8 \pm 0,2$, $14,4 \pm 0,2$, $16,3 \pm 0,2$, $17,0 \pm 0,2$, $18,8 \pm 0,2$, $19,2 \pm 0,2$, $19,6 \pm 0,2$, $21,6 \pm 0,2$, $22,1 \pm 0,2$, $23,7 \pm 0,2$, $28,8 \pm 0,2$, $29,1 \pm 0,2$ og $31,8 \pm 0,2$ grader 2θ .

I noen utførelsesformer har mønster B mononatriumsaltet et

35 røntgenpulverdiffraksjonsmønster som omfatter én eller flere topper valgt fra gruppen bestående av $5,4 \pm 0,2$, $10,8 \pm 0,2$, $14,4 \pm 0,2$, $16,3 \pm 0,2$, $17,0 \pm 0,2$, $18,8 \pm 0,2$, $19,2 \pm 0,2$, $19,6 \pm 0,2$, $21,6 \pm 0,2$, $22,1 \pm 0,2$, $23,7 \pm 0,2$, $28,8 \pm 0,2$, $29,1 \pm 0,2$ og $31,8 \pm 0,2$ grader 2θ . I noen slike utførelsesformer har mønster B

- mononatriumsaltet et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som omfatter to eller flere topper valgt fra gruppen bestående av $5,4\pm 0,2$, $10,8\pm 0,2$, $14,4\pm 0,2$, $16,3\pm 0,2$, $17,0\pm 0,2$, $18,8\pm 0,2$, $19,2\pm 0,2$, $19,6\pm 0,2$, $21,6\pm 0,2$, $22,1\pm 0,2$, $23,7\pm 0,2$, $28,8\pm 0,2$, $29,1\pm 0,2$ og $31,8\pm 0,2$ grader 2θ . I andre slike
- 5 utførelsesformer har mønster B mononatriumsaltet et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som omfatter to eller flere topper valgt fra gruppen bestående av $5,4\pm 0,2$, $10,8\pm 0,2$, $14,4\pm 0,2$, $16,3\pm 0,2$, $17,0\pm 0,2$, $18,8\pm 0,2$, $19,2\pm 0,2$, $19,6\pm 0,2$, $21,6\pm 0,2$, $22,1\pm 0,2$, $23,7\pm 0,2$, $28,8\pm 0,2$, $29,1\pm 0,2$ og $31,8\pm 0,2$ grader 2θ . I ytterligere andre slike utførelsesformer har
- 10 mønster B mononatriumsaltet et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som omfatter tre eller flere topper valgt fra gruppen bestående av $5,4\pm 0,2$, $10,8\pm 0,2$, $14,4\pm 0,2$, $16,3\pm 0,2$, $17,0\pm 0,2$, $18,8\pm 0,2$, $19,2\pm 0,2$, $19,6\pm 0,2$, $21,6\pm 0,2$, $22,1\pm 0,2$, $23,7\pm 0,2$, og $31,8\pm 0,2$ grader 2θ . I ytterligere andre utførelsesformer har mønster B mononatriumsaltet et
- 15 røntgenpulverdiffraksjonsmønster som omfatter tre eller flere topper valgt fra gruppen bestående av $5,4\pm 0,2$, $10,8\pm 0,2$, $14,4\pm 0,2$, $16,3\pm 0,2$, $17,0\pm 0,2$, $18,8\pm 0,2$, $19,2\pm 0,2$, $21,6\pm 0,2$, $22,1\pm 0,2$ og $23,7\pm 0,2$ grader 2θ . I ytterligere andre utførelsesformer har mønster B mononatriumsaltet et
- 20 røntgenpulverdiffraksjonsmønster som omfatter tre eller flere topper valgt fra gruppen bestående av $5,4\pm 0,2$, $10,8\pm 0,2$, $14,4\pm 0,2$, $16,3\pm 0,2$, $17,0\pm 0,2$, $19,2\pm 0,2$, $21,6\pm 0,2$, $22,1\pm 0,2$ og $23,7\pm 0,2$ grader 2θ . I ytterligere andre utførelsesformer har mønster B mononatriumsaltet et
- 25 røntgenpulverdiffraksjonsmønster som omfatter tre eller flere topper valgt fra gruppen bestående av $5,4\pm 0,2$, $10,8\pm 0,2$, $14,4\pm 0,2$, $16,3\pm 0,2$, $17,0\pm 0,2$, $18,8\pm 0,2$, $21,6\pm 0,2$, $22,1\pm 0,2$ og $23,7\pm 0,2$ grader 2θ . I ytterligere andre slike utførelsesformer har mønster B mononatriumsaltet et
- 30 røntgenpulverdiffraksjonsmønster som omfatter tre eller flere topper valgt fra gruppen bestående av $5,4\pm 0,2$, $10,8\pm 0,2$, $14,4\pm 0,2$, $16,3\pm 0,2$, $17,0\pm 0,2$, $21,6\pm 0,2$, $22,1\pm 0,2$ og $23,7\pm 0,2$ grader 2θ . I ytterligere andre slike utførelsesformer har mønster B mononatriumsaltet et
- 35 røntgenpulverdiffraksjonsmønster som omfatter topper ved $5,4\pm 0,2$, $10,8\pm 0,2$ og $16,3\pm 0,2$ grader 2θ . I noen slike utførelsesformer har mønster B mononatriumsaltet et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som omfatter topper ved $5,4\pm 0,2$, $10,8\pm 0,2$, $16,3\pm 0,2$ og $22,1\pm 0,2$ grader 2θ . I andre slike

utførelsesformer har mønster B mononatriumsaltet et
røntgenpulverdiffraksjonsmønster som omfatter topper ved $5,4 \pm 0,2$, $10,8 \pm 0,2$,
 $16,3 \pm 0,2$, $22,1 \pm 0,2$ og $23,7 \pm 0,2$ grader 2θ . I ytterligere andre slike

utførelsesformer har mønster B mononatriumsaltet et

5 røntgenpulverdiffraksjonsmønster som omfatter topper ved $5,4 \pm 0,2$, $10,8 \pm 0,2$,
 $14,4 \pm 0,2$, $16,3 \pm 0,2$, $17,0 \pm 0,2$, $21,6 \pm 0,2$, $22,1 \pm 0,2$ og $23,7 \pm 0,2$ grader 2θ . I
ytterligere andre slike utførelsesformer har mønster B mononatriumsaltet et
røntgenpulverdiffraksjonsmønster som omfatter topper ved $5,4 \pm 0,2$, $10,8 \pm 0,2$,
 $14,4 \pm 0,2$, $16,3 \pm 0,2$, $17,0 \pm 0,2$, $19,2 \pm 0,2$, $21,6 \pm 0,2$, $22,1 \pm 0,2$ og $23,7 \pm 0,2$

10 grader 2θ . I ytterligere andre slike utførelsesformer har mønster B
mononatriumsaltet et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som omfatter topper
ved $5,4 \pm 0,2$, $10,8 \pm 0,2$, $14,4 \pm 0,2$, $16,3 \pm 0,2$, $17,0 \pm 0,2$, $18,8 \pm 0,2$, $19,2 \pm 0,2$,
 $21,6 \pm 0,2$, $22,1 \pm 0,2$ og $23,7 \pm 0,2$ grader 2θ . I ytterligere andre slike

utførelsesformer har mønster B mononatriumsaltet et

15 røntgenpulverdiffraksjonsmønster som omfatter topper ved $5,4 \pm 0,2$, $10,8 \pm 0,2$,
 $14,4 \pm 0,2$, $16,3 \pm 0,2$, $17,0 \pm 0,2$, $18,8 \pm 0,2$, $19,2 \pm 0,2$, $19,6 \pm 0,2$, $21,6 \pm 0,2$,
 $22,1 \pm 0,2$, $23,7 \pm 0,2$ og $31,8 \pm 0,2$ grader 2θ . I ytterligere slike utførelsesformer
har mønster B mononatriumsaltet et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som
omfatter topper ved $5,4 \pm 0,2$, $10,8 \pm 0,2$, $14,4 \pm 0,2$, $16,3 \pm 0,2$, $17,0 \pm 0,2$,

20 $18,8 \pm 0,2$, $19,2 \pm 0,2$, $19,6 \pm 0,2$, $21,6 \pm 0,2$, $22,1 \pm 0,2$, $23,7 \pm 0,2$, $28,8 \pm 0,2$ og
 $31,8 \pm 0,2$ grader 2θ . I ytterligere slike utførelsesformer har mønster B

mononatriumsaltet et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som omfatter topper
ved $5,4 \pm 0,2$, $10,8 \pm 0,2$, $14,4 \pm 0,2$, $16,3 \pm 0,2$, $17,0 \pm 0,2$, $18,8 \pm 0,2$, $19,2 \pm 0,2$,
 $19,6 \pm 0,2$, $21,6 \pm 0,2$, $22,1 \pm 0,2$, $23,7 \pm 0,2$, $29,1 \pm 0,2$ og $31,8 \pm 0,2$ grader 2θ . I

25 ytterligere slike utførelsesformer har mønster B mononatriumsaltet et
røntgenpulverdiffraksjonsmønster som omfatter topper ved $5,4 \pm 0,2$, $10,8 \pm 0,2$,
 $14,4 \pm 0,2$, $16,3 \pm 0,2$, $17,0 \pm 0,2$, $18,8 \pm 0,2$, $19,2 \pm 0,2$, $19,6 \pm 0,2$, $21,6 \pm 0,2$,
 $22,1 \pm 0,2$, $23,7 \pm 0,2$, $28,8 \pm 0,2$, $29,1 \pm 0,2$ og $31,8 \pm 0,2$ grader 2θ .

I noen utførelsesformer har mønster B mononatriumsaltet et

30 røntgenpulverdiffraksjonsmønster vesentlig som vist i fig. 12. 2θ verdier for
toppene i fig. 12 (og deres intensiteter) er som følger: 5,36 (100), 10,75 (42),
14,43 (20), 16,34 (60), 17,00 (25), 18,83 (18), 19,24 (18), 19,66 (12), 21,64
(29), 22,12 (41), 23,73 (32), 28,83 (9), 29,10 (9) og 31,78 (10).

Foreliggende oppfinnelse vedrører også, delvis, en fremgangsmåte for

35 fremstilling av mønster B mononatriumsaltet. Mønster B mononatriumsaltet kan
bli fremstilt ved suspendering av mønster A mononatriumsaltet (f.eks. ~30 mg) i
forskjellige organiske oppløsningsmidler (f.eks. ~125 μ l acetonitril, etanol, 1-

propanol eller 2-propanol) ved romtemperatur. Mønster B mononatriumsaltet ble også fremstilt ved tilføring av en løsning med mønster B mononatriumsalt. Forbindelse IB-L0-2.3 (12,5 g) ble løst opp i DMSO (37,5 ml) ved -68°C . 1,04 g NaOH oppløst i 6,3 ml vann, 6,3 ml 2-propanol og 12,5 ml 35,2:1 v/v 2-propanol/vann ble tilsatt. Løsningen ble tilsatt 125 mg mønster B tilførsler oppslemmet i 12,5 ml 35,2:1 v/v 2-propanol/vann, og krystalliseringsoppslemmingen inkubert ved $\sim 68^{\circ}\text{C}$ i $\sim 1,5$ t, 175 ml 35,2:1 2-propanol/vann ved $\sim 68^{\circ}\text{C}$ ble tilsatt i løpet av ~ 7 t, og krystalliseringsoppslemmingen ble avkjølt til $\sim 0^{\circ}\text{C}$ i løpet av ikke mindre enn 7 t. Krystallene ble isolert ved filtrering og analysert ved PXRD. Krystallene ble deretter tørket ved $\sim 50^{\circ}\text{C}$ under vakuum (omtrent 3'' kvikksølv). De tørkede krystallene ble analysert ved PXRD som ikke viste noen forandring i forhold til den fortørkede prøven. Støkkiometrien til mønster B mononatriumsaltet ble bekreftet ved ionekromatografi.

Foreliggende oppfinnelse vedrører også, delvis, et mønster C krystallinsk mononatriumsalt.

I noen utførelsesformer har mønster C mononatriumsaltet et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som omfatter én eller flere topper valgt fra gruppen bestående av $5,0 \pm 0,2$, $12,0 \pm 0,2$, $17,5 \pm 0,2$, $18,8 \pm 0,2$ og $22,7 \pm 0,2$ grader 2θ . I noen slike utførelsesformer har mønster C mononatriumsaltet et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som omfatter tre eller flere topper valgt fra gruppen bestående av $5,0 \pm 0,2$, $12,0 \pm 0,2$, $17,5 \pm 0,2$, $18,8 \pm 0,2$ og $22,7 \pm 0,2$ grader 2θ .

I noen utførelsesformer har mønster C mononatriumsaltet et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som omfatter én eller flere topper valgt fra gruppen bestående av $5,0 \pm 0,2$, $12,0 \pm 0,2$, $17,5 \pm 0,2$, $17,8 \pm 0,2$, $18,8 \pm 0,2$ og $22,7 \pm 0,2$ grader 2θ . I noen slike utførelsesformer har mønster A mononatriumsaltet et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som omfatter tre eller flere topper valgt fra gruppen bestående av $5,0 \pm 0,2$, $12,0 \pm 0,2$, $17,5 \pm 0,2$, $17,8 \pm 0,2$, $18,8 \pm 0,2$ og $22,7 \pm 0,2$ grader 2θ . I andre slike utførelsesformer har mønster A mononatriumsaltet et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som omfatter fem eller flere topper valgt fra gruppen bestående av $5,0 \pm 0,2$, $12,0 \pm 0,2$, $17,5 \pm 0,2$, $17,8 \pm 0,2$, $18,8 \pm 0,2$ og $22,7 \pm 0,2$ grader 2θ .

I noen utførelsesformer har mønster C mononatriumsaltet et røntgenpulverdiffraksjonsmønster vesentlig som vist i fig. 14. 2θ verdier for toppene i fig. 14 (og deres intensiteter) er som følger: 4,97 (100), 12,03 (24), 17,55 (32), 17,80 (77), 18,79 (23) og 22,74 (33).

Foreliggende oppfinnelse vedrører også, delvis, en fremgangsmåte for fremstilling av mønster C mononatriumsaltet. Mønster C mononatriumsaltet ble fremstilt som følger. Mønster B mononatriumsaltet (100 mg) ble løst opp i 400 μ l DMSO og 2 ml 12:1 v/v 2-propanol/H₂O ved 70°C. Mønster B

5 mononatriumsalt såkrystaller ble tilsatt til løsningen, og løsningen ble deretter avkjølt til romtemperatur over 20 min. Filtrering ga krystaller av mønster C mononatriumsaltet.

G3. *Krystallinsk form av N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksyfenyl)naftalen-2-yl)metansulfonamid, dinatriumsalt.*

10 Foreliggende oppfinnelse vedrører også, delvis, en krystallinsk form av N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksyfenyl)naftalen-2-yl)metansulfonamid, dinatriumsalt.

I noen utførelsesformer har natriumsaltet et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som omfatter én eller flere topper valgt fra gruppen bestående av $4,8 \pm 0,2$, $9,6 \pm 0,2$, $10,5 \pm 0,2$, $13,0 \pm 0,2$, $13,0 \pm 0,2$, $14,6 \pm 0,2$, $15,4 \pm 0,2$, $16,8 \pm 0,2$ og $23,0 \pm 0,2$ grader 2θ . I noen slike utførelsesformer har dinatriumsaltet et

15 røntgenpulverdiffraksjonsmønster som omfatter tre eller flere topper valgt fra gruppen bestående av $4,8 \pm 0,2$, $9,6 \pm 0,2$, $10,5 \pm 0,2$, $13,0 \pm 0,2$, $14,6 \pm 0,2$, $15,4 \pm 0,2$, $16,8 \pm 0,2$ og $23,0 \pm 0,2$ grader 2θ . I andre slike utførelsesformer har

20 dinatriumsaltet et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som omfatter fem eller flere topper valgt fra gruppen bestående av $4,8 \pm 0,2$, $9,6 \pm 0,2$, $10,5 \pm 0,2$, $13,0 \pm 0,2$, $14,6 \pm 0,2$, $15,4 \pm 0,2$, $16,8 \pm 0,2$ og $23,0 \pm 0,2$ grader 2θ .

I noen utførelsesformer har dinatriumsaltet et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som omfatter én eller flere topper valgt fra gruppen bestående av $4,8 \pm 0,2$, $9,6 \pm 0,2$, $10,5 \pm 0,2$, $13,0 \pm 0,2$, $14,6 \pm 0,2$, $15,4 \pm 0,2$, $16,8 \pm 0,2$, $22,7 \pm 0,2$, $23,0 \pm 0,2$ og $23,3 \pm 0,2$ grader 2θ . I noen slike utførelsesformer har

25 dinatriumsaltet et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som omfatter tre eller flere topper valgt fra gruppen bestående av $4,8 \pm 0,2$, $9,6 \pm 0,2$, $10,5 \pm 0,2$, $13,0 \pm 0,2$, $14,6 \pm 0,2$, $15,4 \pm 0,2$, $16,8 \pm 0,2$, $22,7 \pm 0,2$, $23,0 \pm 0,2$ og $23,3 \pm 0,2$ grader 2θ . I

30 andre slike utførelsesformer har dinatriumsaltet et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som omfatter fem eller flere topper valgt fra gruppen bestående av $4,8 \pm 0,2$, $9,6 \pm 0,2$, $10,5 \pm 0,2$, $13,0 \pm 0,2$, $14,6 \pm 0,2$, $15,4 \pm 0,2$, $16,8 \pm 0,2$, $22,7 \pm 0,2$, $23,0 \pm 0,2$ og $23,3 \pm 0,2$ grader 2θ .

I noen utførelsesformer har dinatriumsaltet et røntgenpulverdiffraksjonsmønster vesentlig som vist i fig. 15. 2θ verdier for toppene i fig. 15 (og deres

35

intensiteter) er som følger: 4,80 (100), 9,59 (10), 10,51 (13), 12,98 (11), 14,56 (8), 15,38 (12), 16,84 (6), 22,68 (10), 23,04 (6) og 23,33 (4).

Foreliggende oppfinnelse vedrører også, delvis, en fremgangsmåte for fremstilling av dinatriumsaltet. Dinatriumsaltet ble fremstilt ved suspendering av forbindelse IB-L0-2.3 (52,83 mg) i 1M vandig NaOH (1,1 ml) (molart forhold forbindelse: NaOH var 1:10). Løsningen ble oppvarmet til 36°C, og faststoffet ble fullstendig oppløst for å tilveiebringe en klar løsningen. Løsningen ble naturlig avkjølt til omgivelsestemperatur, og saltet krystallisert i 24 t.

Alternativt ble dinatriumsaltet dannet ved suspendering av forbindelse IB-L0-2.3 (51 mg) i EtOH (1 ml). NaOH i 1,22 ml 5:1 v/v EtOH/H₂O (2,1 molar ekvivalent) ble tilsatt. Reaksjonsblandingen ble konsentrert, og 2 ml acetonitril ble tilsatt for å indusere krystallisering. Støkkiometrien til dette faste stoffet ble bestemt ved ionekromatografi.

G4. *Krystallinsk form av N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksyfenyl)naftalen-2-yl)metansulfonamid, monokaliumsalt.*

Foreliggende oppfinnelse vedrører også, delvis, en krystallinsk form av N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksyfenyl)naftalen-2-yl)metansulfonamid, monokaliumsalt.

I noen utførelsesformer har monokaliumsaltet et

røntgenpulverdiffraksjonsmønster som omfatter én eller flere topper valgt fra gruppen bestående av $5,0 \pm 0,2$, $9,9 \pm 0,2$, $11,3 \pm 0,2$, $13,3 \pm 0,2$, $16,9 \pm 0,2$, $18,1 \pm 0,2$, $19,1 \pm 0,2$, $20,0 \pm 0,2$, $21,1 \pm 0,2$, $23,5 \pm 0,2$, $24,8 \pm 0,2$ og $25,7 \pm 0,2$ grader 2 θ . I noen slike utførelsesformer har monokaliumsaltet et

røntgenpulverdiffraksjonsmønster som omfatter tre eller flere topper valgt fra gruppen bestående av $5,0 \pm 0,2$, $9,9 \pm 0,2$, $11,3 \pm 0,2$, $13,3 \pm 0,2$, $16,9 \pm 0,2$, $18,1 \pm 0,2$, $19,1 \pm 0,2$, $20,0 \pm 0,2$, $21,1 \pm 0,2$, $23,5 \pm 0,2$, $24,8 \pm 0,2$ og $25,7 \pm 0,2$ grader 2 θ . I andre slike utførelsesformer har monokaliumsaltet et

røntgenpulverdiffraksjonsmønster som omfatter fem eller flere topper valgt fra gruppen bestående av $5,0 \pm 0,2$, $9,9 \pm 0,2$, $11,3 \pm 0,2$, $13,3 \pm 0,2$, $16,9 \pm 0,2$, $18,1 \pm 0,2$, $19,1 \pm 0,2$, $20,0 \pm 0,2$, $21,1 \pm 0,2$, $23,5 \pm 0,2$, $24,8 \pm 0,2$ og $25,7 \pm 0,2$ grader 2 θ .

I noen utførelsesformer har monokaliumsaltet et

røntgenpulverdiffraksjonsmønster som omfatter én eller flere topper valgt fra gruppen bestående av $5,0 \pm 0,2$, $9,9 \pm 0,2$, $11,3 \pm 0,2$, $13,3 \pm 0,2$, $16,9 \pm 0,2$, $18,1 \pm 0,2$, $19,1 \pm 0,2$, $20,0 \pm 0,2$, $21,1 \pm 0,2$, $21,5 \pm 0,2$, $23,5 \pm 0,2$, $24,8 \pm 0,2$ og $25,7 \pm 0,2$ grader 2 θ . I noen slike utførelsesformer har monokaliumsaltet et

røntgenpulverdiffraksjonsmønster som omfatter tre eller flere toppe valgt fra gruppen bestående av $5,0 \pm 0,2$, $9,9 \pm 0,2$, $11,3 \pm 0,2$, $13,3 \pm 0,2$, $16,9 \pm 0,2$, $18,1 \pm 0,2$, $19,1 \pm 0,2$, $20,0 \pm 0,2$, $21,1 \pm 0,2$, $21,5 \pm 0,2$, $23,5 \pm 0,2$, $24,8 \pm 0,2$ og $25,7 \pm 0,2$ grader 2θ . I andre slike utførelsesformer har monokaliumsaltet et

5 røntgenpulverdiffraksjonsmønster som omfatter fem eller flere toppe valgt fra gruppen bestående av $5,0 \pm 0,2$, $9,9 \pm 0,2$, $11,3 \pm 0,2$, $13,3 \pm 0,2$, $16,9 \pm 0,2$, $18,1 \pm 0,2$, $19,1 \pm 0,2$, $20,0 \pm 0,2$, $21,1 \pm 0,2$, $21,5 \pm 0,2$, $23,5 \pm 0,2$, $24,8 \pm 0,2$ og $25,7 \pm 0,2$ grader 2θ .

I noen utførelsesformer har monokaliumsaltet et

10 røntgenpulverdiffraksjonsmønster vesentlig som vist i fig. 17. 2θ verdier for toppene i fig. 17 (og deres intensiteter) er som følger: 4,97 (100), 9,94 (7), 11,33 (15), 13,28 (7), 16,91 (5), 18,13 (7), 19,14 (4), 20,00 (4), 21,13 (4), 21,45 (4), 23,54 (4), 24,84 (3) og 25,67 (6).

Foreliggende oppfinnelse vedrører også, delvis, en fremgangsmåte for

15 fremstilling av monokaliumsaltet. Monokaliumsaltet ble fremstilt i vandig medium. 0,366 ml 1M vandig KOH ble tilsatt til 150,56 mg forbindelse IB-L0-2.3 (molart forhold 1:1,2). Den resulterende suspensjonen ble ekvilibrert ved omgivende betingelser. Monokaliumsaltet ble dannet dagen etter gjennom en løsningsmediert prosess. Alternativt ble monokaliumsaltet fremstilt ved

20 suspendering av forbindelsen IB-L0-2.3 (300 mg) i 3 ml acetonitril. KOH i 1,3 ml H_2O (2,1 molar ekvivalent) ble tilsatt. I tillegg ble 1 ml H_2O tilsatt for å oppløse alle faste stoffer. Deretter ble 12 ml acetonitril tilsatt for å indusere krystallisering. Støkkiometrien til saltet ble bekreftet ved ionekromatografi.

G5. *Krystallinske former av N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksyfenyl)naftalen-2-yl)metansulfonamid, monocholinsalt.*

25

Foreliggende oppfinnelse vedrører også, delvis, krystallinske former av N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksyfenyl)naftalen-2-yl)metansulfonamid, monocholinsalt, dvs. mønster A

30 og mønster B krystallinske former diskutert nedenfor.

Foreliggende oppfinnelse vedrører, delvis, et mønster A krystallinsk monocholinsalt.

I noen utførelsesformer har mønster A monocholinsaltet et

35 røntgenpulverdiffraksjonsmønster som omfatter én eller flere toppe valgt fra gruppen bestående av $10,9 \pm 0,2$, $12,1 \pm 0,2$, $13,4 \pm 0,2$, $15,5 \pm 0,2$, $17,0 \pm 0,2$, $17,8 \pm 0,2$, $18,3 \pm 0,2$, $19,5 \pm 0,2$ og $21,9 \pm 0,2$ grader 2θ . I noen slike

utførelsesformer har mønster A monocholinsaltet et
røntgenpulverdiffraksjonsmønster som omfatter tre eller flere topper valgt fra
gruppen bestående av $10,9 \pm 0,2$, $12,1 \pm 0,2$, $13,4 \pm 0,2$, $15,5 \pm 0,2$, $17,0 \pm 0,2$,
 $17,8 \pm 0,2$, $18,3 \pm 0,2$, $19,5 \pm 0,2$ og $21,9 \pm 0,2$ grader 2θ . I andre slike

5 utførelsesformer har mønster A monocholinsaltet et
røntgenpulverdiffraksjonsmønster som omfatter fem eller flere topper valgt fra
gruppen bestående av $10,9 \pm 0,2$, $12,1 \pm 0,2$, $13,4 \pm 0,2$, $15,5 \pm 0,2$, $17,0 \pm 0,2$,
 $17,8 \pm 0,2$, $18,3 \pm 0,2$, $19,5 \pm 0,2$ og $21,9 \pm 0,2$ grader 2θ .

I noen utførelsesformer har mønster A monocholinsaltet et
10 røntgenpulverdiffraksjonsmønster som omfatter én eller flere topper valgt fra
gruppen bestående av $10,9 \pm 0,2$, $12,1 \pm 0,2$, $13,0 \pm 0,2$, $13,4 \pm 0,2$, $13,6 \pm 0,2$,
 $15,5 \pm 0,2$, $17,0 \pm 0,2$, $17,8 \pm 0,2$, $18,3 \pm 0,2$, $19,5 \pm 0,2$ og $21,9 \pm 0,2$ grader 2θ . I
noen slike utførelsesformer har mønster A monocholinsaltet et
røntgenpulverdiffraksjonsmønster som omfatter tre eller flere topper valgt fra
15 gruppen bestående av grad 2θ . I andre slike utførelsesformer har mønster A
monocholinsaltet et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som omfatter fem eller
flere topper valgt fra gruppen bestående av grad 2θ .

I noen utførelsesformer har mønster A monocholinsaltet et
røntgenpulverdiffraksjonsmønster vesentlig som vist i fig. 19. 2θ verdiene for
20 toppene i fig. 19 (og deres intensiteter) er som følger: $10,94$ (42), $12,06$ (20),
 $12,96$ (26), $13,42$ (64), $13,64$ (27), $15,51$ (18), $16,98$ (78), $17,81$ (26), $18,32$
(100), $19,49$ (48), $19,70$ (33) og $21,91$ (22).

Foreliggende oppfinnelse vedrører også, delvis, en fremgangsmåte for
fremstilling av mønster A monocholinsaltet. Det ble fremstilt i en
25 løsningsmiddelblanding av tetrahydrofuran (THF) og metanol. Forbindelsen IB-
L0-2.3 (56,79 mg) ble løst opp i THF ved 60°C , 40,01 mg cholinhydroksidløsning
(45 vekt% i metanol) ble tilsatt og resulterte i et molart forhold på 1:1,2.
Krystallet ble dannet ved naturlig avkjøling til omgivelsestemperatur.

Foreliggende oppfinnelse vedrører også, delvis, et mønster B krystallinsk
30 monocholinsalt.

I noen utførelsesformer har mønster B monocholinsaltet et
røntgenpulverdiffraksjonsmønster som omfatter én eller flere topper valgt fra
gruppen bestående av $8,0 \pm 0,2$, $9,4 \pm 0,2$, $11,0 \pm 0,2$, $13,0 \pm 0,2$, $13,7 \pm 0,2$,
 $15,9 \pm 0,2$, $17,0 \pm 0,2$, $18,3 \pm 0,2$, $18,9 \pm 0,2$, $19,8 \pm 0,2$ og $22,1 \pm 0,2$ grader 2θ . I
35 noen slike utførelsesformer har mønster B monocholinsaltet et
røntgenpulverdiffraksjonsmønster som omfatter tre eller flere topper valgt fra

gruppen bestående av $8,0 \pm 0,2$, $9,4 \pm 0,2$, $11,0 \pm 0,2$, $13,0 \pm 0,2$, $13,7 \pm 0,2$, $15,9 \pm 0,2$, $17,0 \pm 0,2$, $18,3 \pm 0,2$, $18,9 \pm 0,2$, $19,8 \pm 0,2$ og $22,1 \pm 0,2$ grader 2θ . I andre slike utførelsesformer har mønster B monocholinsaltet et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som omfatter fem eller flere topper valgt fra

5 gruppen bestående av $8,0 \pm 0,2$, $9,4 \pm 0,2$, $11,0 \pm 0,2$, $13,0 \pm 0,2$, $13,7 \pm 0,2$, $15,9 \pm 0,2$, $17,0 \pm 0,2$, $18,3 \pm 0,2$, $18,9 \pm 0,2$, $19,8 \pm 0,2$ og $22,1 \pm 0,2$ grader 2θ .

I noen utførelsesformer har mønster B monocholinsaltet et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som omfatter én eller flere topper valgt fra gruppen bestående av $8,0 \pm 0,2$, $9,4 \pm 0,2$, $11,0 \pm 0,2$, $13,0 \pm 0,2$, $13,3 \pm 0,2$,

10 $13,7 \pm 0,2$, $15,9 \pm 0,2$, $17,0 \pm 0,2$, $17,4 \pm 0,2$, $18,3 \pm 0,2$, $18,9 \pm 0,2$, $19,8 \pm 0,2$, $21,8 \pm 0,2$ og $22,1 \pm 0,2$ grader 2θ . I noen slike utførelsesformer har mønster B monocholinsaltet et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som omfatter tre eller flere topper valgt fra gruppen bestående av $8,0 \pm 0,2$, $9,4 \pm 0,2$, $11,0 \pm 0,2$,

15 $13,0 \pm 0,2$, $13,3 \pm 0,2$, $13,7 \pm 0,2$, $15,9 \pm 0,2$, $17,0 \pm 0,2$, $17,4 \pm 0,2$, $18,3 \pm 0,2$, $18,9 \pm 0,2$, $19,8 \pm 0,2$, $21,8 \pm 0,2$ og $22,1 \pm 0,2$ grader 2θ . I andre slike utførelsesformer har mønster B monocholinsaltet et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som omfatter fem eller flere topper valgt fra gruppen bestående av $8,0 \pm 0,2$, $9,4 \pm 0,2$, $11,0 \pm 0,2$, $13,0 \pm 0,2$, $13,3 \pm 0,2$,

20 $13,7 \pm 0,2$, $15,9 \pm 0,2$, $17,0 \pm 0,2$, $17,4 \pm 0,2$, $18,3 \pm 0,2$, $18,9 \pm 0,2$, $19,8 \pm 0,2$, $21,8 \pm 0,2$ og $22,1 \pm 0,2$ grader 2θ .

I noen utførelsesformer har mønster B monocholinsaltet et røntgendiffraksjonsmønster vesentlig som vist i fig. 21. 2θ verdiene for toppene i fig. 21 (og deres intensiteter) er som følger: 7,96 (41), 9,38 (34), 10,96 (24), 12,98 (76), 13,34 (33), 13,72 (37), 15,90 (100), 17,03 (60), 17,42 (37), 18,30

25 (31), 18,85 (93), 19,82 (90), 21,76 (38) og 22,06 (46).

Denne oppfinnelsen vedrører også, delvis, en fremgangsmåte for fremstilling av mønster B monocholinsaltet. Det ble fremstilt ved suspendering av amorft cholinsalt i etylacetat i syv dager.

G6. *Krystallinsk form av N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksyfenyl)naftalen-2-yl)metansulfonamid, dicholinsalt.*

30

Foreliggende oppfinnelse vedrører også, delvis en krystallinsk form av N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksyfenyl)naftalen-2-yl)metansulfonamid, dicholinsalt.

I noen utførelsesformer har cholinsaltet et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som omfatter én eller flere topper valgt fra gruppen bestående av $8,6 \pm 0,2$, $11,0 \pm 0,2$, $12,9 \pm 0,2$, $17,0 \pm 0,2$, $17,5 \pm 0,2$, $18,9 \pm 0,2$, $19,8 \pm 0,2$ og $21,9 \pm 0,2$

35

grader 2 θ . I noen slike utførelsesformer har dicholinsaltet et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som omfatter tre eller flere topper valgt fra gruppen bestående av 8,6 $\pm$ 0,2, 11,0 $\pm$ 0,2, 12,9 $\pm$ 0,2, 17,0 $\pm$ 0,2, 17,5 $\pm$ 0,2, 18,9 $\pm$ 0,2, 19,8 $\pm$ 0,2 og 21,9 $\pm$ 0,2 grader 2 θ . I andre slike utførelsesformer har dicholinsaltet et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som omfatter fem eller flere topper valgt fra gruppen bestående av 8,6 $\pm$ 0,2, 11,0 $\pm$ 0,2, 12,9 $\pm$ 0,2, 17,0 $\pm$ 0,2, 17,5 $\pm$ 0,2, 18,9 $\pm$ 0,2, 19,8 $\pm$ 0,2 og 21,9 $\pm$ 0,2 grader 2 θ .

I noen utførelsesformer har dicholinsaltet et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som omfatter én eller flere topper valgt fra gruppen bestående av 8,6 $\pm$ 0,2, 11,0 $\pm$ 0,2, 12,9 $\pm$ 0,2, 17,0 $\pm$ 0,2, 17,5 $\pm$ 0,2, 18,9 $\pm$ 0,2, 19,8 $\pm$ 0,2, 21,9 $\pm$ 0,2 og 22,1 $\pm$ 0,2 grader 2 θ . I noen slike utførelsesformer har dicholinsaltet et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som omfatter tre eller flere topper valgt fra gruppen bestående av 8,6 $\pm$ 0,2, 11,0 $\pm$ 0,2, 12,9 $\pm$ 0,2, 17,0 $\pm$ 0,2, 17,5 $\pm$ 0,2, 18,9 $\pm$ 0,2, 19,8 $\pm$ 0,2, 21,9 $\pm$ 0,2 og 22,1 $\pm$ 0,2 grader 2 θ . I andre slike utførelsesformer har dicholinsaltet et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som omfatter fem eller flere topper valgt fra gruppen bestående av 8,6 $\pm$ 0,2, 11,0 $\pm$ 0,2, 12,9 $\pm$ 0,2, 17,0 $\pm$ 0,2, 17,5 $\pm$ 0,2, 18,9 $\pm$ 0,2, 19,8 $\pm$ 0,2, 21,9 $\pm$ 0,2 og 22,1 $\pm$ 0,2 grader 2 θ .

I noen utførelsesformer har dicholinsaltet et røntgenpulverdiffraksjonsmønster vesentlig som vist i fig. 23. 2 θ verdier for toppene i fig. 23 (og deres intensiteter) er som følger: 8,62 (28), 10,98 (29), 12,93 (50), 15,88 (100), 17,03 (42), 17,47 (29), 18,88 (66), 19,82 (57), 21,89 (42), 2,07 (41).

Foreliggende oppfinnelse vedrører også, delvis, en fremgangsmåte for fremstilling av dicholinsaltet. Det ble fremstilt ved suspendering av forbindelsen IB-L0-2.3 (200 mg) i 0,75 ml MeOH. Cholinhydroksid i MeOH (210 ml, 45 vekt%, 2,10 molar ekvivalent) ble tilsatt. Reaksjonsblandingen ble konsentrert, og 4 ml acetonitril og 6 ml isopropylacetat ble tilsatt. Reaksjonsblandingen ble deretter tilført spormengder av forbindelse IB-L0-2.3 monokaliumsalt såkrytaller (diskutert ovenfor). Reaksjonsblandingen begynte å krystallisere kort etter. Støkkiometrien til saltet ble bestemt ved oppløsning ^1H NMR.

H. Sammensetninger.

Foreliggende oppfinnelse er også rettet, delvis, til sammensetninger som omfatter én eller flere krystallinske forbindelser og salter diskutert i del G ovenfor. I noen utførelsesformer omfatter sammensetningene én eller flere vesentlig faserene krystallinske former (forbindelser/salter/solvater/hydrater)

diskutert i del G ovenfor. Sammensetningene kan være farmasøytiske sammensetninger.

I noen utførelsesformer omfatter sammensetningene videre ett eller flere ytterligere terapeutiske midler. Slike terapeutiske midler kan, men behøver ikke
5 å være, ytterligere HCV-inhibitorer.

Den foretrukne sammensetningen avhenger av fremgangsmåte for administrering, og omfatter typisk én eller flere konvensjonelle farmasøytisk akseptable bærere, adjuvanter og/eller vehikler (sammen referert til som "eksipienter"). Formulering av medikamenter er generelt diskutert i f.eks.
10 Hoover, J., Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., 1975) og Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (Lippincott Williams & Wilkins, 2005).

Faste doseringsformer for oral administrering innbefatter, f.eks., kapsler, tabletter, piller, pulvere og granuler. I slike faste doseringsformer blir
15 forbindelsene eller saltene vanligvis kombinert med én eller flere eksipienter. Hvis administrert pr. os, kan forbindelsene eller saltene bli blandet med, f.eks., laktose, sukrose, maispulver, celluloseestere av alkansyrer, cellulosealkylestere, talk, stearinsyre, magnesiumstearat, magnesiumoksid, natrium- og kalsiumsalter av fosforsyrer og svovelsyrer, gelatin, akasiagummi,
20 natriumalginat, polyvinylpyrrolidon og/eller polyvinylalkohol, og deretter tablettddannet eller innkapslet for hensiktsmessig administrering. Slike kapsler eller tabletter kan inneholde en formulering med kontrollert frigjøring, som kan bli tilveiebrakt i, f.eks. en dispersjon av forbindelsen eller saltet i hydroksypropylmetylcellulose. Når det gjelder kapsler, tabletter og piller, kan
25 doseringsformene også omfatte bufringsmidler, så som natriumsitrat, eller magnesium eller kalsiumkarbonat, eller bikarbonat. Tabletter og piller kan i tillegg bli fremstilt med enteriske belegg.

Flytende doseringsformer for oral administrering inkluderer, f.eks., farmasøytisk akseptable emulsjoner (inkludert både olje-i-vann og vann-i-olje emulsjoner),
30 løsninger (som inkluderer både vandige og ikke-vandige løsninger), suspensjoner (inkludert både vandige og ikke-vandige suspensjoner), siruper og eliksirer inneholdende inerte fortynningsmidler som vanligvis blir anvendt innenfor fagområdet (f.eks. vann). Slike sammensetninger kan også omfatte, f.eks., fuktemidler, emulgeringsmidler, suspenderingsmidler og smaksmidler
35 (f.eks. søtningsmidler), og/eller parfymeringsmidler.

Parenteral administrering inkluderer subkutane injeksjoner, intravenøse injeksjoner, intramuskulære injeksjoner, intrasternale injeksjoner og infusjoner. Injiserbare prepareringer (f.eks. sterile injiserbare vandige eller oljeholdige suspensjoner) kan bli formulert ifølge kjent teknikk ved anvendelse av egnede dispergeringsmidler, fuktemidler og/eller suspenderingsmidler. Akseptable bærere og løsningsmidler inkluderer, f.eks., vann, 1,3-butandiol, Ringers løsning, isotonisk natriumkloridløsning, blandede fikserte oljer (f.eks. syntetiske mono- eller diglyserider), fettsyrer (f.eks. oljesyre), dimetylacetamid, overflateaktive midler (f.eks. ioniske og ikke-ioniske detergenter), og/eller polyetylenglykoler.

Formuleringer for parenteral administrering kan f.eks. bli fremstilt fra sterile pulvere eller granuler som har én eller flere av eksipientene nevnt for anvendelse i formuleringene for oral administrering. En forbindelse eller et salt ifølge oppfinnelsen kan bli løst opp i vann, polyetylenglykol, propylenglykol, etanol, maisolje, bomullsfrøolje, peanøttolje, sesamolje, benzylalkohol, natriumklorid og/eller forskjellige buffere. pH kan bli justert, om nødvendig, med en egnet syre, base eller buffer.

Suppositorier for rektal administrering kan bli fremstilt ved, f.eks., blanding av en forbindelse eller salt ifølge oppfinnelsen med en egnet ikke-irriterende eksipient som er fast ved ordinære temperaturer, men som er flytende ved rektal temperatur, og som derfor vil smelte i rektum for å frigjøre medikamentet. Egnede eksipienter inkluderer, f.eks., kakaosmør; syntetiske mono-, di- eller triglyserider, fettsyrer og/eller polyetylenglykoler.

Topisk administrering innbefatter anvendelse av transdermal administrering, så som transdermale plastre eller iontoforeseanordninger.

Andre eksipienter og administreringsmåter kjent innenfor det farmasøytiske området kan også bli anvendt.

Den foretrukne totale daglige dosen av forbindelsen eller saltet (administrert i enkle eller oppdelte doser) er typisk fra omtrent 0,001 til omtrent 100 mg/kg, mer foretrukket fra omtrent 0,001 til omtrent 30 mg/kg, og enda mer foretrukket fra omtrent 0,01 til omtrent 10 mg/kg (dvs. mg av forbindelsen eller saltet pr. kg kroppsvekt). Doseringsenhets sammensetninger eller faktorer derav for å danne den daglige dosen. I mange tilfeller vil administrering av forbindelsen eller saltet bli gjentatt en mengde ganger. Multiple doser pr. dag kan typisk bli anvendt for å øke den totale daglige dosen, om ønskelig.

Faktorer som påvirker det foretrukne doseringsregimet inkluderer type, alder, vekt, kjønn, diett og tilstanden til pasienten; hvor alvorlig den patologiske tilstanden er; administreringsvei; farmakologiske betraktninger, så som aktivitet, effektivitet, farmakokinetikk og toksikologiske profiler av den bestemte forbindelsen eller saltet som blir anvendt; om et medikamentleveringssystem blir anvendt; og om forbindelsen eller saltet blir administrert som del av en medikamentkombinasjon. Følgelig kan doseringsregimet som blir anvendt variere i stor grad, og kan derfor bli avledet fra det foretrukne doseringsregimet som er angitt ovenfor.

I. Fremgangsmåter for anvendelse.

Foreliggende oppfinnelse er også delvis rettet mot de krystallinske formene ifølge oppfinnelsen for anvendelse ved inhibering av replikasjonen av et RNA-virus. Anvendelsen omfatter eksponering av viruset for én eller flere forbindelser og/eller salter ifølge oppfinnelsen. I noen utførelsesformer blir replikasjon av RNA-viruset inhibert *in vitro*. I andre utførelsesformer blir replikasjon av RNA-viruset inhibert *in vivo*. I noen utførelsesformer er RNA-viruset hvis replikasjon blir inhibert et enkelttrådet, positivt sense RNA-virus. I noen slike utførelsesformer er RNA-viruset hvis replikasjon blir inhibert et virus fra *Flaviviridae* familien. I noen slike utførelsesformer er RNA-viruset hvis replikasjon blir inhibert HCV.

Foreliggende oppfinnelse er også delvis rettet mot de krystallinske formene ifølge oppfinnelsen for anvendelse ved inhibering av HCV RNA polymerase. Anvendelsen omfatter eksponering av polymerasen for én eller flere forbindelser og/eller salter ifølge oppfinnelsen. I noen utførelsesformer blir HCV RNA polymeraseaktivitet inhibert *in vitro*. I andre utførelsesformer blir HCV RNA polymeraseaktivitet inhibert *in vivo*.

Betegnelsen "inhiberende" betyr redusering av nivået av RNA-virusreplikasjon/HCV polymeraseaktivitet enten *in vitro* eller *in vivo*. F.eks., dersom en forbindelse/salt ifølge oppfinnelsen reduserer nivået av RNA-virusreplikasjon med minst omtrent 10 % sammenlignet med nivået av RNA-virusreplikasjon før viruset ble eksponert for forbindelsen/saltet, da inhiberer forbindelsen/saltet RNA-virusreplikasjonen. I noen utførelsesformer kan forbindelsen/saltet inhibere RNA-virusreplikasjon med minst omtrent 20 %, minst omtrent 30 %, minst omtrent 40 %, minst omtrent 50 %, minst omtrent

60 %, minst omtrent 70 %, minst omtrent 80 %, minst omtrent 90 % eller minst omtrent 95 %.

Foreliggende oppfinnelse er også delvis rettet mot de krystallinske formene ifølge oppfinnelsen for anvendelse ved behandling av en sykdom som kan bli behandlet ved inhibering av HCV RNA polymerase. Følgelig er foreliggende oppfinnelse også delvis rettet mot de krystallinske formene ifølge oppfinnelsen for anvendelse ved behandling av hepatitt C i et dyr som trenger slik behandling. Disse anvendelsene omfatter å administrere til dyret én eller flere forbindelser og/eller salter ifølge oppfinnelsen, og, eventuelt, ett eller flere ytterligere terapeutiske midler. I noen utførelsesformer blir en terapeutisk effektiv mengde av forbindelsen(ene) og/eller salt(er) administrert til dyret. "Behandling" betyr lindring, undertrykking, utrydding, forebygging, redusering av risiko for, og/eller forsinkelse av at sykdom som blir behandlet oppstår. Søkerne er av den spesifikke oppfatningen at betegnelsen "behandling" omfatter administrering av forbindelsene og/eller saltene ifølge oppfinnelsen til en HCV-negativ pasient som er en kandidat for en organtransplantasjon. Fremgangsmåtene for behandling er spesielt nyttig for anvendelse med mennesker, men kan bli anvendt med andre dyr, spesielt pattedyr. En "terapeutisk effektiv mengde" eller "effektiv mengde" er en mengde som vil oppnå målet for behandling av den målsøkte tilstanden.

I noen utførelsesformer omfatter anvendelsene kombinasjonsterapi, hvor forbindelsen(ene) og/eller saltet(ene) ifølge oppfinnelsen blir samadministrert med en andre (eller til og med en tredje, fjerde, etc.) forbindelse, så som f.eks. et annet terapeutisk middel anvendt for å behandle hepatitt C (f.eks. interferon eller interferon/ribavirinkombinasjon, eller en HCV-inhibitor så som, f.eks., en HCV-polymeraseinhibitor eller en HCV-proteaseinhibitor). Forbindelsen(ene) og/eller salt(ene) ifølge denne oppfinnelsen kan også bli samadministrert med terapeutiske midler andre enn terapeutiske midler som blir anvendt for å behandle hepatitt C (f.eks. anti-HIV-midler). I disse utførelsesformene for samadministrering kan forbindelsen(ene) og/eller salt(ene) ifølge oppfinnelsen og det andre terapeutiske middel(ene) bli administrert i en vesentlig simultan måte (f.eks., eller i løpet av omtrent 5 min. fra hverandre), på en sekvensiell måte, eller begge. Det er betraktet at slike kombinasjonsterapier kan inkludere administrering av ett terapeutisk middel flere ganger mellom administreringene av det andre. Tidsperioden mellom administrering av hvert middel kan variere fra noen få sekunder (eller mindre) til flere timer eller dager, og vil f.eks. avhenge av egenskapene til hver sammensetning og det aktive ingredienset

(f.eks. potens, oppløselighet, biotilgjengelighet, halveringstid og kinetisk profil), samt tilstanden til pasienten. Forbindelsen(ene) og/eller salt(ene) ifølge denne oppfinnelsen, og det andre, f.eks. terapeutiske midlet, kan også bli administrert i en enkelt formulering.

5 Foreliggende oppfinnelse er også rettet, delvis, på anvendelse av én eller flere krystallinske former ifølge oppfinnelsen, og, eventuelt ett eller flere ytterligere terapeutiske midler for å fremstille et medikament. I noen utførelsesformer er medikamentet for samadministrering med ett eller flere ytterligere terapeutiske midler.

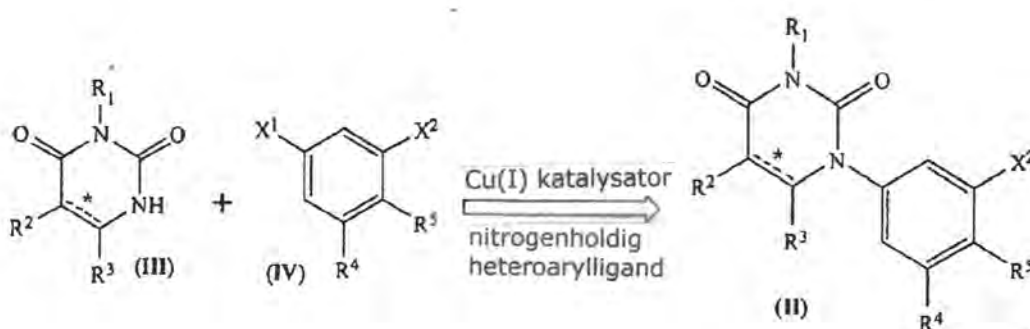
10 I noen utførelsesformer er medikamentet for inhibering av replikasjon av et RNA-virus.

I noen utførelsesformer er medikamentet for behandling av hepatitt C.

Foreliggende oppfinnelse er også rettet, delvis, mot én eller flere krystallinske former ifølge oppfinnelsen og, eventuelt, ett eller flere ytterligere terapeutiske midler, for anvendelse som et medikament. I noen utførelsesformer er medikamentet for inhibering av replikasjonen av et RNA-virus. I andre utførelsesformer er medikamentet for behandling av hepatitt C.

J. Fremgangsmåter for fremstilling.

20 Foreliggende oppfinnelse angår også delvis en fremgangsmåte for fremstilling av forbindelser med formel II. Fremgangsmåten omfatter omsetning av en forbindelse ifølge formel III med en forbindelse ifølge formel IV i nærvær av (i) kobber (I)-saltkatalysator og (ii) nitrogenholdig heteroarylligand:



25 I overnevnte fremgangsmåte er R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , X^1 og X^2 som diskutert ovenfor.

Søkerne har funnet at fremgangsmåten generelt resulterer i substitusjon av N1-hydrogen av uracilderivatforbindelse III som følgelig resulterer i mellomprodukt

II. Når X^2 i mellomproduktforbindelsen II er klor, brom eller jod, da er forbindelse II egnet for påfølgende reaksjon (f.eks. Suzuki-kobling med en hensiktsmessig boronsyre eller boronater) for å tilveiebringe forbindelsen med formel I. Med andre ord, når X^2 i mellomproduktforbindelsen II er klor, brom eller jod, er overnevnte fremgangsmåte også egnet for fremstilling av forbindelser med formel I.

I noen utførelsesformer er forbindelse III uracil, og forbindelse IV korresponderer i struktur med en forbindelse valgt fra gruppen bestående av forbindelsen IV-I, IV-Br og IV-Cl, idet forbindelsene IV-I og IV-Br typisk resulterer i et bedre utbytte enn forbindelsen IV-Cl.

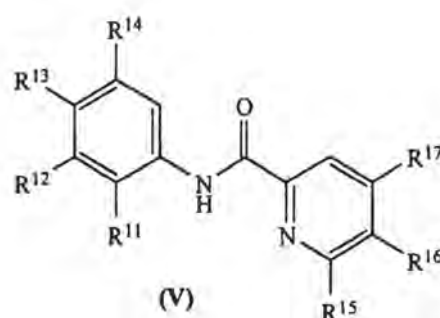
Egnede Cu(I) katalysatorer inkluderer, f.eks. CuI, CuBr, CuCl, Cu₂O og CH₃C(O)OCu. I noen utførelsesformer er katalysatoren valgt fra gruppen bestående av CuI og CuBr. I noen slike utførelsesformer er katalysatoren CuI. I andre slike utførelsesformer er katalysatoren CuBr.

I noen utførelsesformer blir fremgangsmåten utført i nærvær av en base. I noen slike utførelsesformer er basen en uorganisk base. Egnede uorganiske baser inkluderer, f.eks., kalium, natrium og cesiumsalter (f.eks. K₂CO₃, K₃PO₄, Cs₂CO₃, Na₂CO₃). I noen utførelsesformer er basen valgt fra gruppen bestående av kaliumsalt og cesiumsalt. I noen slike utførelsesformer er saltet valgt fra gruppen bestående av K₃PO₄ og Cs₂CO₃. I noen utførelsesformer omfatter basen et kaliumsalt. I noen slike utførelsesformer er kaliumsaltet K₂CO₃. I andre slike utførelsesformer er kaliumsaltet K₃PO₄. I noen utførelsesformer omfatter basen et cesiumsalt. I noen slike utførelsesformer er kaliumsaltet Cs₂CO₃.

Typisk blir fremgangsmåten utført i nærvær av et løsningsmiddel. Egnede løsningsmidler inkluderer, f.eks., dimetylsulfoksid (DMSO), dimetylformamid (DMF) og acetonitril (MeCN). I noen utførelsesformer er løsningsmidlet DMSO.

Typisk blir fremgangsmåten utført ved en temperatur på fra omtrent 40 til omtrent 130°C.

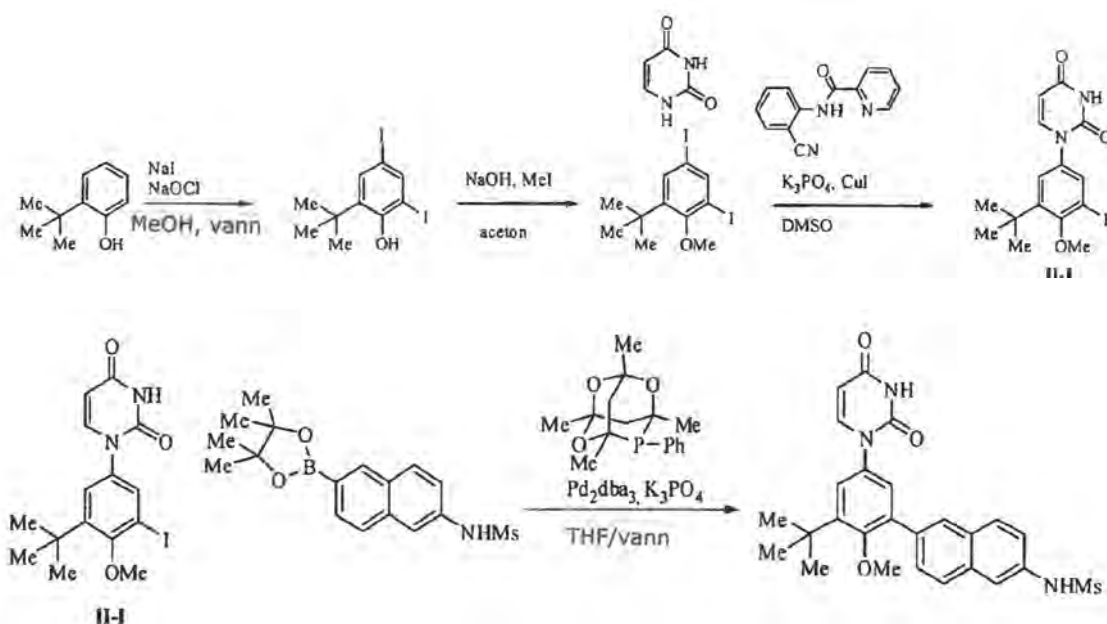
I noen utførelsesformer omfatter den nitrogenholdige heteroarylliganden 8-hydroksykinolin. I andre utførelsesformer omfatter liganden 2-(2-pyridyl)-benzimidazol. I ytterligere andre utførelsesformer omfatter liganden en pikolinamidforbindelse som korresponderer i struktur med formel V:



I formel V blir **R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶** og **R¹⁷** uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, C₁₋₄-perfluoralkyl, C₁₋₄-alkyloksy, C₁₋₄-haloalkyl, klor eller cyano. I noen utførelsesformer er **R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶** og **R¹⁷** uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, metyl, metoksy, trifluormetyl, klor og cyano. I noen utførelsesformer omfatter liganden med formel V N-(4-cyanofenyl)pikolinamid. I andre utførelsesformer omfatter liganden med formel V N-(2-cyanofenyl)pikolinamid.

I noen utførelsesformer omfatter fremgangsmåten (a) fremstilling av en forbindelse med formel IV; og (b) omsetning av en forbindelse med formel III med en forbindelse med formel IV i nærvær av (i) kobber (I) saltkatalysator og (ii) nitrogenholdig heteroarylligand, eventuelt i nærvær av uorganisk base.

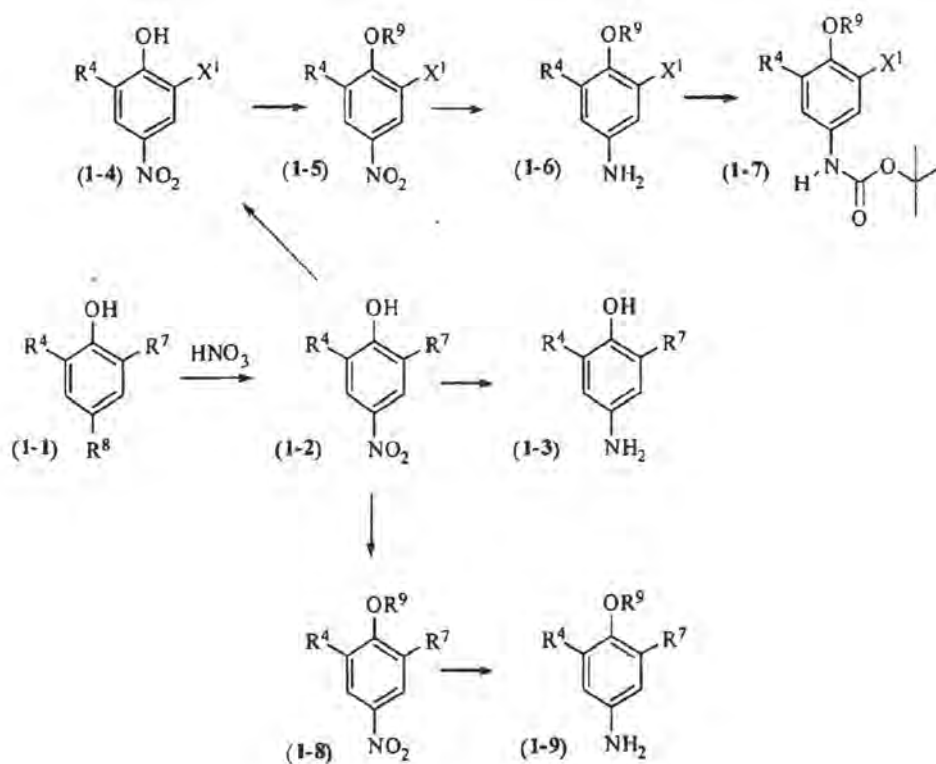
Forbindelsen med formel IV-I kan bli fremstilt ved, f.eks., omdanning av 2-tert-butylfenol til 2-tert-butyl-4,6-dijodfenol (ved, f.eks., omsetning av denne med NaI og NaOCl), og deretter omdanning av 2-tert-butyl-4,6-dijodfenol til 1-tert-butyl-3,5-dijod-2-metoksybenzen (ved, f.eks., behandling derav med CH₃I i nærvær av en base, så som, f.eks. NaOH).



Forbindelse med formel IV-Br kan bli fremstilt ved, f.eks. omdanning av 2-tert-butylfeno i 2,4-dibrom-6-tert-butylfenol (ved, f.eks. omsetting der med 1,3-dibrom-5,5-dimetylimidazolidin-2,4-dion), og deretter omdanning av 2,4-dibrom-6-tert-butylfenol i 1,5-dibrom-3-tert-butyl-2-metoksybenzen (ved, f.eks., behandling derav med CH_3I i nærvær av KOtBu).

Ytterligere informasjon angående fremstilling av forbindelsene med formlene I og II (og deres salter) er tilveiebrakt i den generelle diskusjonen og/eller spesifikke synteseeksempler nedenfor. I diskusjonen nedenfor har **R¹, R², R³, R⁴, R⁵, L, R^A, R^B, R^C, R^D, R⁶, R^E, R^F, R^G, R^H, R^I, R^J, R^K, X¹, X²** betydningen diskutert ovenfor dersom ikke annet er angitt.

Skjema 1



Forbindelse (1-1), hvor **R⁷** er, f.eks., hydrogen eller $-\text{CO}_2\text{Me}$, og **R⁸** er, f.eks., hydrogen eller t-butyl, kan bli behandlet med salpetersyre i løsningsmidler så som, f.eks., eddiksyre eller vann, i et temperaturområde på omtrent 0 til omtrent 35°C over omtrent 1 til omtrent 5 t, for å tilveiebringe forbindelsen (1-2). Forbindelsen (1-2) kan deretter bli redusert ved anvendelse av betingelser kjent for fagfolk innenfor dette området, for å tilveiebringe korresponderende anilin (1-3). Typiske betingelser for denne reduksjonen inkluderer anvendelse av hydrogen ved et trykk på omtrent 1 til omtrent 5 atmosfærer, i nærvær av en katalysator så som, f.eks., palladium eller platina på trekull i et

løsningsmiddel så som, f.eks., tetrahydrofuran, etylacetat, etanol eller heksan ved eller nær ved omgivelsestemperatur over en periode på omtrent 1 til omtrent 12 t. Avhengig av de funksjonelle gruppene som er tilstede, kan en alternativ reduksjonsprosedyre være mer hensiktsmessig, så som f.eks.

- 5 anvendelse av jernpulver i nærvær av en svak syre så som, f.eks. ammoniumklorid eller fortynnet saltsyre ved tilbakeløpstemperaturer i en blanding av løsningsmidler inneholdende, f.eks., metanol, vann, og/eller tetrahydrofuran over omtrent 1 til omtrent 12 t. Et annet sett av reaksjonsbetingelser inkluderer anvendelse av natriumborhydrid i en
- 10 løsningsmiddelblanding så som, f.eks., vann og tetrahydrofuran. Et ytterligere annet sett av reduksjonsbetingelser inkluderer anvendelse av tinn(II)klorid i nærvær av saltsyre i slike løsningsmidler så som f.eks., vann og metanol, eller blandinger derav.

- Forbindelsen (1-2) kan bli modifisert før reduksjonen. F.eks., behandling av
- 15 forbindelse (1-2), hvor **R⁷** er hydrogen, med jodmonoklorid i en blanding av metanol og vann ved eller nær omgivelsestemperatur over en periode på omtrent 8 til omtrent 24 t, tilveiebringer forbindelsen (1-4), hvor **X¹** er jod. Alternativt kan forbindelsen (1-2) bli behandlet med pyridiniumhydrobromidperbromid i et løsningsmiddel så som, f.eks., eddiksyre
 - 20 ved eller nær ved omgivelsestemperatur over en periode på omtrent 2 til omtrent 16 t for å tilveiebringe forbindelsene (1-4), hvor **X¹** er brom. Modifikasjoner kan bli introdusert ved en fenolgruppe i forbindelsen (1-4). F.eks. kan fenol bli alkylert med alkylhalider (f.eks. metyliodid), alkylsulfater (f.eks. metylsulfat), alkenylhalider (f.eks. allylbromid), alkynylhalider (f.eks. propargylbromid) i nærvær av en base så som, f.eks., kaliumkarbonat,
 - 25 kaliumkarbonat i aceton, natriumhydrid i metylformamid, eller kalium t-butoksid i tetrahydrofuran, ved temperaturer fra omtrent 0 til omtrent 35°C over en periode på omtrent 1 til omtrent 24 t for å tilveiebringe forbindelsen (1-5), hvor **R⁹** er, f.eks., alkyl, alkenyl eller alkynyl. Alternativt kan alkyleringen bli
 - 30 oppnådd ved anvendelse av et reagens så som (trimetylsilyl) diazometan i løsningsmidler så som, f.eks., metanol eller t-butylmetyleter, eller blandinger derav, i et forseglet rør ved eller nær ved romtemperatur over omtrent 8 til omtrent 24 t. Forbindelsen (1-5) kan deretter bli redusert til forbindelsen (1-6) ved anvendelse av jernpulver eller tinn(II)kloridbetingelsene beskrevet ovenfor.
 - 35 En alternativ reduksjonsprosedyre anvender hydrogenering ved omtrent 1 atmosfære trykk med en katalysator så som 5 % platina på sulfatholdig karbon i et løsningsmiddel så som metanol. Beskyttelse av det resulterende anilinet av forbindelse (1-6) med, f.eks., et t-butylkarbamat, kan bli oppnådd ved

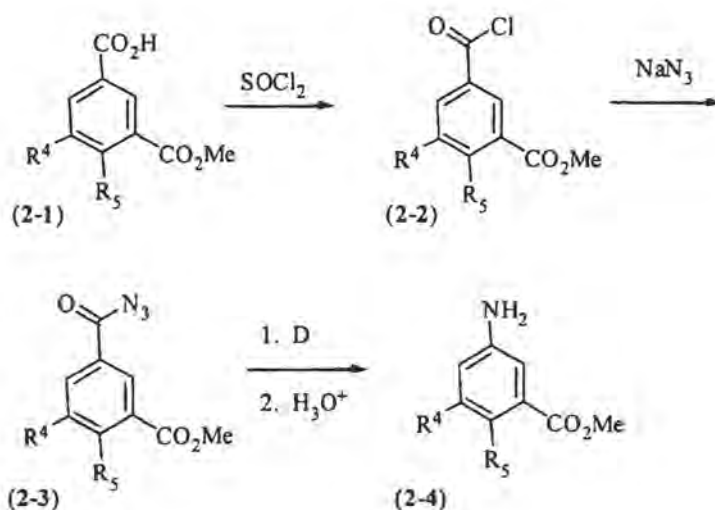
behandling med ditertbutyldikarbonat i et løsningsmiddel så som, f.eks., tetrahydrofuran eller dioksan ved en temperatur på omtrent 50 til omtrent 65°C i omtrent 1 til omtrent 8 t, tilveiebringer forbindelse (1-7).

Modifikasjoner kan også oppstå ved fenolgruppen i forbindelsen (1-2). Fagfolk innenfor dette området kan alkylere fenol av forbindelsen (1-2) ved anvendelse av f.eks. betingelsene beskrevet ovenfor, for å oppnå forbindelse (1-8).

Forbindelse (1-8) blir transformert til forbindelse (1-9) ved anvendelse av f.eks. én eller flere av hensiktsmessige reduksjonsbetingelser beskrevet ovenfor.

En annen modifikasjon av fenylgruppen i forbindelse (1-2) er sulfonylering for å tilveiebringe forbindelse (1-8), hvor **R⁹** er alkylsulfonyl, karbosyklisulfonyl eller haloalkylsulfonyl. En slik forbindelse kan bli fremstilt ved eksponering av forbindelse (1-2) for sulfonylklorider så som, f.eks., metansulfonylchlorid, sykloheksansulfonylchlorid, benzensulfonylchlorid eller 3-klorpropansulfonylchlorid i nærvær av en base så som, f.eks., trietylamin, diisopropylamin eller pyridin, i et løsningsmiddel så som, f.eks., diklormetan ved eller nær omgivelsestemperatur i en periode på omtrent 1 til omtrent 24 t. Fagfolk innenfor dette området kan deretter transformere forbindelse (1-8) til forbindelse (1-9) med et hensiktsmessig sett av reduksjonsbetingelser.

Skjema 2

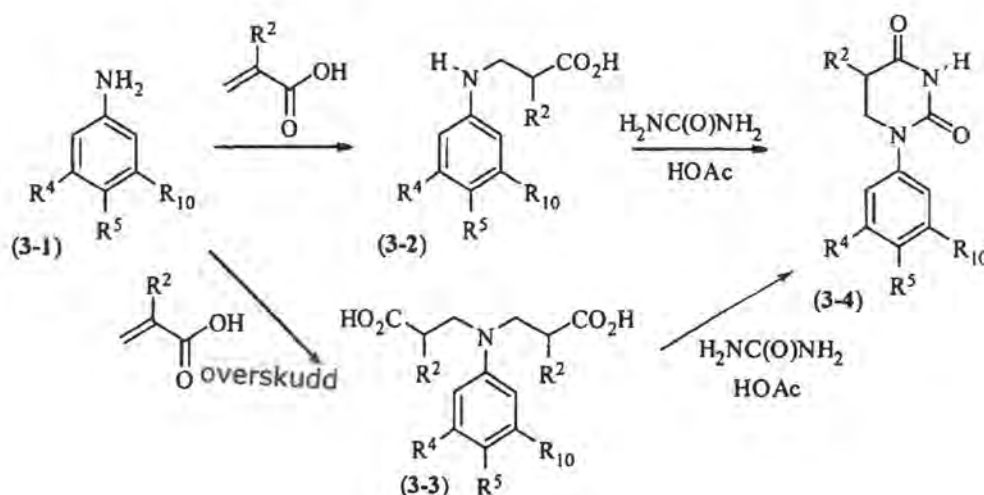


Anilin (2-4) kan bli fremstilt ved anvendelse av Curtius rearrangement.

Forbindelse (2-1), hvor **R⁴** ikke er amino, kan bli behandlet i tilbakeløpende tionylchlorid med en katalytisk mengde dimetylformamid i omtrent 1 til omtrent 4 t, for å oppnå syrekloridet (2-2). Behandling med tionylchlorid ved tilbakeløpstemperatur i løsningsmidler så som, f.eks., kloroform eller toluen tilveiebringer også forbindelse (2-2). Forbindelse (2-2) kan bli omsatt med en

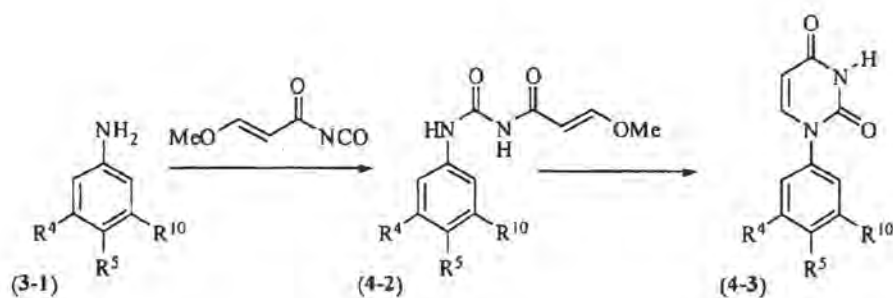
vandig løsning av natriumazid i et løsningsmiddel så som, f.eks., aceton over omtrent 1 til omtrent 8 t for å tilveiebringe asylazidet (2-3). Forbindelse (2-3) kan deretter gjennomgå et Curtius rearrangement i tilbakeløpende løsningsmidler så som dioksan eller toluen. Mellomproduktet isocyanat blir hydrolysert med en vandig syre, så som fortynnet saltsyre i et løsningsmiddel så som dimetoksyetan, for å tilveiebringe forbindelse (2-4).

Skjema 3



Forbindelse (3-1), hvor **R¹⁰** er, f.eks., hydrogen, brom, jod eller -CO₂Me, kan bli behandlet med en akrylsyre alene eller nær omgivelsestemperatur i et løsningsmiddel så som, f.eks., toluen og oppvarmet til tilbakeløp over en periode på omtrent 15 til omtrent 48 t for å tilføre forbindelsen (3-2). Når et overskudd av en akrylsyre blir anvendt, blir forbindelsen (3-3) produsert. Forbindelsen (3-2) eller (3-3) kan bli behandlet med urea i et løsningsmiddel så som, f.eks., eddiksyre ved omtrent 100 til omtrent 120°C over omtrent 2 til omtrent 48 t for å tilføre forbindelsen (3-4).

Skjema 4

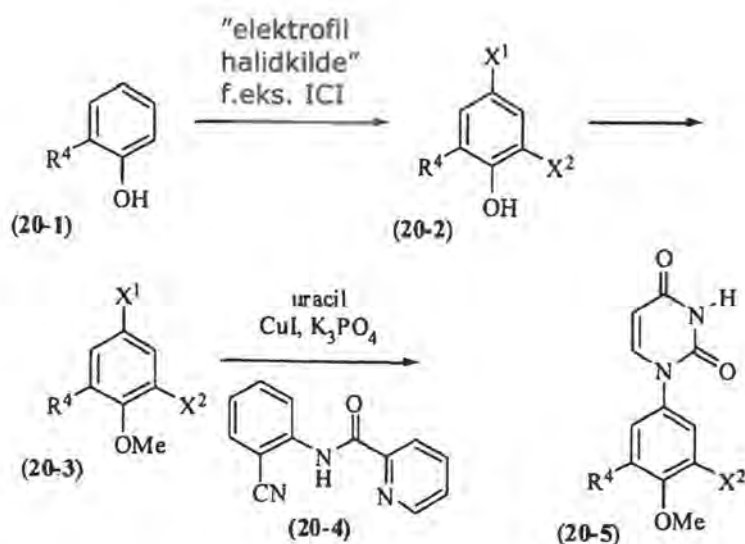


Forbindelse (4-2) kan bli fremstilt fra forbindelse (3-1) oppløst i løsningsmidler så som, f.eks., dimetylformamid eller dimetylacetamid ved tilsetning av en benzenløsning av (E)-3-metoksyakryloylisocyanat (fremstilt som beskrevet av Santana, L.; et al. J. Heterosyklisk Chem. 1999, 36, 293-295). Ved en

5 temperatur på omtrent -40 til omtrent -15°C under en inert atmosfære, og deretter oppvarmet til omgivelsestemperatur i fra omtrent 30 min. til omtrent 4 t. Forbindelse (4-2) kan bli behandlet med en syre så som, f.eks., svovelsyre i blandinger av vann og etanol i et temperaturområde på fra omtrent 90 til omtrent 110°C i omtrent 1 til omtrent 8 t, for å tilføre forbindelsen (4-3).

10 Alternativt kan forbindelsen (4-2) bli syklysert til uracil (4-3) under basiske betingelser beskrevet av Ueno, Y.; et al., J. Org. Chem. 70:7925-7935 (2005).

Skjema 5



Fenol (20-1), hvor **R⁴** er forskjellig fra amino, blir behandlet med en kilde for elektrofil halid, så som, f.eks., jodmonoklorid for å tilveiebringe dihalogenert forbindelse (20-2), hvor **X¹** og **X²** er uavhengig brom eller jod. Forbindelse (20-2) blir transformert til forbindelse (20-3) ved omsetning av et alkyleringsmiddel så som, f.eks., metylsulfat med en base så som, f.eks., kaliumkarbonat i tilbakeløpende aceton. Alternativt kan metyliodid i nærvær av en base så som,

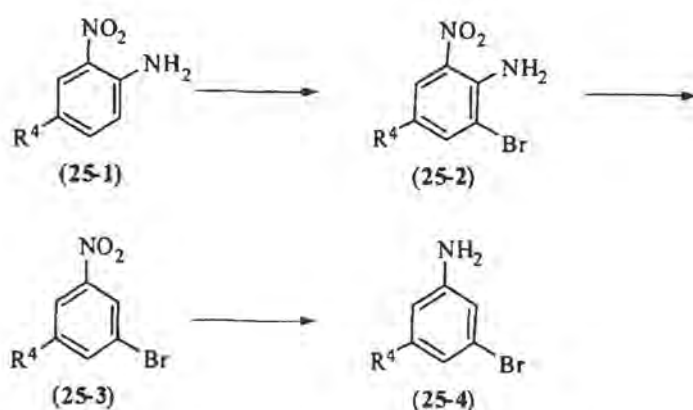
15 f.eks., kalium t-butoksid i et løsningsmiddel så som, f.eks., tetrahydrofuran, eller dimetylformamid også tilveiebringe forbindelse (20-3). I et ytterligere annet alternativ kan forbindelsen (20-2) bli metylert med (trimetylsilyl)diazometan i et løsningsmiddel så som, f.eks., t-butylmetyleter. Forbindelse (20-3) kan bli omsatt med uracil, ligand (20-4), kobber(I)iodid, og

20

kaliumfosfat i dimetylsulfoksid ved omtrent 40°C til omtrent 100°C for å tilveiebringe forbindelse (20-5).

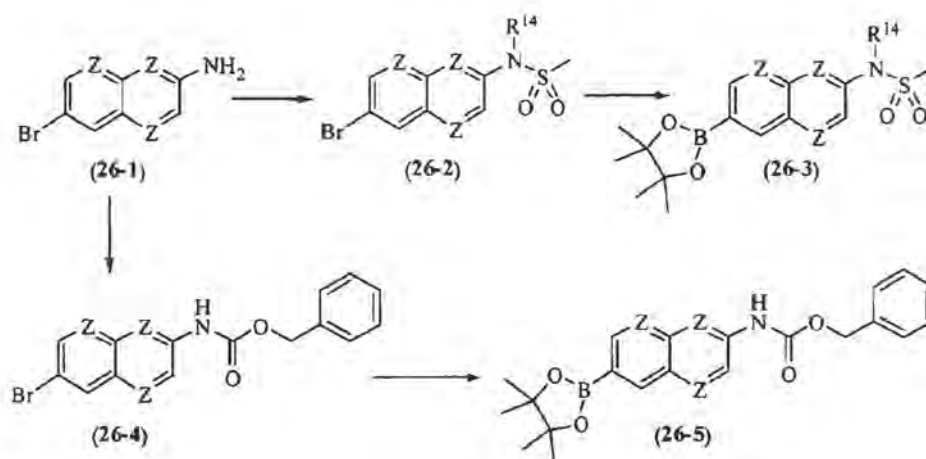
F.eks., når i forbindelse (20-3), R^4 er tert-butyl, X^1 er jod og X^2 er jod eller brom, kan forbindelse (20-3) bli omrørt med uracil, og forbindelse (20-4) i nærvær av CUI og K_2PO_4 i DMSO i omtrent 15 til omtrent 24 t ved omtrent 60°C for å tilveiebringe forbindelse (20-5). Alternativer til ligand (20-4) for dannelse av (20-5) er 8-hydroksykinolin og 2-(2-pyridyl)-benzimidazol.

Skjema 6



Forbindelse (25-1) kan bli brominert ved behandling med, f.eks., pyridiniumhydrobromidperbromid i et løsningsmiddel så som, f.eks., eddiksyre ved eller nær omgivelsestemperatur over en periode på omtrent 1 til omtrent 8 t for å tilveiebringe forbindelse (25-2). Aminogruppen til forbindelse (25-2) kan bli fjernet ved eksponering for t-butylnitritt i et løsningsmiddel så som, f.eks., dimetylformamid ved en temperatur innledningsvis ved omgivelsestemperatur, og deretter forøket til område på omtrent 50 til omtrent 65°C for å gi forbindelse (25-3). Ytterligere aliquoter av t-butylnitril kan bli tilsatt ved omgivelsestemperatur etterfulgt med oppvarming helt til transformeringen er fullført. Forbindelse (25-3) kan bli redusert til forbindelse (25-4) ved, f.eks., behandling med jern og ammoniumklorid.

Skjema 7



Forbindelse (26-1), hvor hver Z er uavhengig N eller CH, kan bli omdannet til en boronsyreester for anvendelse i Suzuki-reaksjoner. F.eks. kan forbindelsen med formel (26-1) bli omdannet til forbindelse (26-2), hvor **R¹⁴** er hydrogen eller metansulfonyl (når et overskudd av metansulfonylchlorid blir anvendt) ved behandling med metansulfonylchlorid i pyridin ved omtrent omgivelsestemperatur i omtrent 1 til omtrent 8 t.

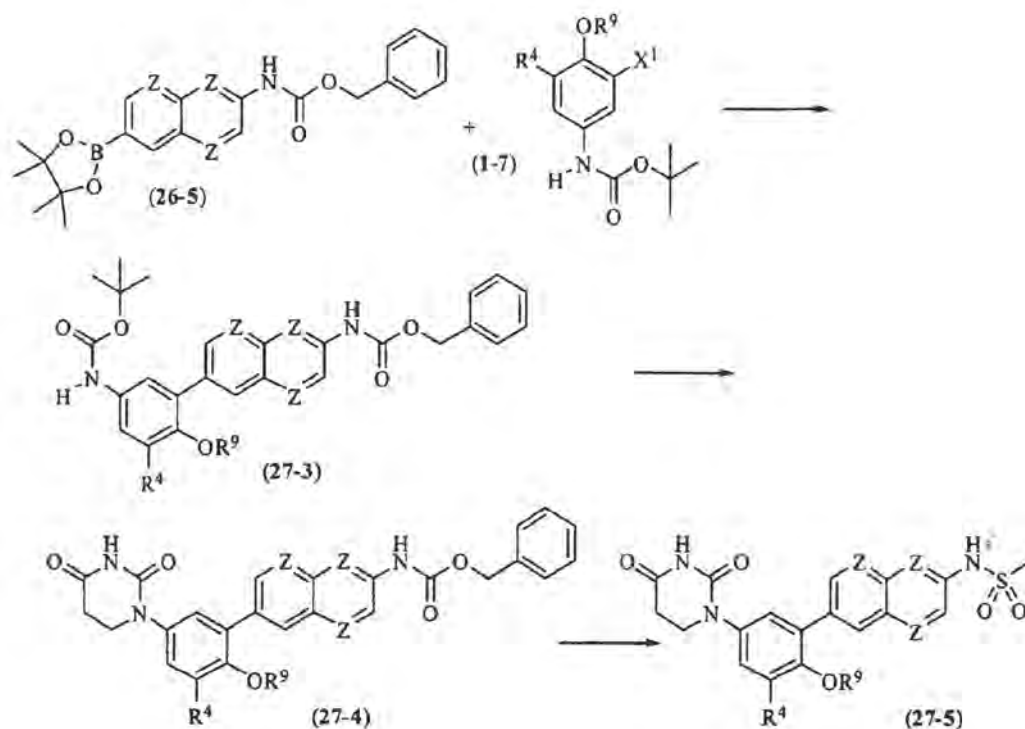
Forbindelse (26-2) kan bli transformert til forbindelse (26-3) ved behandling med pinakol-boran i nærvær av en katalysator så som f.eks. tris(dibenzylidinaeton)dipalladium (0), ligand så som, f.eks., tri-t-butylfosfin, og en base så som trietylamin i løsningsmidler så som, f.eks., tetrahydrofuran, dioksan eller toluen, ved temperaturer som varierer fra omgivelsestemperatur til omtrent 130°C.

Alternativt kan forbindelse (26-2) bli omsatt med bis(pinakolato)diboron i nærvær av en katalysator så som, f.eks., Combiphos® Pd6, diklor[1,1'-bis(difenylfosfino)ferrocenc]palladium (II) diklormetanadukt, eller palladiumacetat i nærvær av en ligand så som, f.eks., 2-disyκλοheksylfosfino-2',4',6'-triisopropylbifenyl (XPos), og en base så som, f.eks., kaliumacetat i løsningsmidler så som, f.eks., toluen, dioksan, tetrahydrofuran, dimetylformamid eller dimetylsulfoksid i temperaturer fra omtrent 60 til omtrent 130°C for å gi forbindelse (26-3).

Forbindelse (26-3) kan bli omdannet til beskyttet forbindelse (26-4) ved behandling med benzyklorformat innledningsvis ved omtrent 0°C i nærvær av mettett vandig natriumdikarbonat i en blanding av aceton og vann. Dette kan bli oppvarmet til omgivelsestemperatur og opprettholdt ved den temperaturen i omtrent 12 til omtrent 24 t. Deretter kan forbindelse (26-4) bli omdannet til

boronsyrepinakolester (26-5) ved anvendelse av reaksjonsbetingelsene beskrevet ovenfor.

Skjema 9



- 5 Forbindelse (26-5) hvor hver Z er uavhengig N eller CH, kan bli koblet med
forbindelse (1-7) under Suzuki-reaksjonsbetingelser for å tilveiebringe
forbindelse (27-3). Slike betingelser inkluderer, f.eks. anvendelse av en
palladiumkatalysator så som, f.eks., tris(dibenzylidinaeton)palladium (0),
palladiumacetat, bis(trifenylfosfin)palladium (II) klorid,
10 tetrakis(trifenylfosfin)palladium, eller diklor[1,1'-bis(difenylfosfino)ferrocen]
palladium (II) diklormetanaddukt; base så som, f.eks., kaliumkarbonat
kaliumfosfat, kalium t-butoksid, natriumkarbonat, cesiumkarbonat eller
cesiumfluorid; og løsningsmiddel så som f.eks., toluen, etanol, vann eller
tetrahydrofuran, eller blandinger derav oppvarmet i temperaturområdet fra
15 omtrent 40 til omtrent 130°C.

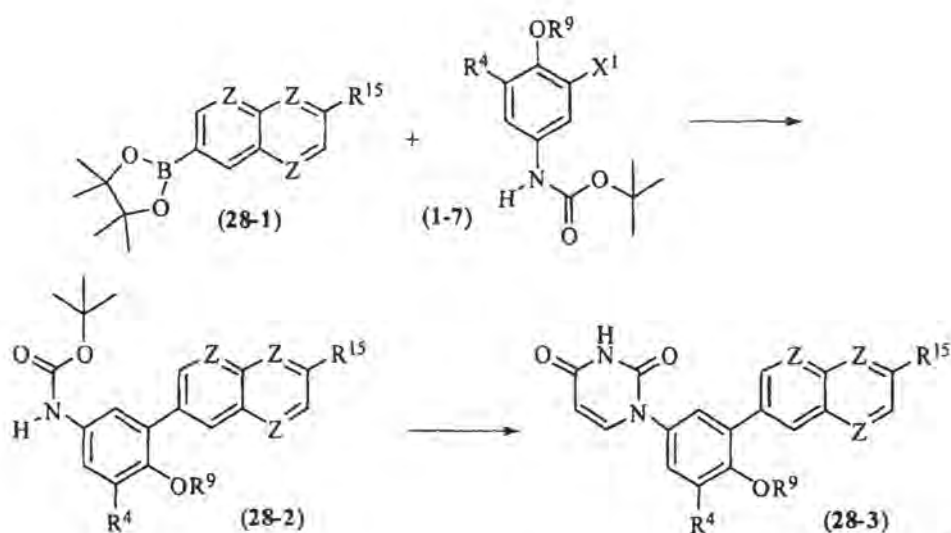
Forbindelse (27-3) kan bli transformert til forbindelse (27-4) i en tre-trinns
prosess. Det opprinnelige trinnet involverer fjerning av t-
butoksykarbonylbeskyttelsesgruppen med en syre så som, f.eks.,
trifluoreddiksyre i løsningsmiddel så som, f.eks., diklormetan eller saltsyre i

dioksan ved romtemperatur over omtrent 1 til omtrent 24 t. Deretter kan dihydropyrimidinon bli introdusert som beskrevet i skjema 3.

Forbindelse (27-5) kan bli oppnådd fra forbindelse (27-4) i en to-trinns sekvens.

Først blir beskyttelsesgruppen fjernet fra naftylamin under reduserende betingelser. Typisk, hydrogenering (~1 atmosfære trykk) i nærvær av en katalysator så som, f.eks., 10 % palladium på trekull i et løsningsmiddel så som, f.eks., etylacetat ved eller nær omgivelsestemperatur over en periode på omtrent 8 til omtrent 24 t. Deretter kan naftylaminet nå bli sulfonylert ved behandling med metansulfonylchlorid i nærvær av en base så som trietylamin i et løsningsmiddel (f.eks. diklormetan) ved romtemperatur over omtrent 20 min. til omtrent 4 t.

Skjema 10



Forbindelse (28-1), hvor hver Z er uavhengig N eller CH, og **R¹⁵** er f.eks.

hydrogen, -NHSO₂Me, -N(SO₂Me)₂ eller metoksy kan bli koblet med forbindelse (1-7) under Suzuki-reaksjonsbetingelser for å tilveiebringe forbindelse (28-2).

Slike betingelser inkluderer, f.eks., anvendelse av palladiumkatalysator så som, f.eks., tris(dibenzylidineton) palladium (0), palladiumacetat,

bis(trifenylfosfin)palladium (II) klorid, tetrakis(trifenylfosfin)palladium, eller

diklor[1,1'-bis(difenylfosfino)ferrocen]palladium (II) diklormetanaddukt; en base

så som kaliumkarbonat, kaliumfosfat, kalium t-butoksid, natriumkarbonat,

cesiumkarbonat eller cesiumfluorid; og løsningsmiddel så som, f.eks., toluen,

etanol, vann eller tetrahydrofuran, eller blandinger derav, oppvarmet i

temperaturområdet fra omtrent 40 til omtrent 130°C. Reaksjonen blir typisk

deoksygenert med en inert gass så som nitrogen før oppvarming.

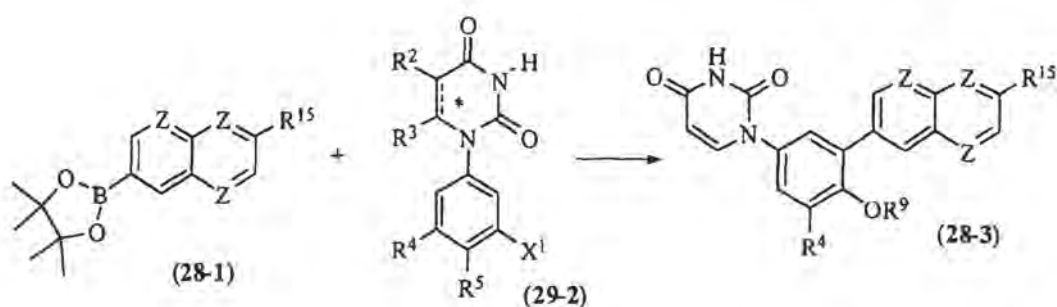
Oppvarmingen kan oppstå i konvensjonelt glassutstyr, et forseglet rør, eller i en mikrobølgenreaktor over omtrent 1 til omtrent 24 t.

Forbindelse (28-2) kan bli transformert til forbindelse (28-3) i en tre-trinns prosess. Det første trinnet involverer fjerning av t-

butoksykarbonylbeskyttelsesgruppen med en syre så som f.eks.

trifluoreddiksyre i et løsningsmiddel så som, f.eks., diklormetan eller saltsyre i dioksan ved romtemperatur over omtrent 1 til omtrent 24 t. Deretter kan uracil bli introdusert som beskrevet i skjema 4.

Skjema 11



Forbindelse (28-1), hvor hver Z er uavhengig N eller CH, og **R¹⁵** er, f.eks., hydrogen, -NHSO₂Me, -N(SO₂Me)₂, eller metoksy kan bli koblet med forbindelse med formel (29-2), hvor **X¹** er, f.eks., brom eller jod, under Suzuki-

reaksjonsbetingelser for å tilveiebringe forbindelse med formel (28-3). Slike betingelser inkluderer, f.eks., anvendelse av palladiumkatalysator så som, f.eks., tris(dibenzylidineton)palladium (0), palladiumacetat,

bis(trifenylfosfin)palladium (II) klorid, tetrakis(trifenylfosfin)palladium, diklor[1,1'-bis(difenylfosfin)ferrocen] palladium (II) diklormetanaddukt, eller

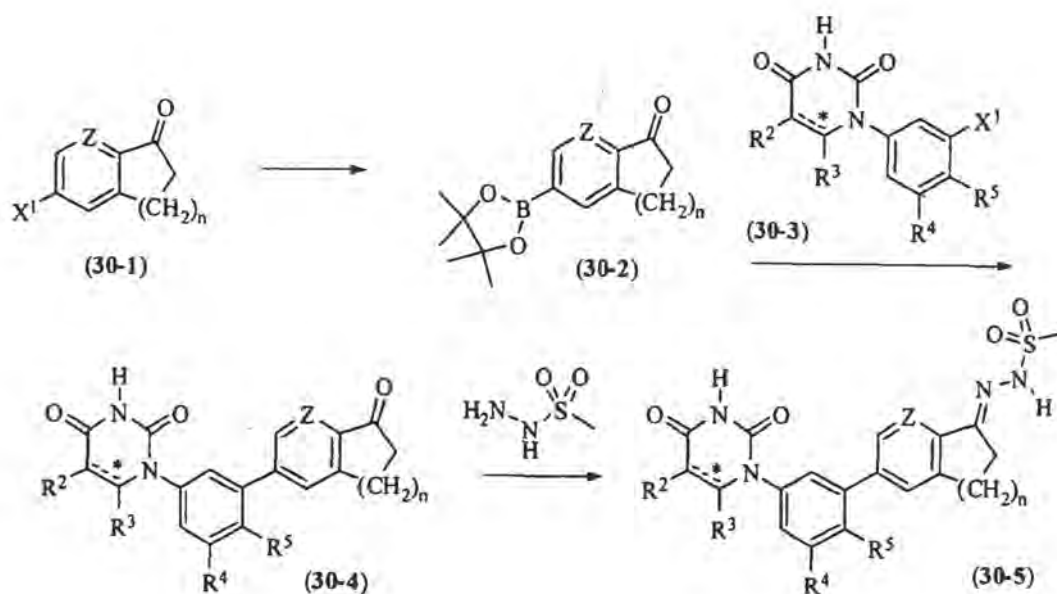
bis(difenylfosfin)ferrocen]palladium (II) diklormetan; base så som, f.eks.,

kaliumkarbonat, kaliumfosfat, kalium t-butoksid, natriumkarbonat, cesiumkarbonat eller cesiumfluorid; og løsningsmiddel så som, f.eks., toluen, etanol, vann eller tetrahydrofuran, eller blandinger derav oppvarmet i

temperaturområdet fra omtrent 40 til omtrent 130°C. Reaksjonen blir typisk

deoksygenert med en inertgass så som nitrogen før oppvarming. Oppvarmingen kan oppstå i konvensjonelt glassutstyr, et forseglet rør, eller i en mikrobølgenreaktor i løpet av omtrent 1 til omtrent 24 t.

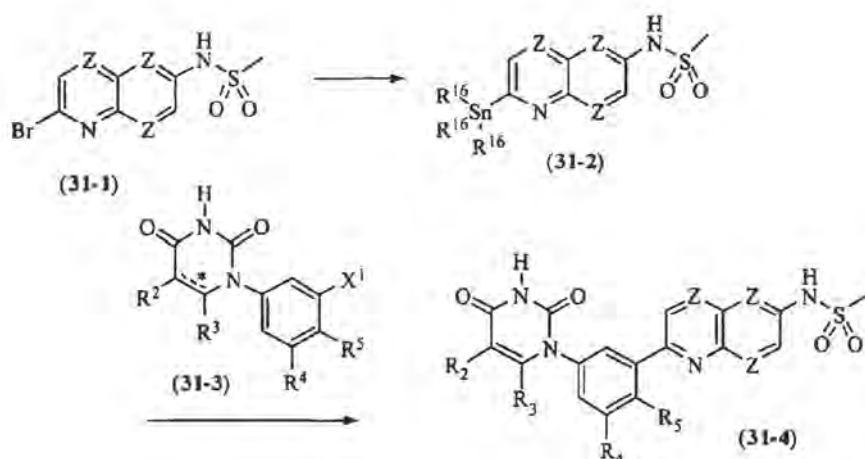
Skjema 12



Forbindelse (30-1), hvor X^1 er brom eller jod, n er 1 eller 2, og Z er CH eller N, kan bli omsatt med bis(pinakolato)diboron i nærvær av en katalysator så som, f.eks., Combiphos® Pd6, diklor[1,1'-bis(difenylfosfino)ferrocen]palladium (II) diklormetanaddukt, eller palladiumacetat i nærvær av en ligand så som 2-disykloheksylfosfino-2',4',6'-triisopropylbifenyl (XPhos), og en base så som kaliumacetat i løsningsmidler så som, f.eks., toluen, dioksan, tetrahydrofuran, dimetylformamid eller dimetylsulfoksid i temperaturer fra 60-130°C for å tilveiebringe forbindelse (30-2). Reaksjonen blir typisk deoksygenert med en inert gass så som nitrogen før oppvarming. Oppvarming kan oppstå i konvensjonelt glassutstyr, et forseglet rør, eller i en mikrobølgereaktor i løpet av 1-24 t. Forbindelse (30-3) kan bli omsatt med forbindelse (30-2) for å tilveiebringe forbindelse (30-4) ved anvendelse av betingelsene beskrevet i skjema 11.

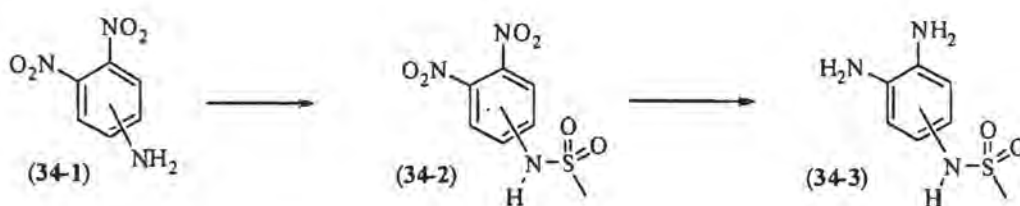
Behandling av forbindelse (30-4) med metansulfonylhydrazid i løsningsmiddel så som, f.eks., tetrahydrofuran, metanol eller etanol, eller en blanding derav ved omgivelsestemperatur til omtrent 100°C over en periode på 8 til 48 t tilveiebringer forbindelse (30-5).

Skjema 13



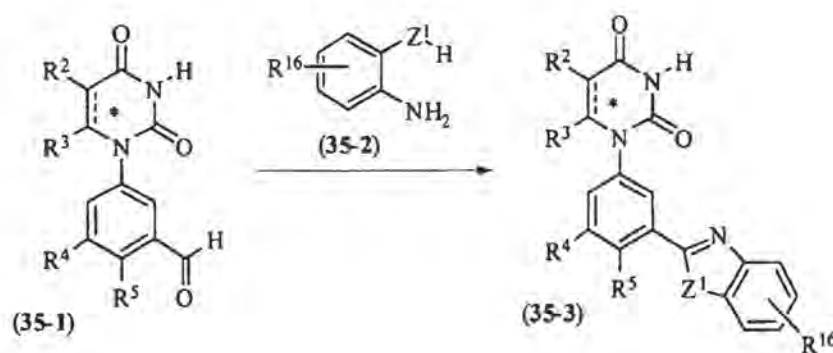
Forbindelse (31-1) kan bli behandlet med heksametylditin eller heksabutylditin i nærvær av en katalysator så som, f.eks., bis(trifenyldifosfin)palladium (II) klorid i et løsningsmiddel så som, f.eks., toluen eller dioksan oppvarmet til omtrent 50
 5 til omtrent 130°C for å tilveiebringe forbindelse (31-2). Forbindelse (31-2) kan bli behandlet med forbindelse (31-3) i nærvær av katalysator så som, f.eks., tris(dibenzylidinaeton)palladium (0) og ligand så som tri(2-furyl)fosfin i et løsningsmiddel så som f.eks., toluen, tioksan eller tetrahydrofuran oppvarmet til omtrent 40 til omtrent 130°C for å tilveiebringe forbindelse (31-4).

Skjema 14



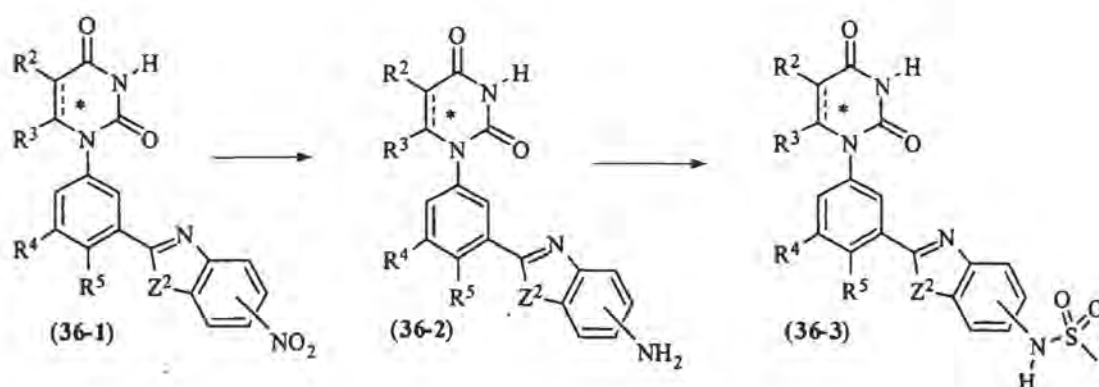
Dinitroanilin (34-1) kan bli sulfonylert med metansulfonylchlorid i nærvær av en base som, f.eks., pyridin i et løsningsmiddel så som, f.eks., diklormetan ved romtemperatur over en periode på omtrent 8 til omtrent 36 t for å tilveiebringe
 15 forbindelse (34-2). Forbindelse (34-2) kan bli omdannet til forbindelse (34-3) ved anvendelse av jernpulver i nærvær av en svak syre så som, f.eks., ammoniumklorid eller fortynnet saltsyre ved tilbakeløpstemperaturer i en blanding av løsningsmidler så som f.eks. metanol, vann og tetrahydrofuran i løpet av omtrent 1 til omtrent 12 t.

Skjema 15



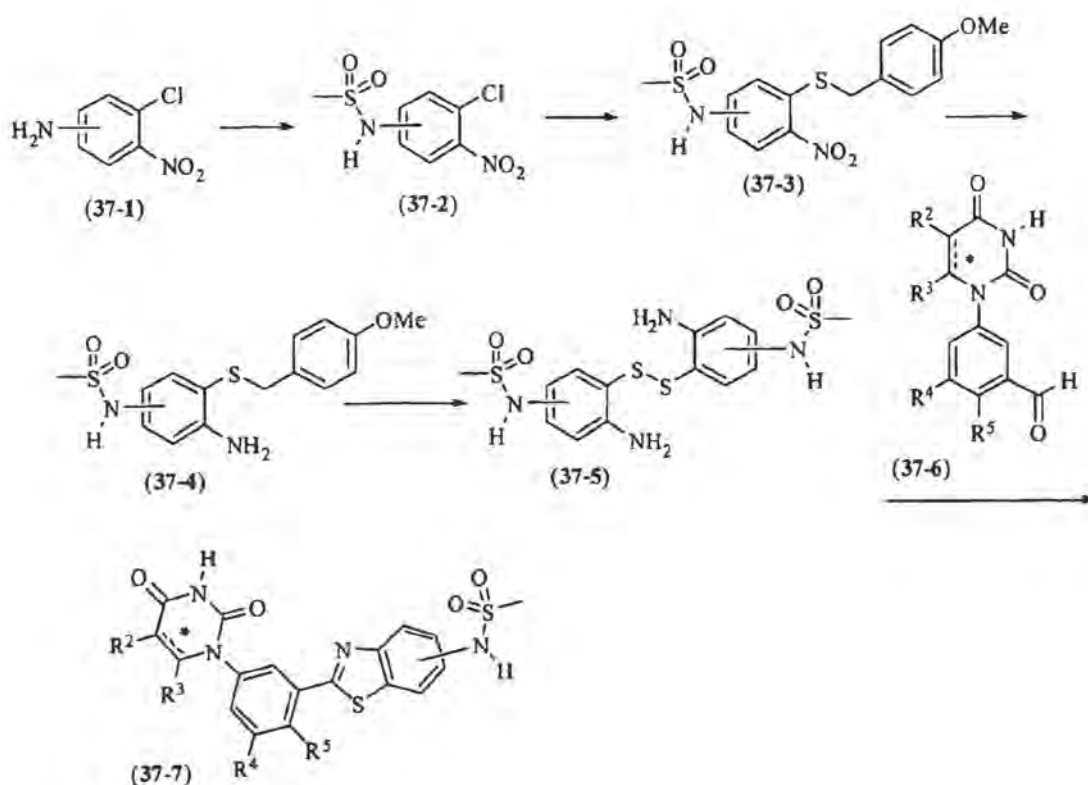
Forbindelse (35-1) kan bli omsatt med forbindelse (35-2), hvor Z^1 er O, S eller NH og R^{16} er hydrogen, $-NHSO_2Me$ eller NO_2 , i nærvær av trekull eksponert for luft i løsningsmiddel så som, f.eks., toluen oppvarmet fra omtrent 90 til omtrent 110°C i omtrent 24 til omtrent 72 t for å tilveiebringe forbindelse (35-3).

Skjema 16

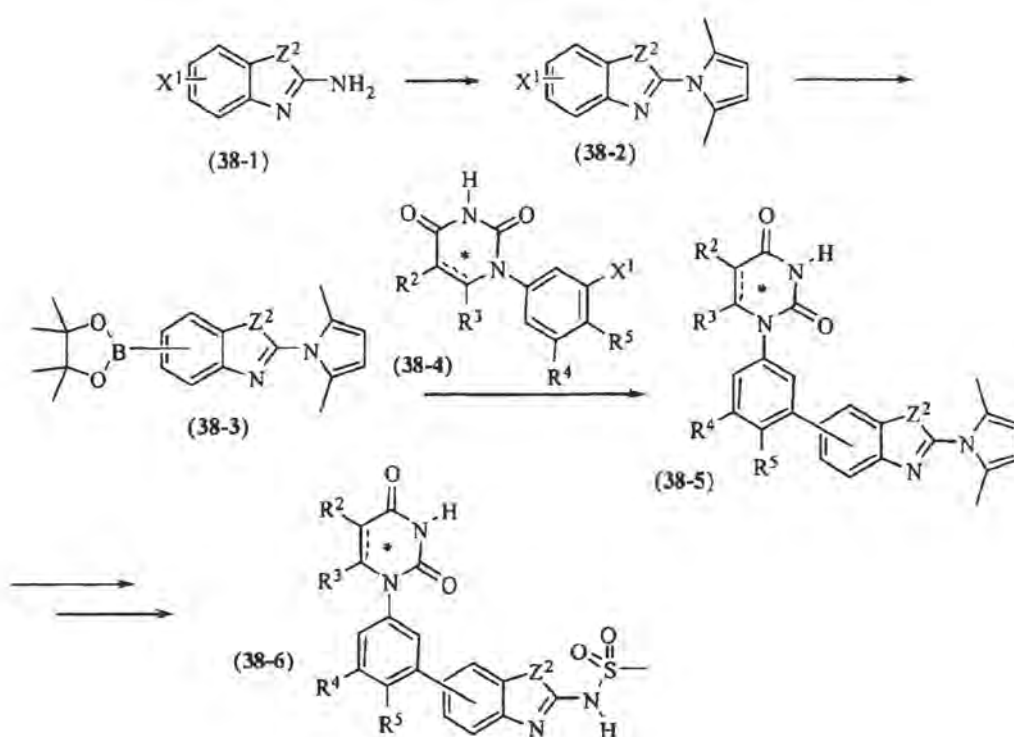


Forbindelse (36-1) hvor Z^2 er O eller S, kan bli redusert til forbindelse (36-2) ved anvendelse av jernpulver i nærvær av en svak syre så som, f.eks., ammoniumklorid eller fortynnet saltsyre ved temperaturer på omtrent 60 til omtrent 90°C i løsningsmidler så som, f.eks., metanol, etanol, vann og tetrahydrofuran, eller blandinger derav over omtrent 30 min. til omtrent 12 t. Forbindelse (36-2) kan bli sulfonylert med metansulfonylklorid i nærvær av en base som f.eks. pyridin i et løsningsmiddel så som, f.eks., diklormetan ved romtemperatur over en periode på omtrent 8 til omtrent 36 t.

Skjema 17



Forbindelse (37-1) kan bli sulfonylert med metansulfonylchlorid i nærvær av en base som, f.eks., pyridin i et løsningsmiddel så som, f.eks., diklormetan ved romtemperatur, over en periode på omtrent 8 til omtrent 36 t for å tilveiebringe forbindelse (37-2). Forbindelse (37-2) kan bli omsatt med (4-metoksyfenyl)metantiol i nærvær av en base så som, f.eks., kaliumkarbonat i et løsningsmiddel så som, f.eks., dimetylformamid oppvarmet til omtrent 90 til omtrent 110°C i omtrent 8 til omtrent 24 t for å gi forbindelse (37-3). Forbindelse (37-3) kan bli redusert til forbindelse (37-4) ved anvendelse av jenspulver i nærvær av en svak syre så som, f.eks., ammoniumklorid eller fortynnet saltsyre ved temperaturer på omtrent 60 til omtrent 90°C i løsningsmiddel så som, f.eks., metanol, etanol, vann og tetrahydrofuran, eller blandinger derav, i løpet av omtrent 30 min. til omtrent 12 t. Forbindelse (37-4) kan bli transformert til forbindelse (37-5) i nærvær av kvikksølv(II)acetat, anisol og trifluoreddiksyre ved omtrent 0°C i omtrent 30 til omtrent 90 min., og deretter bobling av hydrogensulfid gjennom blandingen. Forbindelse (37-5) kan bli behandlet med forbindelse (37-6) i nærvær av p-toluensulfonsyre og trifenylfosfin i et løsningsmiddel så som, f.eks., toluen oppvarmet til tilbakeløp i omtrent 2 til omtrent 16 t for å tilveiebringe forbindelse (37-7).



Forbindelse (38-1), hvor X^1 er bromin eller jodin og Z^2 er O eller S, kan bli omsatt med 2,5-heksandion i nærvær av en p-toluensulfonsyre og pyridin oppvarmet i benzen for å tilveiebringe forbindelse med formel (38-2).

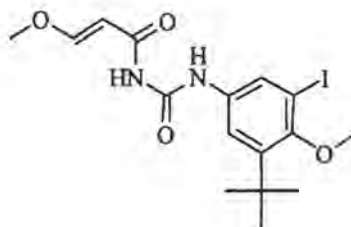
- 5 Forbindelse (38-2) kan bli omsatt med bis(pinakolato)diboron i nærvær av en katalysator så som, f.eks., Combiphos® Pd6, diklor[1,1'-bis(difenylfosfino)ferrocen]palladium(II)diklormetanaddukt, eller palladiumacetat i nærvær av en ligand så som, f.eks., 2-disykloheksylfosfino-2',4',6'-triisopropylbifenyl (X-Phos), og en base så som, f.eks., kaliumacetat i et
- 10 løsningsmiddel så som, f.eks., toluen, dioksan, tetrahydrofuran, dimetylformamid eller dimetylsulfoksid ved en temperatur fra omtrent 60 til omtrent 130°C for å tilveiebringe forbindelse (38-3). Forbindelse (38-3) kan bli omsatt med forbindelse (38-4) for å tilveiebringe forbindelse (38-5) under Suzuki-reaksjonsbetingelser. Slike betingelser inkluderer, f.eks., anvendelse av
- 15 en palladiumkatalysator så som, f.eks., dihydrogen, diklorbis(di-t-butylfosfinito-KP)palladat(2-), tris(dibenzylidinaceton)palladium (0), palladiumacetat, bis(trifenylfosfin)palladium(II)klorid, tetrakis(trifenylfosfin)palladium, eller diklor[1,1'-bis(difenylfosfino)ferrocen]palladium(II)diklormetanaddukt; en base så som, f.eks., kaliumacetat, kaliumkarbonat, kaliumfosfat, kalium t-butoksid,
- 20 natriumkarbonat, cesiumkarbonat eller cesiumfluorid; og løsningsmiddel så som, f.eks., toluen, etanol, vann eller tetrahydrofuran, eller blandinger derav oppvarmet i temperaturområdet fra omtrent 40 til omtrent 130°C.

Forbindelse (38-5) kan bli behandlet med hydroksylaminhydroklorid i oppvarmet etanol for å fjerne pyrrolbeskyttelsesgruppen. Deretter behandling med metansulfonylchlorid i nærvær av en base så som, f.eks., pyridin i et løsningsmiddel så som, f.eks., diklormetan ved eller nær ved omgivelsestemperatur tilveiebringer forbindelse (38-6).

Eksempler

De følgende eksempler er kun illustrerende, og skal ikke begrense beskrivelsen på noen måte.

Eksempel A. Fremstilling av (E)-N-(3-tert-butyl-5-jod-4-metoksyfenylkarbamoyl)-3-metoksyakrylamid.



Del A. Fremstilling av 2-tert-butyl-4-nitrofenol.

Til en omfattende omrørt løsning av 2-tert-butylfenol (10 g, 66,6 mmol) i heptan (67 ml) ble det tilsatt med hurtig drypping en løsning av 70 % salpetersyre (4,25 ml, 66,6 mmol) fortynnet med vann (4,25 ml). Den resulterende mørke røde/brune blandingen ble omfattende omrørt i 2 t. Det suspenderte faststoffet ble samlet ved filtrering, vasket med heksan (300 ml), vann (200 ml) og én gang til med heksan (200 ml) for å tilveiebringe et kakaofarget pulver som ble tørket til konstant masse (4,65 g, 35,6 %).

Del B. Fremstilling av 2-tert-butyl-6-jod-4-nitrofenol.

Til produktet fra **del A** (4,5 g, 23,05 mmol) oppløst i MeOH (120 ml) og vann (30 ml) ble det tilsatt jodmonoklorid (1,155 ml, 23,05 mmol) dråpevis over en periode på 10 min. Blandingens ble omrørt i 2 t, og fortynnet i 1 l vann og latt stå over natt. Det faste materialet ble samlet ved filtrering og vasket 3x50 ml med vann, og tørket under vakuum over natt for å tilveiebringe et brunt faststoff (7,14 g, 96 %).

Del C. Fremstilling av 1-tert-butyl-3-jod-2-metoksy-5-nitrobenzen.

Til en isbadavkjølt løsning av produktet fra **del B** (5,5 g, 17,13 mmol) i MTBE (15 ml) i en 50 ml trykkbeholder ble det tilsatt 2,0M TMS diazometan (12,85 ml, 25,7 mmol) etterfulgt av dråpevis tilsetning av metanol (1,0 ml) som resulterte i en svak bobling. Beholderen ble forseglet og omrørt ved

5 romtemperatur i 16 t, avkjølt og trykket ble frigjort. Løsningen ble fordelt mellom EtOAc og vann. Det organiske laget ble vasket med 1,0M HCl, mettet kaliumkarbonatløsning og mettet NaCl. Det organiske laget ble tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert for å tilveiebringe en rød olje som ble anvendt uten rensing (5,4 g, 84 %).

10 **Del D.** Fremstilling av 3-tert-butyl-5-jod-4-metoksyanilin.

En blanding av produktet fra **del C** (5,80 ml, 17,31 mmol), ammoniumklorid (1,389 g, 26,0 mmol) og jern (4,83 g, 87 mmol) i THF/MeOH/vann (200 ml, total, 2/2/1) ble tilbakestrømmet i 2 t, avkjølt og filtrert gjennom celitt. Filtratet ble avdampet og resten ble fordelt mellom vann og EtOAc. Det organiske laget

15 ble vasket med mettet saltvann, tørket med natriumsulfat, filtrert og avdampet for å tilveiebringe en brun olje (5,28 g, 100 % utbytte).

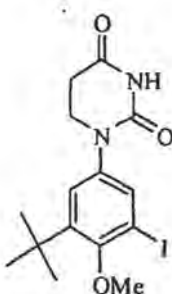
Del E. Fremstilling av (E)-N-(3-tert-butyl-5-jod-4-metoksyfenylkarbamoyl)-3-metoksyakrylamid.

Til en løsning av produktet fra **del E** (3,05, 10 mmol) i DMF (50 ml) ved -20°C

20 under N₂ ble det tilsatt med hurtig drypping en 0,4M løsning i benzen av (E)-3-metoksyakryloylisocyanat (50,0 ml, 20,00 mmol, fremstilt ved fremgangsmåten til Santana et al., J. Heterocyclic Chem. 36:293 (1999). Løsningen ble omrørt i 15 min. ved -20°C, varmet til romtemperatur i 45 min. og fortynnet i EtOAc. EtOAc-laget ble vasket 4x300 ml med vann, 2x100 ml med saltvann, tørket

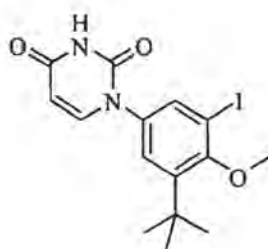
25 (Na₂SO₄) og konsentrert til et brunt faststoff. Resten ble triturerert i Et₂O/heksan for å tilveiebringe et fint pulver som ble samlet ved filtrering av tørket for å tilveiebringe et brunt pulver (2,46 g, 57 %).

Eksempel B. Fremstilling av 1-(3-tert-butyl-5-jod-4-metoksyfenyl)dihydropyrimidin-2,4(1H,3H)-dion.



Til en suspensjon av produktet fra **eksempel A** (2,46 g, 5,69 mmol) i etanol (50 ml) ble det tilsatt en løsning av 5,5 ml, H₂SO₄ i 50 ml vann, og blandingen ble oppvarmet ved 110°C i 2,5 t for å tilveiebringe en klar løsning. Løsningen
 5 ble avkjølt og fortynnet med 50 ml vann med omrøring for å tilveiebringe et off-white faststoff som ble samlet ved filtrering, vasket med vann og tørket (2,06 g, 90 %).

Eksempe C. Fremstilling av 1-(3-tert-butyl-5-jod-4-metoksyfenyl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion.



10

Del A. Fremstilling av 2-tert-butyl-4,6-dijodfenol.

En løsning av 2-tert-butylfenol (20,0 g, 133 mmol) i metanol (266 ml) ble behandlet med natriumhydroksidpellets (6,39 g, 160 mmol). Blandingen ble omrørt helt til alt natriumhydroksid har blitt oppløst og ble deretter avkjølt i et
 15 is-saltbad til -2°C. Natriumjodid (15,0 g, 100 mmol) ble tilsatt, og deretter ble 10 % natriumhydroklorittløsning (45 ml, 73,3 mmol) dråpevis tilsatt i en rate slik at løsningstemperaturen økte til ikke høyere enn 1,3°C. Denne sekvensen av hendelser ble gjentatt (3x) helt til totalt 60 g (400 mmol) av natriumjodid var blitt tilsatt, og natriumhydroklorittløsningen ble tilsatt helt til løsningen
 20 forandret farge fra en lysegrønn-gul farge til fargen av svak iste. Dette krevde all men 16 ml av 180 ml total natriumhypoklorittløsning ble målt ut. Med fortsatt avkjøling ved ca. 2°C ble en løsning av natriumtiosulfatpentahydrat (20 g) i vann (100 ml) tilsatt dråpevis over 20 min. Etter tilsetting ble løsningen

surgjort til pH 3 ved dråpevis tilsetning av konsentrert saltsyre (ca. 35 ml nødvendig av 40 ml plassert i en tilsetningstrakt). Presipitatet ble samlet ved filtrering og vasket med > 1 liter vann. Det laksefargede faste stoffet ble utsugd så tørt som mulig, og tørket i en vakuumovn ved 50°C i 18 t. Disse prosedyrene ga produktet (49,61 g, 93 %) som et brunt faststoff.

Del B. Fremstilling av 1-tert-butyl-3,5-dijod-2-metoksybenzen.

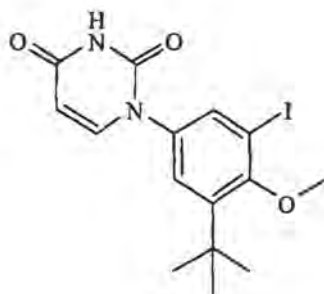
En løsning av produktet fra **del A** (20,0 g, 49,7 mmol) i aceton (140 ml) ble behandlet med metyljodid (3,9 ml, 8,83 g, 62,2 mmol) og 50 % (v/v) natriumhydroksidløsning (3,02 ml, 4,58 g, 57,2 mmol) etterfulgt av omrøring ved omgivelsestemperatur i 48 t. Blandingen ble konsentrert i vakuum til et volum på ca. 50-60 ml, etterfulgt av fortynning med heptan (80 ml) og vann (50 ml). Lagene ble separert, og det organiske laget ble ekstrahert med mettet natriumkloridløsning. Tørking (Na_2SO_4) og konsentrering i vakuum ga produktet (20,59 g, 99 %) som en lysegul olje.

Del C. Fremstilling av 1-(3-tert-butyl-5-jod-4-metoksyfenyl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion.

En suspensjon av produktet fra **del B** (12,04 g, 28,9 mmol), uracil (3,89 g, 34,7 mmol), N-(2-cyanofenyl)pikolinamid (1,29 g, 5,79 mmol) og tribasisk kaliumfosfat (12,9 g, 60,8 mmol) i DMSO (181 ml) ble avgasset ved nitrogenspraying i 1 t. Blandingen ble deretter behandlet med kobber (I) jodid (551 mg, 2,89 mmol) og avgassing ble fortsatt i ytterligere 10 min. Blandingen ble deretter varmet ved 60°C i 18 t. Blandingen ble deretter helt i vann (600 ml) og surgjort til pH 3 ved tilsetning av 4N saltsyreløsning. Blandingen ble fortynnet med etylacetat, og det organiske laget ble ekstrahert med vann (3x), mettet ammoniumkloridløsning (1x) og mettet natriumkloridløsning. Løsningen ble tørket og behandlet med (3-merkaptopropyl) silikagel, etterfulgt av omrøring i 2 t. Blandingen ble filtrert og konsentrert i vakuum. Det oppnådde faststoffet ble triturerert med eter-etylacetat (> 10:1) og samlet ved filtrering og vasket med eter. Etter tørking i vakuumovn ved 50°C i 2 t, ga disse prosedyrene produktet (2,75 g) som et hvitt faststoff. Morvæsken ble konsentrert i vakuum for å tilveiebringe det brune faststoffet. Dette materialet ble kromatografert over en flash 65 silikagelpatron, eluerende med 20-100 % etylacetat i heksaner. Disse prosedyrene ga et nærmest hvitt faststoff som ble triturerert med eter-heksaner og samlet ved filtrering. Etter

tørking i vakuumovn i 3 t, ga disse prosedyrene ytterligere 4,31 g av produktet som et hvitt faststoff. Totalt utbytte: 7,06 g (61 %).

Eksempel D. Fremstilling av 1-(3-tert-butyl-5-jod-4-metoksyfenyl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion.



5

Del A. Fremstilling av 2-tert-butyl-4,6-dijodfenol.

2-tert-butylfenol (99,95 g, 665,36 mmol) ble løst opp i 1250 ml metanol og omdannet til korresponderende fenoksid med 31,96 g (799,0 mmol, 1,2 ekv.) natriumhydroksid ved omrøring av natriumhydroksidpellets ved romtemperatur, og deretter avkjøling av reaksjonsblandingen i et is/saltbad. Natriumjodid (299,34 g, 1997,07 mmol, 3,0 ekv.) og 8,3 % blekemiddel (1265,83 g, 1411,39 mmol, 2,1 ekv.) ble tilsatt til den kalde reaksjonsløsningen i fire like deler, idet blekemidlet ble tilsatt mens reaksjonsblandingen ble holdt ved $< 0^{\circ}\text{C}$, 500 ml, 20 % (v/v) natriumtiosulfatløsning ble tilsatt over en periode på 18 min., idet temperaturen ble økt fra $-0,6^{\circ}\text{C}$ til $2,5^{\circ}\text{C}$. pH til reaksjonsblandingen ble justert til omtrent 3 ved tilsetning av 197,5 ml kons. HCl over en periode på 97 min., idet reaksjonstemperaturen gikk fra $1,2^{\circ}\text{C}$ til $4,1^{\circ}\text{C}$. Den resulterende oppslemmingen blir filtrert, og den våte kaken ble vasket med – 2 l vann. Den våte kaken ble latt være på Buchnertrakten under vakuum over natt (omtrent 15 t) for å tilveiebringe 289,33 g (potensjustert utbytte = 254,61 g) av tittelproduktet.

Del B. Fremstilling av 1-tert-butyl-3,5-dijod-2-metoksybenzen.

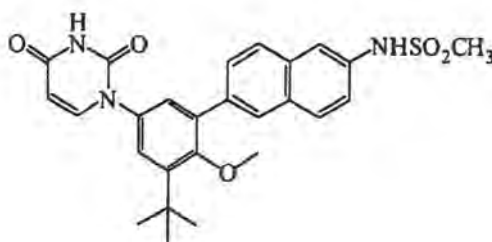
Produktet fra **del A** (93 % analyse, 21,6 g, 50 mmol) ble oppløst i 140 ml aceton. Metyljodid (4,2 ml, 67,5 mmol, 1,35 ekv.) ble tilsatt, etterfulgt av 50 % vandig natriumhydroksid (5,0 g, 62,5 mmol, 1,25 ekv.). Reaksjonen ble omrørt over natt, deretter konsentrert til omtrent 50-60 ml. 80 ml heptaner ble tilsatt etterfulgt av 50 ml vann, og lagene ble ristet og separert, og det vandige laget ble tilbakeekstrahert med 20 ml heptaner. De organiske lagene ble kombinert

og vasket to ganger med 50 ml hver av 10 % vandig NaCl for å tilveiebringe 91,1 g av en heptanløsning, som ble analysert til 19,1 g av tittelforbindelsen.

Del C. Fremstilling av 1-(3-tert-butyl-5-jod-4-metoksyfenyl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion.

5 Uracil (33,3 g, 297 mmol, 1,2 ekv.), K_3PO_4 (106 g, 500 mmol, 2,1 ekv.) CuI (4,6 g, 24,2 mmol, 0,1 ekv.), og N-(2-cyanofenyl)pikolinamid (6,4 g, 28,7 mmol, 0,12 ekv.) ble tilført til en flaske og gjort inert med argon. 1-tert-butyl-3,5-dijod-2-metoksybenzen var løsningsmiddel byttet til MeCN, oppløst i 1 l DMSO og spylt med argon og tilsatt til de faste stoffene. Reaksjonen ble
 10 oppvarmet til 60°C i 16 t. Etter avkjøling ble reaksjonen fortynnet med 2 l EtOAc, og vasket med 2,6 l vann (tilbakeekstrahert med 3 x 1 l EtOAc). De kombinerte organiske lagene ble vasket med 2 x 1 l 0,25M $(CuOAc)_2$ deretter 2 x 830 ml 15 % NH_4Cl deretter 800 ml saltvann. Det organiske laget ble deretter konsentrert og behandlet med 1 l heptan, deretter tritureert med
 15 tilbakestrømmende 85:15 (v/v) heptan:iPrOAc i 4 t. Etter avkjøling ble produktet samlet ved filtrering og vasket med ytterligere 330 ml 85:15 v/v heptan:EtOAc for å tilveiebringe etter tørking 66,9 g (70 % utbytte) av produktet som et hvitt faststoff.

Eksempel E. Fremstilling av N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksyfenyl)naftalen-2-yl)metansulfonamid.
 20



En løsning av 100 ml vann og 300 ml THF ble spylt med nitrogen og deretter overført via kanyler og nitrogentrykk til en flaske inneholdende 19,9965 g (49,96 mmol) av produktet fra **eksempel D**, 20,834 g (59,97 mmol, 1,20 ekvivalenter)
 25 N-(6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)naftalen-2-yl)metansulfonamid, og 21,8711 g (103,03 mmol, 2,06 ekvivalenter) kaliumfosfat som var blitt skylt med nitrogen. Den resulterende løsningen ble igjen sprayet med nitrogen.

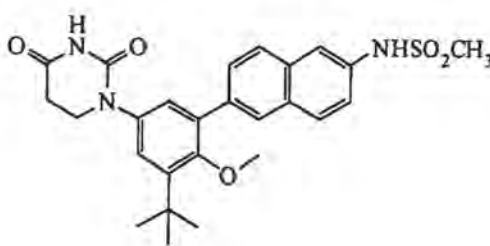
THF (100 ml) ble sprayet med nitrogen og deretter overført via kanyle og nitrogentrykk til en flaske inneholdende 462,8 mg (0,51 mmol, 0,01 ekvivalenter) Pd₂dba₃ og 735,8 mg (2,52 mmol, 0,05 ekvivalenter) 1,3,5,7-tetrametyl-6-fenyl-2,4,8-trioksa-6-fosfaadamantan, som var blitt spylt med nitrogen. Den resulterende løsningen ble på ny sprayet med nitrogen.

Den opprinnelige THF/vannløsningen ble overført via kanyle og nitrogentrykk til flasken inneholdende katalysatoren og liganden i THF. Reaksjonen ble oppvarmet til 50°C, og omrørt over natt under positivt nitrogentrykk. En prøve av reaksjonen ble tatt den etterfølgende morgenen. HPLC av prøven viste 0,28 PA% joduracil utgangsmateriale, 76,8 PA% produkt og 5,2 PA% boronat.

Reaksjonen ble avkjølt ved romtemperatur og vasket, i tre porsjoner, med en løsning av 5,84 g L-cystein og 81,4 g natriumklorid i 550 ml vann som var blitt sprayet med nitrogen. THF-løsningen ble filtrert gjennom et celittstykke. Stykket ble skylt med 100 ml THF, som ble kombinert med den opprinnelige THF-løsningen. THF-løsningen ble konsentrert på roterende avdamper til 136 g. Til den hvite oppslemmingen ble det tilsatt 405 ml etylacetat med god agitasjon. Oppslemmingen ble filtrert etter omrøring over natt. Den våte kaken ble vasket med 2x50 ml etylacetat. Faststoffet, et etylacetatsolvat, ble tørket i vakuumovn ved 50°C. Det veide 25,49 g.

Faststoffet og 8,7 g 3-merkaptopropylderivatisert silikagel ble omrørt i 500 ml THF og deretter filtrert gjennom et celittstykke. Filtratet ble konsentrert på roterende avdamper for å tilveiebringe 13,08 g hvitt faststoff. Faststoffet som var blitt filtrert ut på celittstykket ble ekstrahert med 500 ml THF ved 60°C. THF-løsningen ble konsentrert ved 66 g og behandlet med 206 ml etylacetat. Faststoffet som presipiterte ut ble filtrert og tørket, ga 9,13 g produkt. Dette faststoffet ble kombinert med det opprinnelige faststoffet, og oppslemmet i 100 ml 200 proof 3A etanol. Det ble filtrert og tørket i vakuumovnen ved 50°C for å tilveiebringe 20,74 g produkt.

Eksempel 1. Fremstilling av N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioksotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksyfenyl)naftalen-2-yl)metansulfonamid (forbindelse 1A-L0-2.9).



Del A. Fremstilling av 6-brom-2-naftoinsyre.

En løsning av metyl-6-brom-2-naftoat (7,70 g, 29,0 mmol) i 2:1 THF': vann (150 ml) ble behandlet med litiumhydroksidhydrat (2,44 g, 58,1 mmol) etterfulgt av omrøring ved romtemperatur i 48 t. Konsentrert under vakuum, fortynnet med vann og avkjølt til 0°C. Surgjort til pH 3 med 4N HCl. Faststoffene ble samlet ved filtrering, oppløst i toluen-EtOAc (ca. 2 l) og vasket med saltvann. Tørket over Na₂SO₄, filtrert og konsentrert under vakuum. Det brune faststoffet ble trituret med eter, samlet ved filtrering og tørket under vakuum for å tilveiebringe tittelforbindelsen som et nesten hvitt faststoff (5,07 g, 70 %).

Del B. Fremstilling av 6-bromnaftalen-2-amin.

En løsning av produktet **del A** (5,07 g, 20,19 mmol) og trietylamin (4,22 ml, 3,07 g, 30,3 mmol) i tørr DMF (155 ml) ble behandlet med difenylfosforylazid (6,55 ml, 8,34 g, 30,3 mmol) etterfulgt av omrøring ved romtemperatur i 3 t. Løsningen ble deretter behandlet med vann (20 ml) etterfulgt av oppvarming ved 100°C i 1 t. Løsningen ble avkjølt og flasken utstyrt med et kort-stykke destillasjonshode og DMF ble fjernet ved destillasjon under høyt vakuum. Faststoffresten ble oppløst i EtOAc og vasket med mettet natriumbikarbonatløsning. Filtrert gjennom celitt og filtratet ble vasket med vann (3x) og deretter med saltvann. Tørket over Na₂SO₄, filtrert og konsentrert under vakuum for å tilveiebringe tittelforbindelsen som et beige faststoff (4,48 g, 100 %).

Del C. Fremstilling av benzyl 6-bromnaftalen-2-ylkarbamat.

En blanding av produktet fra **del B** (1,79 g, 8,06 mmol) og mettet natriumbikarbonatløsning (18 ml) i aceton (40 ml) ved 0°C ble behandlet dråpevis med benzyklorformat. Blandingen ble omrørt ved 0°C i 1 t, og deretter latt bli gradvis varm til romtemperatur i løpet av 18 t. Blandingen ble fortynnet med EtOAc og vann, og lagene ble separert. Det organiske laget ble ekstrahert

med vann og vasket med saltvann. Tørket over Na_2SO_4 , filtrert og konsentrert under vakuum. Rensing ved silikagelkolonnekromatografi eluerende med EtOAc/heksaner ga tittelforbindelsen som et rosa faststoff (1,5 g, 52 %).

Del D. Fremstilling av benzyl 6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)naftalen-2-yl karbamat.

Et gjenforseglbart Schlenk-rør inneholdende en løsning av produktet fra **del C** (1,42 g, 3,99 mmol), bis(pinakolato) diboron (1,11 g, 4,39 mmol), og kaliumacetat (1,17 g, 11,96 mmol) i DMF (28 ml) ble avgasset ved tre fryse-tine sykler. Løsningen ble behandlet med 1,1'-bis(difenylfosfino)ferrocenpalladium(II)kloriddiklormetankompleks (98 mg, 0,12 mmol), etterfulgt av avgassing med to ytterligere fryse-tine sykler. Schlenk-røret ble deretter forseglet, og blandingen ble varmet ved 80°C i 18 t. Avkjølt og fortynnet med etylacetat og vann. Blandingen ble behandlet med Darco G-60 og deretter filtrert gjennom celitt. Filtratet ble ekstrahert med vann (4x) og mettet natriumkloridløsning. Tørket over Na_2SO_4 , filtrert og konsentrert under vakuum ga en lysebrun olje. Rensing ved silikagelkolonnekromatografi eluerende med EtOAc/heksan ga tittelforbindelsen som en fargeløs olje (910 mg, 57 %).

Del E. Fremstilling av 2-tert-butyl-4-nitrofenol.

Til en omfattende omrørt løsning av 2-tert-butylfenol (10 g, 66,6 mmol) i heptan (67 ml) ble det tilsatt med hurtig drypping en løsning av 70 % salpetersyre (4,25 ml, 66,6 mmol) fortynnet med vann (4,25 ml). Den resulterende mørkerøde/brune blandingen ble omfattende omrørt i 2 t. Det suspenderte faststoffet ble samlet ved filtrering, vasket med heksan (300 ml), vann (200 ml) og én gang til med heksan (200 ml) for å tilveiebringe et kakaofarget pulver som ble tørket til konstant masse (4,65 g, 35,6 %).

Del F. Fremstilling av 2-brom-6-tert-butyl-4-nitrofenol.

En løsning av produktet fra **del E** (1,0 g, 5,12 mmol) i iseddiksyre (10,25 ml) ble behandlet porsjonsvis med pyridinhydrobromidperbromid (1,80 g, 5,63 mmol) etterfulgt av omrøring ved romtemperatur i 2 t. Ytterligere pyridiniumhydrobromidperbromid (3,6 g) ble tilsatt i to porsjoner, og etter ytterligere 3 t omrøring var reaksjonen fullført. Blandingen ble helt i isvann, og blandingen ble behandlet med en liten mengde natriumsulfitt. Det resulterende

faststoffet ble filtrert, og tørket under vakuum, for å tilveiebringe tittelforbindelsen som et brunt faststoff (1,40 g, 100 %).

Del G. Fremstilling av 1-brom-3-tert-butyl-2-metoksy-5-nitrobenzen.

En løsning av produktet fra **del F** (1,40 g, 5,11 mmol) i 10:1 t-butylmetyleter-metanol (25,55 ml) ble behandlet med 2,0M trimetylsilyldiazometan i eter (5,1 ml, 10,21 mmol), etterfulgt av omrøring ved romtemperatur i 18 t. Blandingen ble konsentrert under vakuum for å tilveiebringe en gul olje, som ble rensset ved silikagelkolonnekromatografi eluerende med EtOAc/heksaner for å tilveiebringe tittelforbindelsen som en gul olje (1,36 g, 92 %).

Del H. Fremstilling av tert-butyl-3-brom-5-tert-butyl-4-metoksyfenylkarbammat.

En løsning av produktet fra **del G** (960 mg, 3,33 mmol) i metanol (17 ml) ble behandlet med 5 % platina på sulfidbehandlet karbon (100 mg), etterfulgt av hydrogenering under ballongtrykk i 3 t, og deretter filtrert gjennom celitt og konsentrert under vakuum for å tilveiebringe 3-brom-5-tert-butyl-4-metoksyanilin som en gul olje (860 mg, 3,33 mmol, 100 %). En løsning av dette materialet i THF (17 ml) ble behandlet med di-tert-butyldikarbonat (800 mg, 3,66 mmol) etterfulgt av oppvarming ved tilbakeløp i 2 t. Konsentrering under vakuum ga et beige faststoff, som ble rensset ved silikagelkolonnekromatografi eluerende med EtOAc/heksaner. Faststoffet ble trituret med heksaner, samlet ved filtrering og tørket under vakuum for å tilveiebringe tittelforbindelsen som et nesten hvitt fast stoff (890 mg, 75 %).

Del I. Fremstilling av benzyl 6-(3-tert-butyl-5-(tert-butyلكarbamoyl)-2-metoksyfenyl) naftalen-2-yl karbammat,

Toluen (928 µl) og EtOH (928 µl) ble kombinert med produktet fra **del H** (133 mg, 0,37 mmol), produktet fra **del D** (299 mg, 0,74 mmol) og 1M natriumkarbonat (371 µl, 0,37 mmol) og avgasset i 20 min. med nitrogen. Tetrakis(trifenylfosfin)palladium(0) (8,6 mg, 7,4 µmol) ble tilsatt og avgassing ble fortsatt i 5-10 min. Oppvarmet ved 85-90°C i 18 t, avkjølt og konsentrert under vakuum. Rensing ved silikagelkolonnekromatografi ved eluering med EtOAc/heksaner ga tittelforbindelsen (102 mg, 49 %).

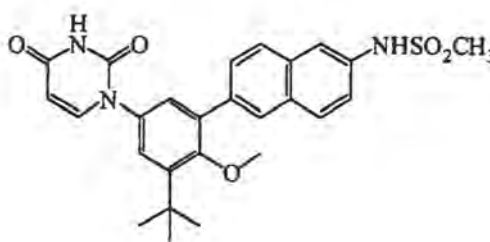
Del J. Fremstilling av benzyl 6-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioksotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksyfenyl)naftalen-2-ylkarbammat.

En løsning av produktet fra **del I** (100 mg, 0,18 mmol) i CH₂Cl₂ (1,0 ml) ble behandlet med trifluoreddiksyre (0,5 ml, 6,5 mmol) ved romtemperatur i 1 t. Konsentrert under vakuum. Oppløst i etylacetat, vasket med 10 % NaHCO₃, saltvann. Tørket over Na₂SO₄, filtrert og konsentrert under vakuum. Oppløst i 5 toluen (1,0 ml) og det ble tilsatt Et₃N (25 µl, 0,18 mmol) og akrylsyre (13 µl, 0,19 mmol) og blandingen ble tilbakestrømmet i 16 t. Konsentrert under vakuum. Oppløst i eddiksyre (1,0 ml, 17,5 mmol) og tilsatt urea (11,9 mg, 0,20 mmol) og tilbakestrømmet i 72 t. Avkjølt og helt på isvann, ekstrahert tre ganger med CHCl₃, ekstrakter kombinert, tørket over Na₂SO₄, filtrert og 10 konsentrert under vakuum. Rensing ved silikagelkolonnekromatografi ved eluering med EtOAc/heksaner ga tittelforbindelsen (57,5 mg, 58 %).

Del K. Fremstilling av N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioksotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksyfenyl)naftalen-2-yl)metansulfonamid.

Produktet fra **del J** (56 mg, 0,10 mmol) og EtOAc (1,0 ml) ble kombinert og 10 15 % palladium på karbon (10 mg) ble tilsatt. Omrørt under en ballong av H₂ gass i 16 t. Filtrert gjennom celitt og konsentrert under vakuum. Oppløst i CH₂Cl₂ (1,0 ml), tilsatt Et₃N (16 µl, 0,115 mmol) og metansulfonylchlorid (8,7 µl, 0,112 mmol) og omrørt ved romtemperatur i 30 min. Konsentrert under vakuum og 20 renses ved silikagelkolonnekromatografi ved eluering med EtOAc/heksaner ga tittelforbindelsen (10 mg, 20 %). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,34-1,48 (m, 9 H) 2,71 (t, J = 6,62 Hz, 2H) 3,08 (s, 3H) 3,21 (s, 3H) 3,82 (t, J=6,62 Hz, 2H) 7,26 (s, 2H), 7,41 (dd, J=8,82, 1,84 Hz, 1H) 7,59-7,76 (m, 2H), 7,89-8,04 (m, 3H), 10,03 (s, 1H), 10,34 (s, 1H); MS (ESI+) *m/z* 496 (M+H)⁺, (ESI-) *m/z* 494 (M-H).

25 **Eksempel 2A.** Fremstilling av N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksyfenyl)naftalen-2-yl)metansulfonamid (forbindelse IB-L0-2.3).



Del A. fremstilling av N-(6-bromnaftalen-2-yl)metansulfonamid.

En løsning av produktet fra **eksempel 1, del B** (4,48 g, 20,17 mmol) i pyridin (100 ml) ble behandlet dråpevis med metansulfonylchlorid (1,97 ml, 2,89 g, 25,2 mmol) etterfulgt av omrøring ved romtemperatur i 1 t. Fortynnet med toluen konsentrert under vakuum to ganger. Resten ble ekstrahert med EtOAc og vasket med vann, 1M sitronsyre og saltvann. Behandlet med Darco G-60, tørket over Na₂SO₄, filtrert gjennom celitt og konsentrert under vakuum. Faststoffet ble triturerert med eter-heksan, samlet ved filtrering og tørket under vakuum for å tilveiebringe tittelforbindelsen som et svakt rosa faststoff (3,32 g, 55 %).

Del B. Fremstilling av N-(6-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)naftalen-2-yl)metansulfonamid.

En blanding av produktet fra **del A** (1,00 g, 3,33 mmol), bis(pinkolato)diboron (1,27 g, 5,00 mmol), kaliumacetat (0,98 g, 9,99 mmol) og Combiphos Pd6 (84 mg, 0,17 mmol) i toluen (22 ml) ble behandlet med tilbaketilbake i 3 t. Avkjølt og fortynnet med etylacetat og vann. Blandingen ble behandlet med Darco G-60 og filtrert gjennom celitt. Filtratet ble vasket med vann og saltvann. Tørket over Na₂SO₄, filtrert og konsentrert under vakuum. Oljen ble løst opp i eter og presipitert ved tilsetning av heksaner. Produktet ble samlet ved filtrering og vasket med heksaner. Avdampning av filtratet og rensing ved silikagelkolonnekromatografi eluerende med EtOAc/heksaner. Tittelforbindelsen fra krystalliseringen og kromatografi ble oppnådd som et hvitt faststoff (927 mg, 80 %).

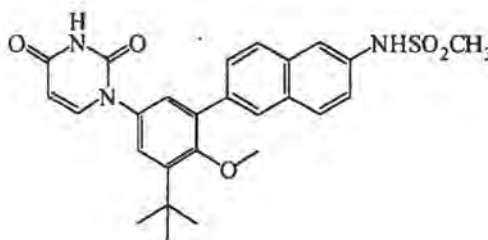
Del C. Fremstilling av tert-butyl-3-tert-butyl-4-metoksy-5-(6-(metylsulfonamido)naftalen-2-yl)fenylkarbamat.

Produktet fra **eksempel 1, del H** (87 mg, 0,243 mmol), produktet fra **del B** (169 mg, 0,486 mmol), toluen (1,0 ml), etanol (1,0 ml) og natriumkarbonat (0,243 ml, 0,243 mmol) ble kombinert i et forseglet rør og avgasset med N₂-gass i 20 min. Tetrakis(trifenylfosfin)palladium(0) (5,61 mg, 4,86 µmol) ble tilsatt, og avgassing ble fortsatt i ytterligere 5-10 min. Dette ble oppvarmet ved 90-95°C i 16 t. Dette ble avkjølt og konsentrert under vakuum. Rensing ved silikagelkolonnekromatografi ved eluering med EtOAc/heksan ga tittelforbindelsen (92,2 mg, 76 %).

Del D. Fremstilling av N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksyfenyl)naftalen-2-yl)metansulfonamid.

En løsning av produktet fra **del C** (90 mg, 0,180 mmol) i CH₂Cl₂ (2,0 ml) ble behandlet med trifluoreddiksyre (1,0 ml, 12,98 mmol) ved romtemperatur i 1 t. Konsentrert under vakuum, resten oppløst i EtOAc, vasket med 10 % NaHCO₃ og saltvann. Tørket over Na₂SO₄, filtrert og konsentrert under vakuum. Oppløst i DMF (1,4 ml) og avkjølt til -25°C og tilsatt (E)-3-metoksy-akryloylisocyanat (0,633 ml, 0,361 mmol) dråpevis, mens temperaturen ble opprettholdt under -10°C. Oppvarmet til romtemperatur og omrørt i 2 t. Helt i eter, vasket med vann og saltvann. Tørket over Na₂SO₄, filtrert og konsentrert under vakuum. Det ble tilsatt en blanding av H₂SO₄ (0,1 ml, 1,876 mmol), vann (1,0 ml) og EtOH (1,0 ml) og omrørt ved 100°C i 16 t. Avkjølt og konsentrert under vakuum. Helt i vann, ekstrahert med EtOAc, ekstrakter kombinert og vasket med saltvann. Tørket over Na₂SO₄, filtrert og konsentrert under vakuum. Rensing ved silikagelkolonnekromatografi ved eluering med MeOH/CHCl₃ ga tittelforbindelsen (53 mg, 59 %). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,42, (s, 9H), 3,08 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 5,65 (d, *J*=7,72 Hz, 1H), 7,34 (dd, *J*=15,81, 2,57 Hz, 2H), 7,42 (dd, *J*=8,82, 1,84 Hz, 1H), 7,65-7,76 (m, 2H), 7,80 (d, *J*=8,09 Hz, 1H) 7,96 (t, *J*=8,27 Hz, 2H), 8,02 (s, 1H), 10,04 (s, 1H), 11,41 (s, 1H); MS (ESI+) *m/z* 494 (M+H)⁺; (ESI-) *m/z* 492 (M-H)⁻.

Eksempel 2B. Fremstilling av N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksyfenyl)naftalen-2-yl)metansulfonamid (forbindelse IB-L0-2.3).



Del A. Fremstilling av 2-tert-butyl-6-jod-4-nitrofenol.

Til produktet fra **eksempel 1, del E** (4,5 g, 23,05 mmol) oppløst i MeOH (120 ml) og vann (30 ml) ble det tilsatt jodmonoklorid (1,155 ml, 23,05 mmol) dråpevis over en periode på 10 min. Blandingen ble omrørt i 2 t, og fortynnet i 1 l vann og latt stå over natt. Det faste materialet ble samlet ved filtrering og vasket 3 x 50 ml med vann og tørket under vakuum over natt for å tilveiebringe et brunt faststoff (7,14 g, 96 %).

Del B. Fremstilling av 1-tert-butyl-3-jod-2-metoksy-5-nitrobenzen.

Til et isbad avkjølt løsning av produktet fra **del A** (5,5 g, 17,13 mmol) i MTBE (15 ml) i en 50 ml trykkbeholder ble det tilsatt 2,0M trietylsilyldiazometan (12,85 ml, 25,7 mmol) etterfulgt av dråpevis tilsetning av metanol (1,0 ml) som resulterte i en svak bobling. Beholderen ble forseglet om omrørt ved
5 romtemperatur i 16 t, avkjølt og trykket ble frigjort. Løsningen ble fordelt med EtOAc og vann. Det organiske laget ble vasket med 1,0M HCl, mettet kaliumkarbonatløsning og mettet NaCl. Det organiske laget ble tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert for å tilveiebringe en rød olje som ble anvendt uten rensing (5,4 g, 84 %).

10 **Del C.** Fremstilling av 3-tert-butyl-5-jod-4-metoksyanilin.

En blanding av produktet fra **del B** (5,80 g, 17,31 mmol), ammoniumklorid (1,389 g, 26,0 mmol), og jern (4,83 g, 87 mmol) i THF/MeOH/vann (200 ml, total, 2/2/1) ble tilbakestrømmet i 2 t, avkjølt og filtrert gjennom celitt. Filtratet ble avdampet og resten ble fordelt mellom vann og EtOAc. Det organiske laget
15 ble vasket med mettet saltvann, tørket med natriumsulfat, filtrert og avdampet for å tilveiebringe en brun olje (5,28 g, 100 % utbytte).

Del D. Fremstilling av (E)-N-(3-tert-butyl-5-jod-4-metoksyfenylkarbamoyl)-3-metoksyakrylamid.

Til en løsning av produktet fra **del C** (3,05 g, 10 mmol) i DMF (50 ml) ved -20°C
20 under N₂ ble det tilsatt ved hurtig drypping en 0,4M løsning i benzen av (E)-3-metoksyakryloylisocyanat (50,0 ml, 20,00 mmol), fremstilt ved fremgangsmåten ifølge Santana et al., J. Heterocyclic. Chem. 36:293 (1999). Løsningen ble omrørt i 15 min. ved -20°C, varmet til romtemperatur i 45 min., og fortynnet med EtOAc. Det organiske ble vasket med vann og saltvann.
25 Tørket over Na₂SO₄, filtrert og konsentrert til et brunt faststoff. Resten ble triturerert i Et₂O/heksan for å tilveiebringe et fint pulver som ble samlet ved filtrering og tørket under vakuum for å tilveiebringe tittelforbindelsen som et brunt pulver (2,46 g, 57 %).

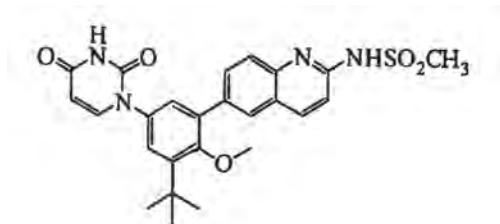
30 **Del E.** Fremstilling av 1-(3-tert-butyl-5-jod-4-metoksyfenyl)dihydropyrimidin-2,4(1H,3H)-dion.

Til en suspensjon av produktet fra **del D** (2,46 g, 5,69 mmol) i etanol (50 ml) ble det tilsatt en løsning på 5,5 ml H₂SO₄ i 50 ml vann, og blandingen ble oppvarmet ved 110°C i 2,5 t for å tilveiebringe en klar løsning. Avkjølt og fortynnet med 50 ml vann med omrøring for å tilveiebringe et off-white faststoff
35 som ble samlet ved filtrering, vasket med vann og tørket under vakuum for å tilveiebringe tittelforbindelsen (2,06 g, 90 %).

Del F. Fremstilling av N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksyfenyl)naftalen-2-yl)metansulfonamid.

I et mikrobølgerør ble produktet fra **del E** (104 mg, 0,26 mmol), produktet fra **eksempel 2A, del B** (108 mg, 0,31 mmol) og 1,0M natriumkarbonatløsning (312 µl, 0,31 mmol) i 1:1 etanol-toluen (1,7 ml) avgasset ved spraying med nitrogen i 15 min.. 1,1'-bis(difenylfosfino)ferrocen palladium(II)kliriddiklormetankompleks (9 mg, 0,011 mmol) ble tilsatt, og avgassing ble fortsatt i ytterligere 5 min. Røret ble forseglet og oppvarmet i mikrobølgeovnen ved 100°C i 1 t. Fortynnet med diklormetan og vasket med 1M sitronsyreløsning og saltvann. Det organiske laget ble deretter omrørt med (3-merkaptopropyl) silikagel i 1 t. Dette ble filtrert gjennom celitt og konsentrert under vakuum. Triturert med eter, metanol og deretter på ny med eter for å tilveiebringe tittelforbindelsen som et nesten hvitt faststoff (32 mg, 25 %). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,41 (d, J=1,84 Hz, 1H), 10,04 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,96 (t, J=8,09 Hz, 2H), 7,80 (d, J=8,09 Hz, 1H), 7,63-7,79 (m, 2H) 7,35-7,45 (m, 1H) 7,37 (d, J=2,57 Hz, 1H), 7,32 (d, J=2,57 Hz, 1H) 5,65 (dd, J=8,09, 2,21 Hz, 1H) 3,25 (s, 3H) 3,09 (s, 3H) 1,43 (s, 9H), MS (+ESI) m/z (rel hyppighet): 494 (100, M+H), 511 (90, M+NH₄) 987 (20, 2M+H), 1009 (8, 2M+Na).

Eksempel 3. Fremstilling av N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksyfenyl)kinolin-2-yl)metansulfonamid (forbindelse IB-L0-2.5).



Del A. Fremstilling av (E)-N-(4-bromfenyl)-3-metoksyakrylamid.

4-bromanilin (285 mg, 1,659 mmol), CH₂Cl₂ (2,0 ml) og pyridin (0,25 ml, 3,09 mmol) ble kombinert (E)-3-metoksyakryloylklorid (200 mg, 1,659 mmol) ble sakte tilsatt, og dette ble omrørt ved romtemperatur i 2 t. Det resulterende gule faststoffet ble filtrert ut, og vasket med vann. Faststoffet ble tørket under vakuum for å tilveiebringe tittelforbindelsen (406 mg, 96 %).

Del B. Fremstilling av 6-bromkinolin-2(1H)-on.

Produktet fra **del A** (395 mg, 1,542 mmol) ble tilsatt i porsjoner til H_2SO_4 (4,5 ml). Dette ble omrørt i 3 t ved romtemperatur, og helt på knust is. Det faste stoffet ble filtrert, vasket med vann og tørket under vakuum for å tilveiebringe tittelforbindelsen (203 mg, 59 %).

5 **Del C.** Fremstilling av 6-brom-2-klorkinolin.

Til fosforoksyklorid (2,5 ml, 26,8 mmol) ble det tilsatt, i porsjoner, produktet fra **del B** (200 mg, 0,893 mmol). Tilbakestrømmet i 1 t, avkjølt til romtemperatur og helt på knust is. Dette ble ekstrahert med CHCl_3 , ekstrakter ble kombinert, tørket over MgSO_4 , filtrert og konsentrert under vakuum for å
10 tilveiebringe tittelforbindelsen (173 mg, 80 %).

Del D. Fremstilling av 6-brom-2-aminokinolin.

Produktet fra **del C** (173 mg, 0,713 mmol), acetamid (843 mg, 14,27 mmol) og kaliumkarbonat (493 mg, 3,57 mmol) ble kombinert og oppvarmet ved 200°C i 2 t. Dette ble avkjølt til romtemperatur, hvorpå det stivnet. Det ble oppløst i en
15 blanding av CHCl_3 og vann. Det vandige laget ble ekstrahert to ganger til med CHCl_3 , ekstrakter ble kombinert, vasket med saltvann, tørket over Na_2SO_4 , filtrert og konsentrert under vakuum. Rensing ved silikagelkolonnekromatografi eluerende med $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$ ga tittelforbindelsen (92 mg, 58 %).

20 **Del E.** Fremstilling av N-(6-bromkinolin-2-yl)-N-(metylsulfonyl)metansulfonamid.

Produktet fra **del D** (90 mg, 0,403 mmol) og CH_2Cl_2 (2,0 ml) ble kombinert og trietylamin (0,062 ml, 0,444 mmol) og metansulfonylchlorid (0,035 ml, 0,444 mmol) ble tilsatt. Dette ble omrørt ved romtemperatur i 16 t. Det ble tilsatt trietylamin (0,062 ml, 0,444 mmol) og metansulfonylchlorid (0,035 ml, 0,444
25 mmol) og omrørt ved romtemperatur i 1 t. Fortynnet med EtOAc, vasket med 10 % sitronsyre, 10 % NaHCO_3 og saltvann. Dette ble tørket over Na_2SO_4 , filtrert og konsentrert under vakuum. Det ble oppløst i EtOAc og helt inn i et overskudd av heksan. Det faste stoffet ble samlet ved filtrering for å tilveiebringe tittelforbindelsen (94 mg, 61 %).

30 **Del F.** Fremstilling av N-(metylsulfonyl)-N-(6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)kinolin-2-yl)metansulfonamid.

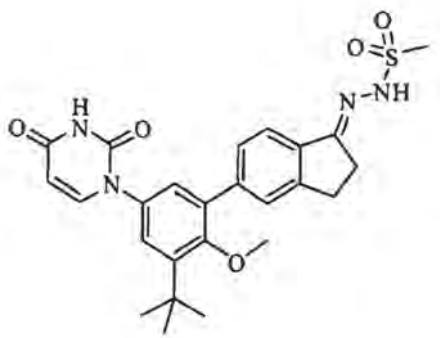
Produktet fra **del E** (94 mg, 0,248 mmol), bis(pinakolato)diboron (94 mg, 0,372 mmol), kaliumacetat (73,0 mg, 0,744 mmol), Combi-Phos®PD6 (6,22 mg, 0,012 mmol) og toluen (1,5 ml) ble kombinert og tilbakestrømmet i 18 t. Det ble
35 avkjølt til romtemperatur, fortynnet med EtOAc og vann, filtrert gjennom celitt,

fasene ble separert, den organiske fasen ble vasket med saltvann. Dette ble tørket over Na_2SO_4 , filtrert og konsentrert under vakuum. Filtrering ved silikagelkolonnekromatografi eluerende med EtOAc/heksaner ga tittelforbindelsen (67 mg, 63 %).

- 5 **Del G.** Fremstilling av N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksyfenyl)kinolin-2-yl)metansulfonamid.

Produktet fra **eksempel 2B, del E** (27 mg, 0,067 mmol), produktet fra **del F** (37,4 mg, 0,088 mmol), etanol (1,0 ml), toluen (1,0 ml) og 1M natriumkarbonat (0,067 ml, 0,067 mmol) ble kombinert og løsningen ble avgasset under N_2 -gass i 20 min. Tetrakis-(trifenylfosfin)palladium(0) (1,559 mg, 1,349 μmol) ble tilsatt, og løsningen ble avgasset i ytterligere 5 min. Røret ble forseglet og varmet i mikrobølgeovnen ved 100°C i 45 min. Den avkjølte løsningen ble fortynnet med 1:1 EtOAc:vann og filtrert gjennom celitt. Det vandige laget ble ekstrahert to ganger til med EtOAc, organiske ekstrakter kombinert og vasket med saltvann. Dette ble tørket over Na_2SO_4 , filtrert og konsentrert under vakuum. Rensing ved silikagelkolonnekromatografi ved eluering med MeOH/ CHCl_3 ga tittelforbindelsen (13,7 mg, 41 %). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1,45 (s, 9H) 3,18 (s, 3H), 5,83 (dd, $J=7,91$, 2,02 Hz, 1H), 6,99 (d, $J=8,82$ Hz, 1H) 7,21 (d, $J=2,57$ Hz, 1H) 7,36 (d, $J=7,72$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J=8,46$ Hz, 1H) 7,82-7,91 (m, 2H), 7,98 (d, $J=9,19$ Hz, 1H) 8,29 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 495 (M+H) $^+$; (ESI-) m/z 493 (M-H).

Eksempel 4. Fremstilling av (E)-N'-(5-(3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksyfenyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yliden)metansulfonhydrazid (forbindelse IB-L0-2.4).



25

Del A. Fremstilling av 5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksakarbolan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-on.

En blanding av 5-brom-2,3-dihydro-1H-inden-1-on (2,50 g, 11,85 mmol), bis(pinakolato)diboron (3,61 g, 14,21 mmol), kaliumacetat (3,49 g, 35,5 mmol)

og Combiphos Pd6 (178 mg, 0,36 mmol) i toluen (60 ml) ble oppvarmet ved tilbakeløp i 8 t. Det ble avkjølt, fortynnet med EtOAc og ekstrahert med vann (2x) og vasket med saltvann. Det ble tørket over Na₂SO₄ og omrørt i 1 t med (3-merkaptopropyl)silikagel. Det ble filtrert og konsentrert under vakuum for å gi et gult faststoff. Rensing ved silikagelkolonnekromatografi ved eluering med EtOAc/heksaner ga et gult faststoff. Det ble tritureert med kalde heksaner, filtrert og tørket under vakuum for å gi tittelforbindelsen som et fint nesten hvitt faststoff (1,99 g, 65 %). En andre avling av krystaller (140 mg) ble oppnådd fra morvæskene, og førte til et utbytte på 70 %.

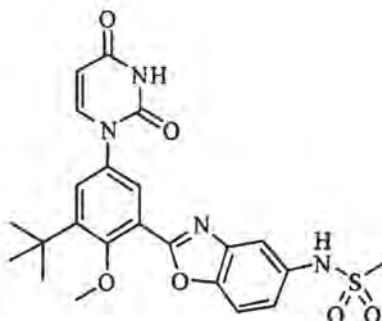
Del B. Fremstilling av 1-(3-tert-butyl-4-metoksy-5-(1-okso-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)fenyl)pyrimidin-2,4-(1H, 3H)-dion.

I et mikrobølgerør ble en suspensjon av produktet fra **eksempel 2B, del E** (130 mg, 0,33 mmol), produkt fra **del A** (101 mg, 0,39 mmol), og 1,0M natriumkarbonatløsning (390 µkm 0,39 mmol) i 1:1 etanol-toluen (1,20 ml) avgasset ved spraying med nitrogen i 15 min. Blandingen ble behandlet med 1,1'-bis(difenylfosfino)ferrocenpalladium(II)kloriddiklor-metankompleks (13 mg, 0,016 mmol) og avgassing ble fortsatt i ytterligere 5 min., og oppvarmet ved 100°C i mikrobølgeovn i 1 t. Dette ble avkjølt, fortynnet med EtOAc og ekstrahert med 1M sitronsyreløsning og saltvann. Det organiske laget ble deretter omrørt med (3-merkaptopropyl)silikagel i 1 t. Det ble filtrert og konsentrert under vakuum. Det ble rensset ved silikagelkolonnekromatografi ved eluering med EtOAc/heksaner ga tittelforbindelsen som et hvitt faststoff (80 mg, 61 %).

Del C. Fremstilling av (E)-N'-(5-(3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksyfenyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yliden)metansulfonhydrazid.

En suspensjon av produktet fra **del B** (77 mg, 0,19 mmol) og metansulfonylhydrazid (22 mg, 0,20 mml) i 3:1 THF:MeOH (1,9 ml) ble oppvarmet ved 60°C i 24 t. Blandingen ble konsentrert under vakuum, og resten ble rensset ved silikagelkolonnekromatografi eluerende med EtOAc/heksaner for å gi tittelforbindelsen som et hvitt faststoff (62 mg, 66 %). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 11,40, (d, J=1,84 Hz, 1H), 9,94 (s, 1H) 7,76 (dd, J=13,97, 8,09 Hz, 2H) 7,52-7,59 (m, 1H) 7,51 (d, J=8,46 Hz, 1H) 7,11-7,40 (m, 2H) 3,28 (s, 3H) 2,96-3,19 (m, 5H), 2,85 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), MS (+ESI) m/z (rel hyppighet): 497 (100, M+H), 1015 (5, 2M+Na).

Eksempel 5. Fremstilling av N-(2-(3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksyfenyl)benzo[d]oksazol-5-yl)metansulfonamid (forbindelse IB-L0-2.6).



5 **Del A.** Fremstilling av metyl-3-tert-butyl-2-hydroksy-5-nitrobenzoat.

Metyl-3,5-di-tert-butyl-2-hydroksybenzoat (28,66 g, 108,4 mmol) ble løst opp ved omrøring i 430 ml iseddiksyre, og den resulterende blandingen ble dråpevis behandlet med rykende salpetersyre (90 %, 179,26 ml). Når tilsetningen var fullført, ble den resulterende blandingen omrørt i 2,5 t. Reaksjonsblandingene ble
10 helt i 2,0 l knust is og latt stå i 30 min. Deretter ble 1,0 l vann tilsatt, og blandingen av isvann ble latt bli smeltet. Blandingene ble deretter filtrert, vasket med vann, og tørket for å tilveiebringe tittelforbindelsen (24,57 g, 89 %).

Del B. Fremstilling av metyl-3-tert-butyl-2-metoksy-5-nitrobenzoat.

Metyl-3-tert-butyl-2-hydroksy-5-nitrobenzoat (11,41 g, 45,0 mmol),
15 kaliumkarbonat (9,34 g, 67,6 mmol) aceton (200 ml), og dimetylsulfat (6,46 g, 67,6 mmol) ble tilsatt sammen. Den resulterende blandingen ble deretter oppvarmet til tilbakebrenn i 16 t. Blandingene ble deretter filtrert, og faststoffet ble vasket med etylacetat. Den resulterende organiske væsken ble deretter konsentrert under vakuum til en olje, og på ny oppløst i etylacetat (600 ml).
20 Den organiske løsningen ble deretter vasket med vann, tørket, filtrert og konsentrert under vakuum, til en olje som deretter ble utsatt for rensing via kolonnekromatografi (gradient på 5 % til 40 % EtOAc/heksan) for å tilveiebringe tittelforbindelsen som en olje (10,42, 87 %).

Del C. Fremstilling av metyl-5-amino-3-tert-butyl-2-metoksybenzoat.

25 Metyl-3-tert-butyl-3-metoksy-5-nitrobenzoat (10,42 g, 39,0 mmol), jernpulver (325 mesh, 10,89 g, 195 mmol), ammoniumklorid (3,13 g, 58,5 mmol), vann (30 ml), og metanol (150 ml) ble sammen tilsatt. Den resulterende blandingen ble deretter tilbakestrømmet i 1 t. Blandingene ble deretter avkjølt til romtemperatur, filtrert gjennom celitt og cilitt ble vasket med metanol. Filtratet

ble deretter konsentrert under vakuum, og løst opp i etylacetat (600 ml). Den resulterende løsningen ble deretter vasket med vann og saltvann. Det organiske ekstraktet ble deretter tørket, filtrert og konsentrert under vakuum for å tilveiebringe tittelforbindelsen som en olje (9,25 g, 100 %).

- 5 **Del D.** Fremstilling av (E)-metyl-3-tert-butyl-2-metoksy-5-(3-(3-metoksyakryloyl)ureido)benzoat.

Produktet oppnådd som beskrevet i **del C** (2,0 g, 8,43 mmol) ble løst opp i 30 ml N,N-dimetylacetamid og avkjølt til -25°C. En 0,5M løsning av E-3-metoksyakryloylisocyanat i benzen (21,9 ml, 10,96 mmol) ble tilsatt dråpevis, 10 og den resulterende løsningen ble omrørt ved omgivelsestemperatur i 4 t, og deretter helt i vann. Produktet ble ekstrahert i diklormetan, vasket med saltvann, tørket over natriumsulfat, filtrert og avdampet under vakuum, for å tilveiebringe et overskudd på 100 %.

- 15 **Del E.** Fremstilling av metyl-3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksybenzoat.

Produktet fra **del D** (3,1 g, 8,51 mmol) ble løst opp i etanol (60 ml). Svovelsyre (6 ml) ble tilsatt til vann (60 ml), og deretter ble denne løsningen tilsatt i én porsjon til etanol. Den heterogene blandingen ble oppvarmet ved 100°C i 3 t. Etanol ble fjernet under vakuum, og deretter ble den vandige løsningen 20 ekstrahert med diklormetan og avdampet til tørrhet. Denne resten ble rensset ved flashkromatografi, og eluering med 1 % metanol/diklormetan for å gi 1,23 g (44 %).

Del F. Fremstilling av 3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksybenzosyre.

- 25 Produktet fra **del E** (1,23 g, 3,7 mmol) ble tatt opp i etanol (5 ml) og molar natriumhydroksidløsning (10 ml) og omrørt ved omgivelsestemperatur i 18 t. Løsningen ble fortynnet med 1M HCl og det resulterende faststoffet ble filtrert og tørket for å tilveiebringe 0,945 g (80 %).

- 30 **Del G.** Fremstilling av 3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-2,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksybenzaldehyd.

Produktet fra **del F** (0,945 g, 2,97 mmol) ble tatt opp i tionylklorid (4,5 ml) og blandingen ble oppvarmet ved 80°C i 40 min. Etter avdamping til tørrhet ble syrekloridet løst opp i tørr THF (8 ml) og avkjølt til -78°C. En 1M løsning av litium tri-tert-butoksyaluminiumhydrid i THF (3,0 ml, 3,0 mmol) ble dråpevis 35 tilsatt. Etter 45 min. ble den kalde reaksjonen stoppet med 1M HCl (5 ml),

ekstrahert i etylacetat og rensed ved flashkolonne, og eluering med diklormetan etterfulgt av 1 % metanol/diklormetan for å tilveiebringe 0,635 g (71 %).

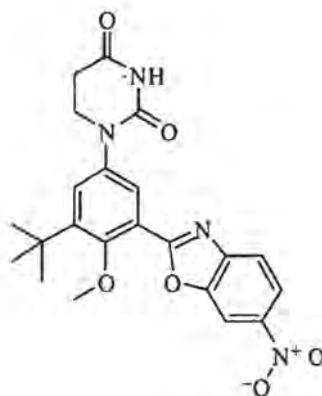
Del H. Fremstilling av 1-(3-tert-butyl-4-metoksy-5-(5-nitrobenzo[d]oksazol-2-yl)fenyl)pyrimidin-2,4(1H, 3H)-dion.

5 Produktet fra **del G** (400 mg, 1,323 mmol), 2-amino-4-nitrofenol (204 mg, 1,323 mmol), Charcoal (Darco KB, 191 mg, 15,88 mmol) og toluen (50 ml) ble tilsatt til en flaske, og blandingen ble oppvarmet til 120°C, og omrørt åpent mot luften i 48 t. Dette ble filtrert gjennom celitt og konsentrert under vakuum. Rensing ved silikagelkolonnekromatografi ved eluering med CH₂Cl₂/MeOH ga
10 tittelforbindelsen (300 mg, 52 %).

Del I. Fremstilling av N-(2-(3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksyfenyl)benzo[d]oksazol-5-yl)metansulfonamid.

Til produktet fra **del H** (300 mg, 0,687 mmol), jern (192 mg, 3,44 mmol) og ammoniumklorid (55 mg, 1,031 mmol) ble det tilsatt en blanding av THF (15
15 ml), EtOH (15 ml) og vann (4,5 ml). Den resulterende løsningen ble oppvarmet til 90°C i 45 min., og avkjølt. Dette ble filtrert gjennom celitt, vasket med etanol og konsentrert under vakuum. Det faste stoffet ble løst opp i etylacetat og vasket med vann. Dette ble tørket over Na₂SO₄, filtrert og konsentrert under vakuum. Rensing ved silikagelkolonnekromatografi ved eluering med
20 CH₂Cl₂/MeOH ga anilinet. Det faste stoffet (75 mg, 0,185 mmol) ble løst opp i CH₂Cl₂ (5 ml), og pyridin (0,045 ml, 0,554 mmol) og metansulfonylklorid (0,025 ml, 0,323 mmol) ble tilsatt og omrørt ved romtemperatur i 16 t. CH₂Cl₂ ble tilsatt etterfulgt av vasking med en 1N HCl. Dette ble tørket over Na₂SO₄, filtrert og konsentrert under vakuum. Rensing ved silikagelkolonnekromatografi
25 ved eluering med CH₂Cl₂/MeOH ga tittelforbindelsen som et faststoff (9,8 mg, 3 %, to trinn). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 11,46 (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 7,91 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,81 (dd, J=9,9, 8,8 Hz, 2H), 7,68 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,56 (d, J=2,6 Hz, 1H), 7,33 (dd, J=8,8, 8 Hz, 1H), 5,68 (d, J=7,7 Hz, 1H), 3,64 (s, 3H) 3,00 (s, 3H), 1,42 (s, 9H). MS: m/z 485 (M+H)⁺.

30 **Eksempel 6.** Fremstilling av 1-(3-tert-butyl-4-metoksy-5-(6-nitrobenzo[d]oksazol-2-yl)fenyl)dihydropyrimidin-2,4(1H, 3H)-dion (forbindelse IA-L0-2.6).



Del A. Fremstilling av 3-(3-tert-butyl-4-metoksy-5-(metoksykarbonyl)fenylamino)propansyre.

Produktet fra **eksempel 5, del C** (16,44 g, 69,3 mmol) ble oppløst i toluen (200 ml). Denne blandingen ble oppvarmet til tilbakesløp og akrylsyre ble tilsatt suksessivt (1 ml akrylsyre ble tilsatt hver 3 t, 5,23 ml totalt, 76,2 mmol). Blandingen ble deretter tilbakestrømmet i 24 t. Blandingen ble deretter avkjølt og konsentrert under vakuum til tørrhet for å tilveiebringe en olje som rå tittelforbindelse som ble anvendt direkte i neste reaksjon.

Del B. Fremstilling av metyl-3-tert-butyl-5-(2,4-dioksotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksybenzoat.

Produktet fra **del A** (21,43 g, 69,3 mmol), urea (10,4 g, 173 mmol) og eddiksyre (iseddik, 200 ml) ble tilsatt sammen. Blandingen ble deretter oppvarmet til 120°C i 18,5 t etterfulgt av konsentrering under vakuum til tørrhet til en olje. Til denne oljen ble det tilsatt metanol (135 ml), og etylacetat (350 ml). Den resulterende blandingen ble latt stå i 24-48 t, hvorved et presipitat ble dannet. Det resulterende faststoffet ble filtrert ut og vasket med en liten mengde metanol (10 ml) og deretter lufttørket for å tilveiebringe tittelforbindelsen som et faststoff (15,26 g, 66 %).

Del C. Fremstilling av 3-tert-butyl-5-(2,4-dioksotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksy benzosyre.

Produktet fra **del B** (4,52 g, 13,52 mmol), metanol (70 ml), og tetrahydrofuran (70 ml) ble tilsatt sammen. Blandingen ble deretter omfattende omrørt helt til en homogen løsning fremkom. Når homogen, ble en løsning av vandig natriumhydroksid (1,0M, 68 ml) tilsatt. Blandingen ble deretter omrørt i 12 t, blandingen ble deretter konsentrert under vakuum for å fjerne det organiske løsningsmidlet, etterfulgt av tilsetning av vandig saltsyre (1,0M, 80 ml) som resulterte i dannelse av faststoff. Blandingen ble deretter konsentrert under

vakuum. Til dette materialet ble det tilsatt saltsyre 12M, 100 ml) og det resulterende materialet ble oppvarmet til 100°C i 1,5 t. Reaksjonen ble deretter avkjølt og vann ble tilsatt. Det resulterende faststoffet ble filtrert, vasket med vann og tørket for å tilveiebringe tittelforbindelsen som et faststoff (3,55 g, 82 %).

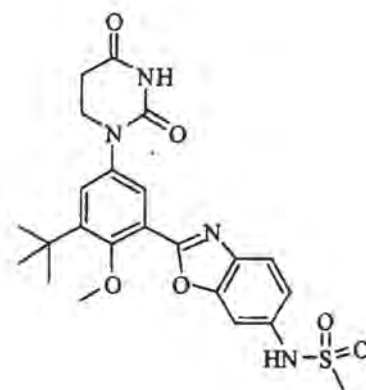
Del D. Fremstilling av 3-tert-butyl-5-(2,4-dioksotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksybenzaldehyd.

Produktet oppnådd i **del C** (4,07 g, 12,71 mmol) og tionylklorid (40,82 ml, 559 mmol) ble kombinert, og blandingen ble tilbakestrømmet i 2 t, etterfulgt av konsentrering under vakuum for å tilveiebringe et lysegulfarget fast produkt. Det faste ble løst opp i tetrahydrofuran (125 ml), løsningen avkjølt til -78°C og LiAl(O t Bu)₃ (1M, 145 ml) ble sakte tilsatt over 10 min. mens temperaturen ble opprettholdt ved -78°C. Blandingen ble deretter omrørt ved -78°C i 2 t. Reaksjonen ble stoppet med saltsyre (vandig., 1M, 25 ml) ved -78°C. Blandingen ble oppvarmet til romtemperatur og etylacetat ble tilsatt. Lagene ble separert, og det vandige laget ble vasket med etylacetat. De organiske ekstraktene ble kombinert og vasket med halvmettet natriumbikarbonatløsning. Det organiske laget ble tørket, filtrert og konsentrert under vakuum, for å tilveiebringe et faststoff som tittelforbindelsen (3,73 g, 96 %).

Del E. Fremstilling av 1-(3-tert-butyl-4-metoksy-5-(6-nitrobenzo[d]oksazol-2-yl)fenyl)dihydropyrimidin-2,4-(1H, 3H)-dion.

En blanding av produktet fra **del D** (75 mg, 0,246 mmol), 2-amino-5-nitrofenol (38 mg, 0,0246 mmol) og Darco KB trekull (overskudd) ble tilbakestrømmet i toluen (10 ml) i 24 t under eksponering for oksygenatmosfære. Avkjølt, filtrert og rensed ved revers fase HPLC-kromatografi ved eluering med en 40-100 % gradient av acetonitril i vann (0,1 % TFA) for å tilveiebringe tittelforbindelsen som et faststoff (96 mg, 64 %). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 11,42 (s, 9H) 2,74 (t, J=6,80 Hz, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,82-3,88 (m, 2H), 7,56 (d, J=2,57 Hz, 1H) 7,91 (d, J=2,57 Hz, 1H) 8,09 (d, J=8,82 Hz, 1H) 8,37 (dd, J=8,82, 2,21 Hz, 1H) 8,84 (d, J=2,21 Hz, 1H), 10,44 (s, 1H). MS ESI+ (439) (M+H)+.

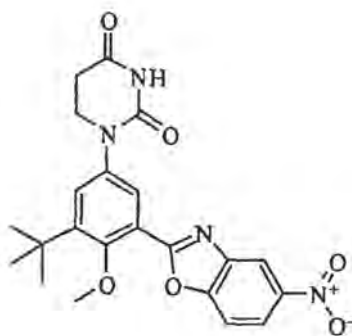
Eksempel 7. Fremstilling av N-(2-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioksotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksyfenyl)benzo[d]oksazol-6-yl)metansulfonamid (forbindelse IA-L0-2.5).



Produktet fra **eksempel 6** (96 mg, 0,219 mmol) ble omsatt med jern (0,614 g, 1,10 mmol) og ammoniumklorid (0,176 g, 0,329 mmol) i nærvær av en blanding av tetrahydrofuran (5 ml), etanol (5 ml) og vann (3 ml).

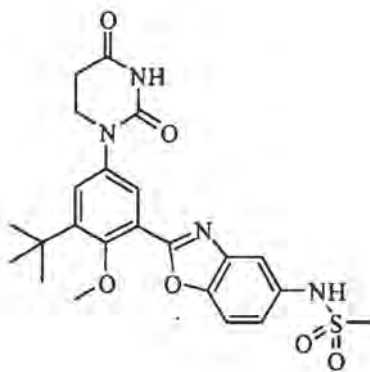
- 5 Oppslemmingen ble oppvarmet til 90°C i 45 min., avkjølt til omgivelsestemperatur. Dette ble filtrert gjennom et stykke celitt (10 g), vasket med etanol (20 ml) og filtratet ble konsentrert under vakuum til et faststoff. Det resulterende faststoffet ble løst opp i etylacetat og vasket med vann. Dette ble tørket over Na₂SO₄, filtrert og konsentrert under vakuum for å tilveiebringe et
- 10 faststoff og tilveiebringning av korresponderende anilin. Faststoffet ble løst opp i diklormetan (10 ml), pyridin (0,670 ml, 0,657 mmol) og metansulfonylklorid (0,221 ml, 0,329 mmol) ble tilsatt, og løsningen ble omrørt ved romtemperatur i 16 t. CH₂Cl₂ ble tilsatt etterfulgt av vasking med en 1N aq. HCl-løsning. Dette ble tørket over Na₂SO₄, filtrert og konsentrert under vakuum. Rensing ved
- 15 silikagelkolonnekromatografi eluerende med 98:2 CH₂Cl₂:MeOH ga tittelforbindelsen som et faststoff (25 mg, 21 %, to trinn). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 11,41 (s, 9H) 2,73 (t, J=6,62 Hz, 2H) 3,06 (s, 3H) 3,61 (s, 3H) 3,83 (t, J=6,62 Hz, 2H) 7,28 (dd, J=8,46, 1,84 Hz, 1H), 7,48 (d, J=2,57 Hz, 1H), 7,65 (d, J=1,84 Hz, 1H) 7,80 (d, J=1,47 Hz, 1H) 7,82 (d, J=4,04 Hz, 1H)
- 20 10,03 (s, 1H) 10,41 (s, 1H). MS ESI+ (487) (M+H)+.

Eksempel 8. Fremstilling av 1-(3-tert-butyl-4-metoksy-5-(5-nitrobenzo[d]oksazol-2-yl)fenyl)dihydropyrimidin-2,4(1H, 3H)-dion (forbindelse IA-L0-2.7).



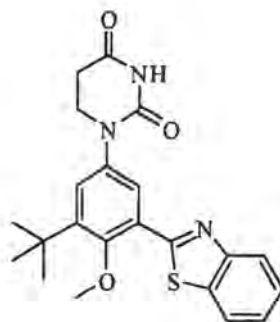
Produktet fra **eksempel 6, del D** (150 mg, 0,493 mmol) ble omsatt med 2-amino-4-nitrofenol (76 mg, 0,493 mmol) ifølge prosedyrene fra **eksempel 6, del E** for å tilveiebringe tittelforbindelsen som et faststoff (70 mg, 32 %). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1,42 (s, 9H) 2,74 (t, J=6,80 Hz, 2H) 3,65 (s, 3H) 3,85 (t, J=6,62 Hz, 2H) 7,55 (d, J=2,57 Hz, 1H) 7,89 (d, J=2,94 Hz, 1H) 8,12 (d, J=8,82 Hz, 1H), 8,40 (dd, J=9,01, 2,39 Hz, 1H) 8,76 (d, J=2,21 Hz, 1H) 10,43 (s, 1H). MS ESI+ (439 (M+H)+.

Eksempel 9. Fremstilling av N-(2-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioksotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksyfenyl)benzo[d]oksazol-5-yl)metansulfonamid (forbindelse IA-L0-2.8).



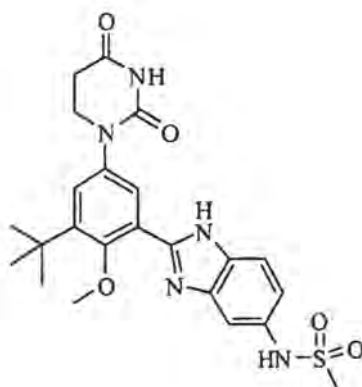
Produktet fra **eksempel 8** (65 mg, 0,148 mmol) ble omsatt ifølge prosedyrene fra **eksempel 7** for å tilveiebringe tittelforbindelsen som et faststoff (42 mg, 44 %). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1,41 (s, 9H) 2,73 (t, J=6,43 Hz, 2H) 3,01 (s, 3H) 3,60 (s, 3H) 3,83 (t, J=6,43 Hz, 2H) 7,31 (dd, J=8,64, 2,02 Hz, 1H) 7,49 (d, J=2,94 Hz, 1H) 7,56 (d, J=2,21 Hz, 1H) 7,67 (d, J=2,21 Hz, 1H) 7,81 (s, 1H) 9,82 (s, 1H), 10,41 (s, 1H). MS ESI+ (487) (M+H)+.

Eksempel 10. Fremstilling av 1-(3-benzo[d]tiazol-2-yl)-5-tert-butyl-4-metoksyfenyl)dihydropyrimidin-2,4 (1H, 3H)-dion (forbindelse IA-L0-2.3).



Produktet fra **eksempel 6, del D** (75 mg, 0,246 mmol) ble omsatt med 2-aminobenzentiol (0,026 ml, 0,246 mmol) ifølge prosedyrene fra **eksempel 6, del E** for å tilveiebringe tittelforbindelsen som et faststoff (25 mg, 25 %). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1,44 (s, 9H) 2,73 (t, J=6,43 Hz, 2H) 3,62 (s, 3H) 3,84 (t, J=6,62 Hz, 2H) 7,46 (d, J=2,57 Hz, 1H) 7,48-7,60 (m, 2H) 7,86 (d, J=2,57 Hz, 1H) 8,13 (dd, J=17,28, 7,72 Hz, 2H) 10,40 (s, 1H), MS ESI+ (410) (M+H)+.

Eksempel 11. Fremstilling av N-2-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioksotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksyfenyl)-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)metansulfonamid (forbindelse IA-L0-2.1).



Del A. Fremstilling av N-(3,4-dinitrofenyl)metansulfonamid.

En blanding av 3,4-dinitroanilin (5,27 g, 28,8 mmol), metansulfonylchlorid (3,36 ml, 43,1 mmol) og pyridin (5,82, 71,9 mmol) i CH₂Cl₂ (100 ml) ble omrørt i 24 t. Blandingen ble konsentrert under vakuum for å tilveiebringe en rå halvfast tittelforbindelse som ble anvendt uten ytterligere rensing.

Del B. Fremstilling av N-(3,4-diaminofenyl)metansulfonamid.

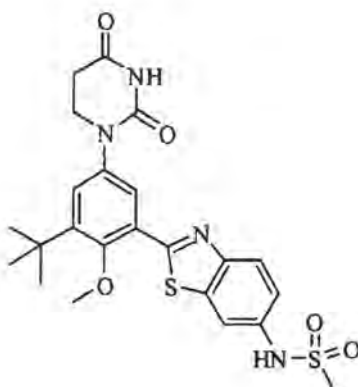
Produktet fra **del A** (7,51 g, 28,8 mmol) ble omsatt med jern (16 g, 288 mmol) og NH₄Cl (3,84 g, 71,9 mmol) i tilbakestrømmende CH₃OH (100 ml) og vann (20 ml) i 2 t. Dette ble filtrert gjennom celitt og konsentrert under vakuum. Rensing

ved silikagelkolonnekromatografi eluerende med MeOH/CH₂Cl₂ ga tittelforbindelsen som et mørkt halvfast stoff (0,5 g, 8 %).

Del C. Fremstilling av N-(2-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioksotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksyfenyl)-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)metansulfonamid.

5 En blanding av produktet fra **eksempel 6, del D** (200 mg, 0,657 mmol) ble omsatt med produktet fra **del B** (132 mg, 0,657 mmol) ifølge prosedyrene for **eksempel 6, del E** for å tilveiebringe tittelforbindelsen som et faststoff (112 mg, 34 %). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1,43 (s, 9H) 2,72 (t, J=6,62 Hz, 2H), 2,93 (s, 3H) 3,44 (s, 3H) 3,82 (t, J=6,43 Hz, 2H) 7,07-7,14 (m, 1H) 7,38
10 (d, J=2,57 Hz, 1H) 7,48-7,64 (m, 2H) 7,72 (d, J=2,57 Hz, 1H) 9,57 (s, 1H) 10,38 (s, 1H) 12,55 (s, 1H). MS ESI+ (486) M+H)+.

Eksempel 12. Fremstilling av N-(2-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioksotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksyfenyl)benzo[d]tiazol-6-yl)metansulfonamid (forbindelse IA-L0-2.2).



15

Del A. Fremstilling av N-(3-klor-4-nitrofenyl)metansulfonamid.

En blanding av 3-klor-4-nitroanilin (4,85 g, 28,1 mmol), metansulfonylchlorid (3,29 ml, 42,2 mmol) og pyridin (6,82 ml, 84 mmol) i THF (100 ml) ble omrørt i 24 t. Dette ble helt i 1M HCl (500 ml). Det resulterende presipitatet ble filtrert
20 og lufttørket for å tilveiebringe tittelforbindelsen som et faststoff (7,03 g, 100 %).

Del B. Fremstilling av N-(3-(4-metoksybenzyltio)-4-nitrofenyl)metansulfonamid.

En blanding av produktet fra **del A** (7,0 g, 27,9 mmol), (4-metoksyfenyl)metantiole (3,89 ml, 27,9 mmol) og K₂CO₃ (11,58 g, 84 mmol) i
25 DMF ble oppvarmet ved 100°C i 12 t. Det ble avkjølt og helt i 1M HCl (800 ml). Det resulterende presipitatet ble filtrert og lufttørket for å tilveiebringe tittelforbindelsen som et gult faststoff (6,98 g, 68 %).

Del C. Fremstilling av N-(4-amino-3-(4-metoksybenzyltio)fenyl)metansulfonamid.

Produktet fra **del B** (6,98 g, 19,0 mmol) ble omsatt ifølge prosedyrene fra **eksempel 11, del B** for å tilveiebringe tittelforbindelsen som et gult halvfast stoff (4,44 g, 69 %).

Del C. Fremstilling av N,N'-(3,3'-disulfandiylbis(4-amino-3,1-fenylene))dimetansulfonamid.

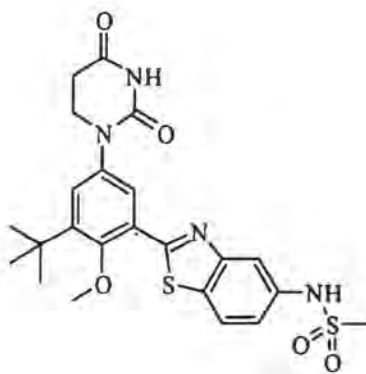
Produktet fra **del C** (708 mg, 2,09 mmol) ble omsatt med kvikksølv(II)acetat (667 mg, 2,09 mmol), anisol (0,457 ml, 4,18 mmol) og TFA (10 ml) ved 0°C i 45 min. Det ble konsentrert under vakuum, og løst opp i MeOH.

Hydrogensulfidgass ble boblet inn i løsningen i 1 t, etterfulgt av filtrering og konsentrering under vakuum. Rensing ved silikagelkromatografi eluerende med EtOAc/heksan ga tittelforbindelsen som et gulaktig faststoff (340 mg, 75 %).

Del E. Fremstilling av N-2-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioksotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksyfenyl)benzo[d]tiazol-6-yl)metansulfonamid.

Produktet fra **del D** (100 mg, 0,23 mmol) ble omsatt med produktet fra **eksempel 6, del D** (140 mg, 0,46 mmol), trifenyfosfin (60,4 mg, 0,23 mmol) og 4-metylbenzensulfonsyre (0,0054 ml, 0,046 mmol) i tilbakestrømmende toluen i 3 t. Det ble konsentrert under vakuum og rensset ved revers fase HPLC-kromatografi ved eluering av en 40-100 % gradient av acetonitril i vann (0,1 % TFA) for å tilveiebringe tittelforbindelsen som et faststoff (99 mg, 43 %). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1,43 (s, 9H) 2,73 (t, J=6,62 Hz, 2H) 3,07 (s, 3H) 3,63 (s, 3H) 3,83 (t, J=6,62 Hz, 2H) 7,39 (dd, J=8,82, 2,21 Hz, 1H) 7,45 (d, J=2,57 Hz, 1H) 7,83 (d, J=2,57 Hz, 1H) 7,95 (d, J=2,21 Hz, 1H) 8,05 (d, J=8,82 Hz, 1H) 10,03 (s, 1H) 10,39 (s, 1H). MS ESI+ (503) (M+H)+.

Eksempel 13. Fremstilling av N-(2-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioksotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksyfenyl)benzo[d]tiazol-5-yl)metansulfonamid (forbindelse IA-L0-2.4).



Del A. Fremstilling av N-(4-klor-3-nitrofenyl)metansulfonamid.

En blanding av 4-klor-3-nitroanilin (5,0 g, 29 mmol), metansulfonylchlorid (2,37 ml, 30,4 mmol) og pyridin (5,9 ml, 72,4 mmol) i THF (100 ml) ble omrørt i 24 t. Dette ble helt i 1M HCl (500 ml). Det resulterende presipitatet ble filtrert og lufttørket for å tilveiebringe tittelforbindelsen som et faststoff (6,7 g, 92 %).

Del B. Fremstilling av N-(4-(4-metoksybenzyltio)-3-nitrofenyl)metansulfonamid.

En blanding av produktet fra **del A** (3,0 g, 12 mmol), (4-metoksyfenyl)metantiole (1,67 ml, 12 mmol) og K₂CO₃ (4,96 g, 36 mmol) i DMF ble oppvarmet ved 100°C i 12 t. Det ble avkjølt og helt inn i 1M HCl (800 ml). Det resulterende presipitatet ble filtrert og lufttørket for å tilveiebringe tittelforbindelsen som et gult faststoff (1,95 g, 44,2 %).

Del C. Fremstilling av N-3-amino-4-(4-metoksybenzyltio)fenyl)metansulfonamid.

Produktet fra **del B** (1,43 g, 3,88 mmol) ble omsatt ifølge prosedyrene i **eksempel 11, del B** for å tilveiebringe tittelforbindelsen som et hvitt faststoff (1,31 g, 100 %).

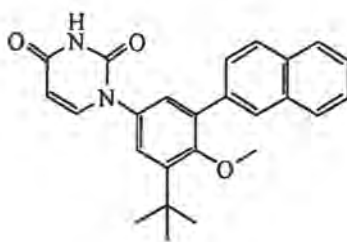
Del D. Fremstilling av N,N'-(4,4'-disulfandiylbis(3-amino-4,1-fenylen))dimetansulfonamid.

Produktet fra **del C** (75 mg, 0,222 mmol) ble omsatt med kvikksølv (II) acetat (70,6 mg, 0,222 mmol), anisol (0,048 ml, 0,443 mmol) og TFA (10 ml) ved 0°C i 45 min. Det ble konsentrert under vakuum, og løst opp i MeOH. Hydrogensulfidgassen ble boblet inn i løsningen i 1 t etterfulgt av filtrering og konsentrering under vakuum. Rensing ved silikagelkolonnekromatografi eluerende med EtOAc/heksan ga tittelforbindelsen som et gulaktig faststoff (34 mg, 71 %).

Del E. Fremstilling av N-(2-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioksotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksyfenyl)benzo[d]tiazol-5-yl)metansulfonamid.

Produktet fra **del D** (50 mg, 0,115 mmol) ble omsatt med produktet fra **eksempel 6, del D** (70 mg, 0,230 mmol), trifenylfosfin (30,2 mg, 0,115 mmol) og 4-metylbenzensulfonsyre (0,00267 ml, 0,023 mmol) i tilbakestrømmende toluen i 3 t. Det ble konsentrert under vakuum, og renses ved revers fase HPLC-kromatografi eluerende med en 40-100 % gradient acetonitril i vann (0,1 % TFA) for å tilveiebringe tittelforbindelsen som et faststoff (40 mg, 33 %). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1,43 (s, 9H) 2,73 (t, J=6,80 Hz, 2H) 3,05 (s, 3H) 3,63 (s, 3H) 3,84 (t, J=6,62 Hz, 2H) 7,35 (dd, J=8,64, 2,02 Hz, 1H) 7,46 (d, J=2,94 Hz, 1H), 7,86 (d, J=2,94 Hz, 1H) 7,92 (d, J=1,84 Hz, 1H), 8,10 (d, J=8,46 Hz, 1H) 9,98 (s, 1H) 10,40 (s, 1H). MS ES+ (503) (M+H)+.

Eksempel 14. Fremstilling av 1-(3-tert-butyl-4-metoksy-5-(naftalen-2-yl)fenyl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion (forbindelse IB-L0-2.1).



Del A. Fremstilling av tert-butyl-3-tert-butyl-4-metoksy-5-(naftalen-2-yl)fenylkarbamat.

I et forseglbart Schlenkrør ble en løsning av produktet fra **eksempel 1, del H** (200 mg, 0,56 mmol), naftalen-2-boronsyre (144 mg, 0,84 mmol) og 1,0M natriumkarbonatløsning (558 µl, 0,56 mmol) i toluen (2,8 ml) ble avgasset ved nitrogenspraying i 10 min. Blandingen ble behandlet med 1,1'-bis(difenylfosfino)ferrocenpalladium(II)kloriddiklormetakompleks (14 mg, 0,017 mmol) og avgassing ble fortsatt i ytterligere 5 min. Schlenkrøret ble forseglet og varmet ved 95°C i 18 t. Det ble avkjølt og fortynnet med etylacetat og vann. Det ble behandlet med Darco G-60 og filtrert gjennom celitt. Filtratet ble deretter ekstrahert med vann (2x) og med saltvann. Det ble tørket over Na₂SO₄, filtrert og konsentrert. Rensing ved silikagelkolonnekromatografi eluerende med 10-75 % EtOAc i heksaner ga tittelforbindelsen som en olje (210 mg, 93 %).

Del B. Fremstilling av 3-tert-butyl-4-metoksy-5-(naftalen-2-yl)anilin.

Produktet fra **del A** (210 mg, 0,52 mmol) ble løst opp i 4N HCl i dioksan (4,0 ml) og omrørt ved romtemperatur i 1 t. Konsentrering under vakuum ga et faststoff som ble suspendert i etylacetat og omrørt med mettet natriumbikarbonatløsning. Det organiske laget ble tørket over Na₂SO₄, filtrert og konsentrert under vakuum for å tilveiebringe tittelforbindelsen som en brun olje (111 mg, 70 %).

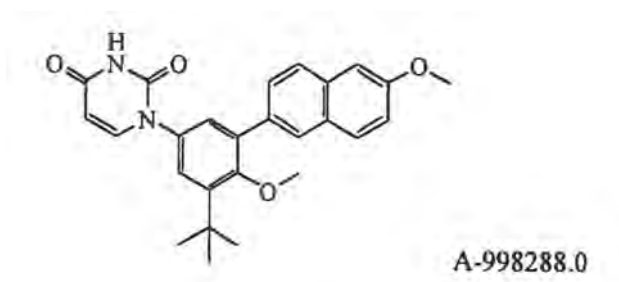
Del C. Fremstilling av (E)-N-(3-tert-butyl-4-metoksy-5-(naftalen-2-yl)fenylkarbamoyl)-3-metoksyakrylamid.

En løsning av produktet fra **del B** (111 mg, 0,36 mmol) i tørr DMF (2,9 ml) ved -20°C ble behandlet med (E)-3-metoksyakryloylisocyanatløsning (0,66 ml 0,55M i bensen, 0,36 mmol) etterfulgt av gradvis oppvarming til romtemperatur. Etter omrøring i 30 min. ble blandingen avkjølt på ny til -20°C og ytterligere (E)-3-metoksyakryloylisocyanatløsning (1,0 ml, 0,55 mmol) ble tilsatt. Etter ny oppvarming til romtemperatur i 30 min. var reaksjonen fullført. Den ble fortynnet med EtOAc og ekstrahert med vann og saltvann. Deretter tørket over Na₂SO₄, filtrert og konsentrert under vakuum. Rensing ved silikagelkolonnekromatografi eluerende med 10-100 % EtOAc i heksan ga tittelforbindelsen som en lysegul olje (144 mg, 92 %).

Del D. Fremstilling av 1-(3-tert-butyl-4-metoksy-5-(naftalen-2-yl)fenyl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion.

En suspensjon av produktet fra **del C** (144 mg, 0,33 mmol) i 2:2:1 etanol-vann-THF (15 ml) ble behandlet med 1N svovelsyreløsning (3,0 ml) etterfulgt av oppvarming ved 100°C i 24 t. Avkjølt og fortynnet med EtOAc og ekstrahert med vann og saltvann. Det ble tørket over Na₂SO₄, filtrert og konsentrert under vakuum. Rensing ved silikagelkolonnekromatografi ved eluering med 10-100 % EtOAc i heksan ga tittelforbindelsen som et hvitt faststoff (62 mg, 47 %). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1,42 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,90-8,04 (m, 3H), 7,81 (d, J=7,72 Hz, 1H), 7,72 (d, J=8,46 Hz, 1H), 7,56 (dd, J=6,25, 3,31 Hz, 2H), 7,39 (d, J=2,57 Hz, 1H), 7,33 (d, J=2,57 Hz, 1H), 5,65 (d, J=7,72 Hz, 1H), 3,24 (s, 3H), 1,43 (s, 9H). MS+ESI m/z (rel hyppighet): 401 (100, M+H), 418 (30, M+NH₄).

Eksempel 15. Fremstilling av 1-(3-tert-butyl-4-metoksy-5-(6-metoksynaftalen-2-yl)fenyl)pyrimidin-2,4 (1H, 3H)-dion (forbindelse (IB-L0-2.2)).



Del A. Fremstilling av tert-butyl-3-tert-butyl-4-metoksy-5-(6-metoksynaftalen-2-yl)fenylkarbamat.

Produktet fra **eksempel 1, del H** (158 mg, 0,44 mmol) ble omsatt med 6-metoksy-naftalen-2-ylboronsyre (107 mg, 0,52 mmol) ifølge prosedyren fra **Eksempel 14, del A** for å tilveiebringe tittelforbindelsen som et hvitt faststoff (92 mg, 47 %).

Del B. Fremstilling av 3-tert-butyl-4-metoksy-5-(6-metoksynaftalen-2-yl)anilin.

Produktet fra **del A** (92 mg, 0,21 mmol) ble omsatt ifølge prosedyrene fra **eksempel 14, del B** for å tileiebringe tittelforbindelsen som et rosa faststoff 71 mg, 99 %).

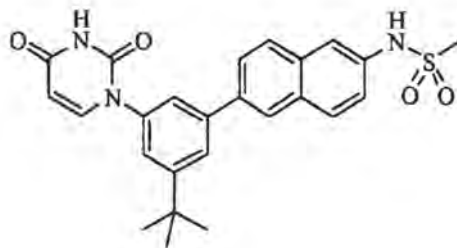
Del C. Fremstilling av (E)-N-(3-tert-butyl-4-metoksy-5-(6-metoksynaftalen-2-yl)fenylkarbamoyl)-3-metoksyakrylamid.

Produktet fra **del B** (71 mg, 0,21 mmol) ble omsatt ifølge prosedyren fra **eksempel 14, del C** for å tilveiebringe tittelforbindelsen som et buff-farget faststoff (58 mg, 59 %).

Del D. Fremstilling av 1-(3-tert-butyl-4-metoksy-5-(6-metoksynaftalen-2-yl)pyrimidin-2,4(1H, 3H)-dion.

En løsning av produktet fra **del C** (58 mg, 0,13 mmol) i 2:1:1 etanol-THF-vann (4,0 ml) ble behandlet med 1,0M svovelsyreløsning (3,0 ml) etterfulgt av oppvarming ved 95°C i 24 t. Dette ble avkjølt og fortynnet med EtOAc. Det ble ekstrahert med vann og saltvann. Det ble tørket over Na₂SO₄, filtrert og konsentrert under vakuum. Rensing ved silikagelkolonnekromatografi eluerende med 10-100 % EtOAc i heksaner ga produktet som et svakt rosa faststoff (28 mg, 52 %). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1,41 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,91 (dd, J=8,64, 4,60 Hz, 2H), 7,80 (d, J=7,72 Hz, 1H), 7,67 (d, J=8,82 Hz, 1H), 7,34-7,47 (m, 2H), 7,21-7,32 (m, 1H), 7,20 (dd, J=9,01, 2,39 Hz, 1H), 5,65 (d, J=7,72 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 1,42 (s, 9H). MS +ESI m/z (rel hyppighet): 431 (100, M+H), 448 (45, M+NH₄).

Eksempel 16. Fremstilling av N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)fenyl)naftalen-2-yl)metansulfonamid (forbindelse IB-L0-2.8).



5 **Del A.** Fremstilling av 2-brom-4-tert-butyl-6-nitroanilin.

En suspensjon av 4-tert-butyl-2-nitroanilin (1,033 g, 5,32 mmol) i iseddiksyre (7,8 ml) ble varmet med en varmepistol helt til alt faststoffet var blitt oppløst. Løsningen ble deretter avkjølt, og behandlet porsjonsvis med pyridinhydrobromidperbromid (1,96 g, 6,12 mmol). Etter tilsetningen ble
10 løsningen omrørt ved romtemperatur i 1 t. Blandingen ble tilsatt til vann (50 ml) og behandlet med en liten mengde natriumsulfitt. Etter omrøring i 30 min. ble presipitatet samlet ved filtrering. Det oppnådde faststoffet ble vasket med vann og oppløst i EtOAc. Det ble vasket med vann og saltvann. Det ble tørket over Na₂SO₄, filtrert og konsentrert under vakuum for å tilveiebringe
15 tittelforbindelsen som et gul-orange faststoff (1,36 g, 94 %).

Del B. Fremstilling av 1-brom-3-tert-butyl-5-nitrobenzen.

En løsning av tert-butylnitritt (300 µl av 90 %, 261 mg, 2,27 mmol) i tørr DMF (4 ml) ble oppvarmet ved 50°C og ble behandlet med en løsning av produktet fra **del A** (414 mg, 1,52 mmol) i DMF (3,5 ml). Etter noen minutters omrøring
20 begynte løsningen å boble omfattende. Etter oppvarming ved 50°C i 1 t ble ytterligere (300 µl) tert-butylnitritt tilsatt etterfulgt av oppvarming ved 50°C i 1 t. Etter 18 t ved romtemperatur ble tert-butylnitritt (1,2 ml) tilsatt, og blandingen ble oppvarmet ved 50°C i 2 t. Den ble avkjølt og fortynnet med EtOAc. Den ble vasket med vann og saltvann. Tørket over Na₂SO₄, filtrert og
25 konsentrert under vakuum. Rensing ved silikagelkolonnekromatografi eluerende med 5-40 % etylacetat i heksaner ga tittelforbindelsen som en lysegul olje (159 mg, 41 %).

Del C. Fremstilling av 3-brom-5-tert-butylanilin.

En løsning av produktet fra **del B** (770 mg, 2,98 mmol) i 3:3:1 metanol-vann-THF (14,9 ml) ble behandlet med ammoniumklorid (239 mg, 4,47 mmol) og jernpulver (833 mg, 14,92 mmol) etterfulgt av oppvarming ved tilbakebøp i 8 t.
30

Det ble fortynnet med EtOAc og vann, og filtrert gjennom celitt. Filtratet ble ekstrahert med vann og saltvann. Det ble tørket over Na₂SO₄, filtrert og konsentrert under vakuum for å tilveiebringe tittelforbindelsen som en gul olje.

Del D. Fremstilling av (E)-N-(3-brom-5-tert-butylfenylkarbamoyl)-3-metoksyakrylamid.

En løsning av produktet fra **del C** (681 mg, 2,99 mmol) i tørr DMF (23 ml) ved -30°C ble behandlet dråpevis med en 0,4M løsning av (E)-3-metoksyakryloylisocyanat i benzen (14,9 ml, 5,96 mmol). Løsningen ble deretter omrørt ved -30°C i 30 min., etterfulgt av gradvis oppvarming til romtemperatur, og deretter omrørt i 18 t. Den ble fortynnet med EtOAc og vasket med vann og saltvann. Den ble tørket over Na₂SO₄, filtrert og konsentrert under vakuum for å tilveiebringe et gult faststoff som ble trituret med eter-heksaner og samlet ved filtrering. Den ble tørket under vakuum for å gi tittelforbindelsen som et lysebrunt pulver (951 mg, 90 %).

Del E. Fremstilling av 1-(3-brom-5-tert-butylfenyl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion.

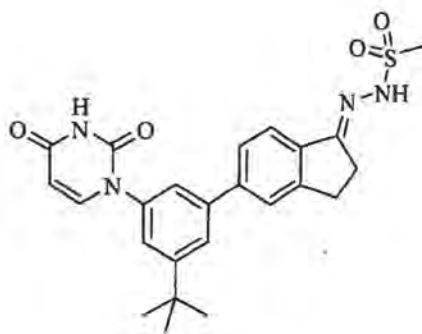
En suspensjon av produktet fra **del D** (951 mg, 2,68 mmol) i etanol (25 ml) ble behandlet med en løsning av konsentrert svovelsyre (2,60 ml, 4,78 g, 18,22 mmol) i vann (13,4 ml) etterfulgt av oppvarming ved 100°C i 1 t. Den ble avkjølt og konsentrert for å fjerne etanol. Den ble avkjølt til 0°C og presipitatet ble samlet ved filtrering og vasket med vann. Den ble tørket under vakuum for å gi tittelforbindelsen som et orangefarget faststoff (619 mg, 72 %).

Del F. Fremstilling av N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioikso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)fenyl)naftalen-2-yl)metansulfonamid.

I et mikrobølgerør ble en suspensjon av produktet fra **del E** (104 mg, 0,32 mmol), produktet fra **eksempel 2A, del B** (134 mg, 0,39 mmol), og 1,0M natriumkarbonatløsning (386 µl, 0,39 mmol) i 1:1 etanol-toluen (2,1 ml) avgasset ved spraying med nitrogen i 10 min. Løsningen ble deretter behandlet med 1,1'-bis(di-tert-butylfosfino)ferrocen-palladium(II)diklorid (20 mg, 0,031 mmol) og avgassing ble fortsatt i ytterligere 5 min. Blandingen ble oppvarmet ved 100°C i mikrobølgeovn i 30 min. Den ble fortynnet med EtOAc og vasket med vann og saltvann. Den ble tørket over Na₂SO₄ og behandlet med (3-merkaptopropyl)silikagel i 30 min. Den ble filtrert og konsentrert under vakuum for å gi et brunt faststoff som ble trituret med eter-heksaner. Faststoffet ble samlet ved filtrering og tørket under vakuum for å tilveiebringe tittelforbindelsen (81 mg, 54 %). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 11,46 (s, 1H) 10,05 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,98 (dd, J=11,58, 9,01 Hz, 1H) 7,86-7,93 (m, 1H)

7,78-7,85 (m, 2H) 7,72 (s, 1H) 7,67 (s, 1H) 7,31-7,51 (m, 2H) 5,70 (dd, $J=7,72, 2,21$ Hz, 1H) 3,08 (s, 3H) 1,39 (s, 9H).

Eksempel 17. Fremstilling av (E)-N'-(5-(3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)fenyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yliden)metansulfonhydrazid (forbindelse IB-L0-2.7).



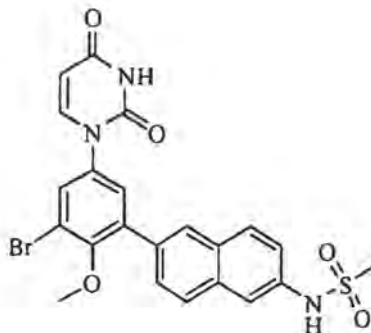
Del A. Fremstilling av 1-(3-tert-butyl-5-(1-okso-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)fenyl)pyrimidin-2,4(1H, 3H)-dion.

I et mikrobølgerør ble en suspensjon av produktet fra **eksempel 16, del E**, produktet fra **eksempel 4, del A** (144 mg, 0,56 mmol), 1,0M natriumkarbonatløsning (557 μ l, 0,56 mmol) i 1:1 etanol-toluen (3,0 ml) avgasset ved nitrogenspraying i 15 min. 1,1'-bis(di-tert-butylfosfino)ferrocenpalladium(II)kloridkompleks (15 mg, 0,020 mmol) ble tilsatt og avgassing ble fortsatt i ytterligere 5 min. Røret ble forseglet og blandingen ble oppvarmet ved 100°C i en mikrobølgeovn i 30 min. Den ble fortynnet med EtOAc og vann. Den ble vasket med 1M sitronsyreløsning, vann og saltvann. Det organiske ble omrørt med (3-merkaptopropyl)silikagel i 1 t. Det ble tørket over Na₂SO₄, filtrert og konsentrert under vakuum. Rensing ved silikagelkolonnekromatografi ved eluering med 10-100 % EtOAc i heksaner ga tittelforbindelsen som et off-white faststoff (86 mg, 50 %).

Del B. Fremstilling av (E)-N'-(5-(3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)fenyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yliden)metansulfonhydrazid.

Produktet fra **del A** (80 mg, 0,21 mmol) ble omsatt ifølge prosedyrene fra **eksempel 4, del C** for å tilveiebringe tittelforbindelsen som et hvitt faststoff (73 mg, 73 %). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 11,44 (s, 1H), 9,92 (s, 1H) 7,64-7,98 (m, 5H) 7,57 (s, 1H) 7,45 (s, 1H) 5,68 (d, $J=7,72$ Hz, 1H) 3,00-3,20 (m, 5H) 2,85 (d, $J=12,50$ Hz, 2H) 1,36 (s, 9H). MS +ESI m/z (rel hyppighet): 467 (100, M+H).

Eksempel 18. Fremstilling av N-(6-(3-brom-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksyfenyl)naftalen-2-yl)metansulfonamid (forbindelse IB-L0-2.69).



5 **Del A.** Fremstilling av 2-brom-4,6-dijodenol.

En 1 l rundbunnet flaske ble tilført med 2-bromfenol (Aldrich, 8,65 g, 50 mmol) og metanol (100 ml) for å gi en fargeløs løsning. Natriumhydroksid (2,40 g, 60,0 mmol) ble tilsatt og omrørt helt til hydroksidpelletene var blitt løst opp. Løsningen ble avkjølt i et isvannbad og natriumjodid (5,6 g, 37,4 mmol) ble
10 tilsatt etterfulgt av dråpevis tilsetning av natriumhydrokloritt (175 ml, 27,5 mmol) for å tilveiebringe en gjennomsiktig brun/rød løsning, og gradvis presipitering av et tykt, hvitt faststoff. Tilsetning av natriumjodid og blekemiddel ble gjentatt tre ganger for å tilveiebringe en orangefarget blanding som ble omrørt i 2 t, behandlet med en løsning av natriumtiosulfat i vann (20 g
15 i 100 ml), omrørt i 15 min. og behandlet dråpevis med konsentrert HCl til en konstant pH på 1. Blandingen ble deretter omrørt i 15 min. og filtrert for å samle et hvitt faststoff som ble vasket gjentatte ganger med vann og tørket til konstant masse (14,7 g, 69 %).

Del B. Fremstilling av 1-brom-3,5-dijod-2-metoksybenzen.

20 En 500 ml rundbunnet flaske ble tilført produktet fra **del A** (14,7 g, 34,6 mmol), jodmetan (2,70 ml, 43,3 mmol), og natriumhydroksid (2,101 ml, 39,8 mmol) i aceton (96 ml) for å gi en brun løsning. Blandingen ble omrørt i 24 t, og konsentrert. Resten ble løst opp i etylacetat, vasket med vann og mettet natriumklorid, tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert for å
25 tilveiebringe et hvitt faststoff. Faststoffet ble omkrystallisert fra varm heksan for å tilveiebringe et hvitt faststoff som ble samlet ved filtrering (12,3 g, 81 %).

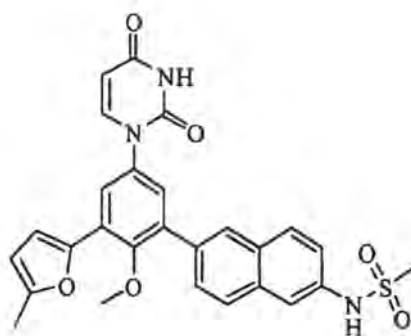
Del C. Fremstilling av 1-(3-brom-5-jod-4-metoksyfenyl)pyrimidin-2,4(1H, 3H)-dion.

En 250 ml rundbunnet flaske ble tilført produktet fra **del B** (8,09 g, 18,44 mmol), pyrimidin-2,4(1H, 3H)-dion (2,273 g, 20,28 mmol), N-(2-cyanofenyl)pikolinamid (0,823 g, 3,69 mmol), kobber(I)jodid (0,351 g, 1,844 mmol) og kaliumfosfat (8,22 g, 38,7 mmol) i DMSO (70 ml). Blandingen ble
 5 forseglet, sprayet med nitrogen i 15 min., og oppvarmet ved 60°C i 16 t. Blandingen ble deretter fordelt mellom etylacetat og vann. Det organiske laget ble vasket med 1M HCl, vann, saltvann, tørket ved natriumsulfat og filtrert. Filtratet ble behandlet med 3-merkaptopropylfunksjonalisert silikagel (Aldrich katalog # 538086), filtrert gjennom celitt og avdampet for å tilveiebringe et off-
 10 white faststoff (3,92 g, 50 %).

Del D. Fremstilling av N-(6-(3-brom-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksyfenyl)naftalen-2-yl)metansulfonamid.

Til et 5 ml mikrobølgerør ble det tilsatt produktet fra **del C** (212 mg, 0,50 mmol), produktet fra **eksempel 2A, del B** (174 mg, 0,50 mmol), kaliumfosfat
 15 (223 mg, 1,05 mmol), PA-Ph (CAS 97739-46-3, 4,38 mg, 0,015 mmol) og tris(dibenzylidenacetone)dipalladium(0) (4,58 mg, 5,00 µmol) i tetrahydrofuran (3,0 ml) og vann (1,0 ml). Røret ble forseglet og blandingen ble sprayet med nitrogen i 5 min., og deretter omrørt i 24 t. Reaksjonsblandingen ble fordelt med etylacetat og 1M HCl. Det organiske laget ble vasket med mettet
 20 natriumbikarbonat, saltvann, tørket med natriumsulfat og filtrert. Filtratet ble behandlet med 3-merkaptopropylfunksjonalisert silikagel (Aldrich katalog # 538086), filtrert gjennom celitt og avdampet. Resten ble triturerert med metanol/CH₂Cl₂ for å tilveiebringe tittelforbindelsen som et hvitt faststoff (256 mg, 51 %). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 3,08 (s, 3H) 3,43 (s, 3H) 5,68
 25 (d, J=8,09 Hz, 1H) 7,43 (dd, J=8,82, 2,21 Hz, 1H) 7,60 (d, J=2,57 Hz, 1H) 7,72 (m, 2H) 7,82 (d, J=3,31 Hz, 1H) 7,84 (d, J=1,84 Hz, 1H) 7,96 (m, 2H) 8,09 (s, 1H) 10,07 (s, 1H) 11,49 (s, 1H). MS (ESI-) m/z 513,9, 515,9 (M-H)⁺.

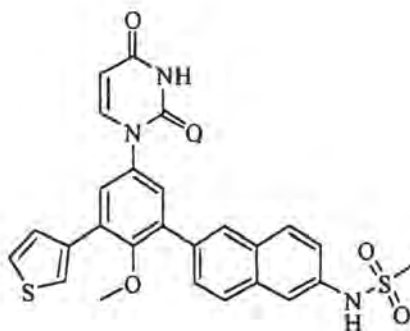
Eksempel 19. Fremstilling av N-(6-(5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksy-3-(5-metylfuran-2-yl)fenyl)naftalen-2-yl)metansulfonamid
 30 (forbindelse (IB-L0-2.58).



Til et 5 ml mikrobølgerør ble det tilsatt produktet fra **eksempel 18** (52 mg, 0,101 mmol), 4,4,5,5-tetrametyl-2-(5-metylfuran-2-yl)-1,3,2-dioksaborolan (0,025 ml, 0,121 mmol), 1,1'-bis(di-tert-butylfosfino)ferrocenpalladiumdiklorid (3,28 mg, 5,04 μ mol) og kaliumfosfat (42,8 mg, 0,201 mmol) i THF (3,0 ml) og vann (1,0 ml). Røret ble forseglet, og blandingen ble sprayet med nitrogen i 5 min. og deretter oppvarmet ved 50°C i 3 t. Den avkjølte blandingen ble fordelt med etylacetat og 1M HCl. Det organiske laget ble vasket med mettet

natriumbikarbonat, saltvann, tørket med natriumsulfat, filtrert og konsentrert. Filtratet ble behandlet med 3-merkaptopropylfunksjonalisert silikagel, filtrert og avdampet. Resten ble renset ved revers fasekromatografi for å tilveiebringe det ønskede produktet som et hvitt faststoff (23 mg, 44 %, smp. 174-178°C). ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 2,38 (s, 3H) 3,09 (s, 3H) 3,33 (s, 3H) 5,69 (dd, $J=7,72, 2,21$ Hz, 1H), 6,30 (d, $J=3,31$ Hz, 1H) 7,00 (d, $J=3,31$ Hz, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,74 (d, $J=2,57$ Hz, 2H), 7,78 (dd, $J=8,46, 1,84$ Hz, 1H) 7,85 (d, $J=8,09$ Hz, 1H) 7,97 (t, $J=8,82$ Hz, 2H) 8,12 (s, 1H) 10,05 (s, 1H) 11,46 (d, $J=2,21$ Hz, 1H). MS (ESI+) m/z 518 (M+H) $^+$.

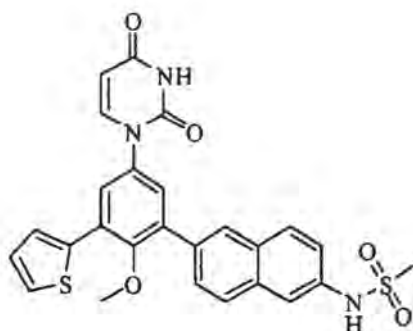
Eksempel 20. Fremstilling av N-(6-(5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksy-3-(tiofen-3-yl)fenyl)naftalen-2-yl)metansulfonamid (forbindelse IB-L0-2.53).



Tittelforbindelsen ble fremstilt ifølge prosedyren i **eksempel 19** med erstatning av tiofen-3-ylboronsyre med 4,4,5,5-tetrametyl-2-(5-metylfuran-2-yl)-1,3,2-

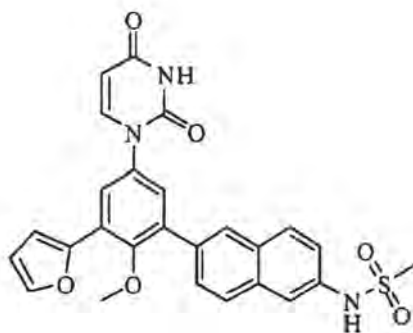
dioksaborolan for å tilveiebringe et hvitt faststoff (12 mg, 23 %). ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 3,07 (s, 3H) 3,22 (s, 3H) 5,69 (d, $J=7,72$ Hz, 1H) 7,41 (dd, $J=8,64$, 2,02 Hz, 1H) 7,50 (d, $J=2,94$ Hz, 1H) 7,59 (dd, $J=5,13$, 1,08 Hz, 1H) 7,69 (m, 3H) 7,76 (dd, $J=8,64$, 1,65 Hz, 1H) 7,89 (d, $J=7,72$ Hz, 1H) 7,95 (m, 3H) 8,09 (s, 1H) 10,05 (s, 1H) 11,47 (s, 1H). MS (ESI+) m/z 520 ($M+H$) $^+$.

Eksempel 21. Fremstilling av N-(6-(5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksy-3-(tiofen-2-yl)fenyl)naftalen-2-yl)metansulfonamid (forbindelse IB-L0-2.61).



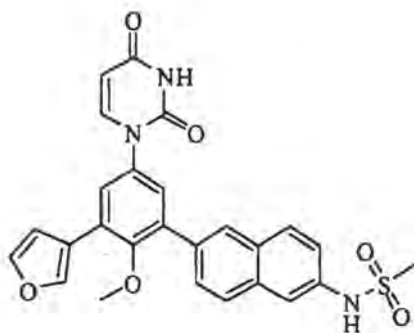
Tittelforbindelsen ble fremstilt ifølge prosedyren i **Eksempel 19** ved substituering av tiofen-2-ylboronsyre for 4,4,5,5-tetrametyl-2-(5-metylfuran-2-yl)-1,3,2-dioksaborolan for å tilveiebring et hvitt faststoff (8 mg, 15 %). ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 3,08 (s, 3H) 3,30 (s, 3H) 5,70 (d, $J=8,09$ Hz, 1H) 7,19 (dd, $J=5,33$, 3,86 Hz, 1H) 7,42 (dd, $J=8,82$, 2,21 Hz, 1H) 7,49 (d, $J=2,57$ Hz, 1H) 7,69 (dd, $J=5,15$, 1,20 Hz, 1H) 7,80 (m, 3H) 7,88 (d, $J=7,72$ Hz, 1H) 7,92 (d, $J=2,57$ Hz, 1H) 7,98 (m, 2H) 8,12 (s, 1H) 10,06 (s, 1H) 11,48 (s, 1H). MS (ESI+) m/z 520 ($M+H$) $^+$.

Eksempel 22. Fremstilling av N-(6-(5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-3-(furan-2-yl)-2-metoksyfenyl)naftalen-2-yl)metansulfonamid (forbindelse IB-L0-2.59).



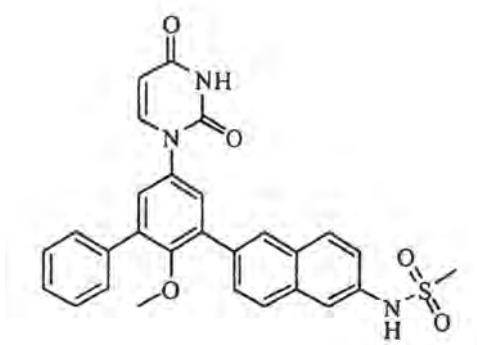
Tittelforbindelsen ble fremstilt ifølge prosedyren i **eksempel 19** ved substituering av furan-2-ylboronsyre med 4,4,5,5-tetrametyl-2-(5-metylfuran-2-yl)-1,3,2-dioksaborolan for å tilveiebring et hvitt faststoff (16 mg, 32 %). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 3,09 (s, 3H) 3,35 (s, 3H) 5,69 (d, J=7,72 Hz, 1H), 6,69 (dd, J=3,31, 1,84 Hz, 1H) 7,11 (d, J=3,31 Hz, 1H) 7,43 (dd, J=8,82, 2,21 Hz, 1H) 7,49 (d, J=2,94 Hz, 1H) 7,80 (m, 5H), 7,96 (m, 2H) 8,13 (s, 1H) 10,06 (s, 1H) 11,47 (s, 1H). MS (ESI-) m/z 502,1 (M-H)⁺.

Eksempel 23. Fremstilling av N-(6-(5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-3(furan-3-yl)-2-metoksyfenyl)naftalen-2-yl)metansulfonamid (forbindelse IB-L0-2.64).



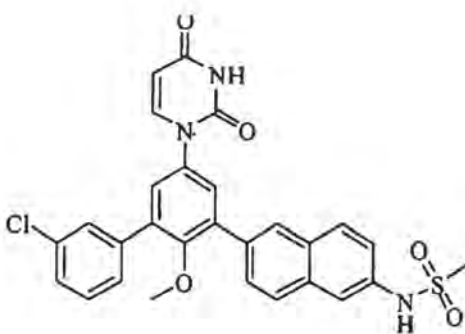
Tittelforbindelsen ble fremstilt ifølge prosedyren i **eksempel 19** ved substituering av furan-3-ylboronsyre med 4,4,5,5-tetrametyl-2-(5-metylfuran-2-yl)-1,3,2-dioksaborolan for å tilveiebring et hvitt faststoff (6 mg, 12 %). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 3,09 (s, 3H) 3,30 (s, 3H) 5,69 (dd, J=7,71, 1,83 Hz, 1H) 7,10 (dd, J=1,74, 0,78 Hz, 1H) 7,42 (dd, J=8,82, 2,21 Hz, 1H) 7,46 (d, J=2,57 Hz, 1H), 7,73 (d, J=2,21 Hz, 1H) 7,76 (d, J=2,57 Hz, 1H) 7,78 (d, J=1,84 Hz, 1H) 7,81 (t, J=1,84 Hz, 1H) 7,86 (d, J=7,72 Hz, 1H) 7,96 (t, J=8,82 Hz, 2H) 8,10 (s, 1H) 8,28 (s, 1H) 10,05 (s, 1H) 11,48 (s, 1H). MS (ESI-) m/z 502,1 (M-H)⁺.

Eksempel 24. Fremstilling av N-(6-(5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksy-bifenyl-3-yl)naftalen-2-yl)metansulfonamid (forbindelse IB-L0-2.71).



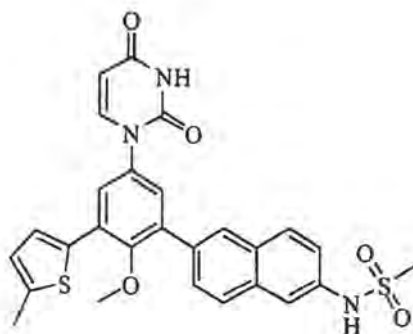
Tittelforbindelsen ble fremstilt ifølge prosedyren i **eksempel 19** ved substituering av fenylboronsyre med 4,4,5,5-tetrametyl-2-(5-metylfuran-2-yl)-1,3,2-dioksaborolan. Råproduktet ble renset ved silikagelkromatografi ved eluering med 3 % metanol/CH₂Cl₂ for å tilveiebringe et hvitt faststoff (10 mg, 8 %). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 3,08 (s, 3H) 3,12 (s, 3H) 5,69 (dd, J=7,81, 1,47 Hz, 1H) 7,36 (m, 5H) 7,56 (d, J=2,57 Hz, 1H) 7,64 (m, 2H) 7,74 (d, J=2,21 Hz, 1H) 7,78 (dd, J=8,46, 1,84 Hz, 1H) 7,94 (m, 3H) 8,11 (s, 1H) 10,04 (s, 1H) 11,47 (s, 1H). MS (ESI-) m/z 512 (M-H)⁺.

Eksempel 25. Fremstilling av N-(6-(3'-klor-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksybifenyl-3-yl)naftalen-2-yl)metansulfonamid (forbindelse IB-L0-2.74).



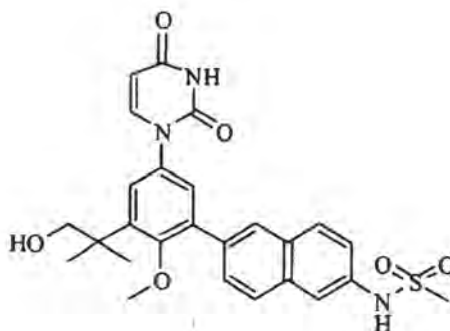
Tittelforbindelsen ble fremstilt ifølge prosedyren i **eksempel 19** ved substituering av 3-klorfenylboronsyre med 4,4,5,5-tetrametyl-2-(5-metylfuran-2-yl)-1,3,2-dioksaborolan for å tilveiebringe et hvitt faststoff (38 mg, 68 %). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 3,09 (s, 3H) 3,13 (s, 3H) 5,70 (dd, J=8,09, 2,21 Hz, 1H) 7,43 (dd, J=8,82, 2,21 Hz, 1H) 7,52 (m, 3H) 7,62 (m, 2H) 7,72 (m, 2H) 7,79 (dd, J=8,46, 1,47 Hz, 1H) 7,95 (m, 3H) 8,12 (s, 1H), 10,05 (s, 1H) 11,47 (d, J=2,21 Hz, 1H). MS (ESI-) m/z 546 (M-H)⁺.

Eksempel 26. Fremstilling av N-(6-(5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-(2H)-yl)-2-metoksy-3-(5-metyltiofen-2-yl)fenyl)naftalen-2-yl)metansulfonamid (forbindelse IB-L0-2.73).



5 Tittelforbindelsen ble fremstilt ifølge prosedyren i **eksempel 19** ved
 substituering av 4,4,5,5-tetrametyl-2-(5-metyltiofen-2-yl)-1,3,2-dioksaborolan
 med 4,4,5,5-tetrametyl-2-(5-metyl-furan-2-yl)-1,3,2-dioksaborolan for å
 tilveiebringe et hvitt faststoff (22 mg, 41 %). ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ
 ppm 2,49 (s, 3H) 3,09 (s, 3H) 3,29 (s, 3H) 5,69 (dd, $J=8,09$, 2,21 Hz, 1H) 6,87
 10 (d, $J=2,57$ Hz, 1H) 7,43 (m, 2H) 7,54 (dm $J=3,68$ Hz, 1H) 7,76 (m, 2H) 7,85
 (s, 1H) 7,87 (d, $J=5,15$ Hz, 1H) 7,98 (t, $J=9,01$ Hz, 2H) 8,11 (s, 1H) 10,06 (s,
 1H) 11,47 (d, $J=2,21$ Hz, 1H). MS (ESI+) m/z 534 ($M+H$) $^+$.

Eksempel 27. Fremstilling av N-(6-(5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-
 15 yl)-3-(1-hydroksy-2-metylpropan-2-yl)-2-metoksyfenyl)naftalen-2-
 yl)metansulfonamid (forbindelse IB-L0-2.54).



Del A. Fremstilling av 2-(2-hydroksy-3,5-dijodfenyl)eddiksyre.

Til en 250 ml rundbunnet flaske ble det tilsatt 2-(2-hydroksyfenyl)eddiksyre
 (Aldrich, 3,04 g, 20 mmol) i acetonitril (50 ml) for å tilveiebringe en fargeløs
 20 løsning. N-jodsuksimid (9,00 g, 40,0 mmol) ble porsjonsvis tilsatt over 15 min.
 for å tilveiebringe en rød/brun gjennomsiktig løsning som ble omrørt i 16 t.

Blandingen ble konsentrert og det resulterende faststoffet ble triturerert i 75 ml vann og filtrert for å oppsamle et orangerfarget faststoff som ble tørket under vakuum. Det rå faststoffet ble omkrystallisert fra toluen for å tilveiebringe et lyseorange pulver (6,0 g, 74 %).

5 **Del B.** Fremstilling av metyl-2-(3,5-dijod-2-metoksyfenyl)acetat.

Til en 250 ml rundbunnet flaske ble det tilsatt produktet fra **del A** (6 g, 14,85 mmol), kaliumkarbonat (6,16 g, 44,6 mmol), og dimetylsulfat (4,12 g, 32,7 mmol) i aceton (49,5 ml) for å tilveiebringe en brun suspensjon. Det ble oppvarmet ved tilbakeløp i 16 t, avkjølt, konsentrert og resten ble fordelt
10 mellom EtOAc og vann. EtOAc-laget ble vasket med saltvann, tørket (Na_2SO_4) og konsentrert til en brun olje som ble kromatografert på en 40 g silikapatron eluerende med 3:1 heksan/EtOAc for å tilveiebringe en gul olje (6,0 g, 94 %).

Del C. Fremstilling av metyl-2-(3,5-dijod-2-metoksyfenyl)-2-metylpropanoat.

Til en 100 ml rundbunnet flaske under nitrogen ble det tilsatt produktet fra **del**
15 **B** (1,728 g, 4 mmol) i vannfri THF (20 ml) og HMPA (2 ml) for å tilveiebringe en fargeløs løsning. Metyljodid (1,251 ml, 20,00 mmol) ble tilsatt og løsningen ble avkjølt til -40°C . Kalium t-butoksid (12,00 ml, 12,00 mmol) ble dråpevis tilsatt, og blandingen ble omrørt ed -40 til -20°C i 30 min., og stoppet med 1M HCl til en pH på 1. Blandingen ble deretter ekstrahert 3 x 40 ml med EtOAc.
20 Ekstraktene ble kombinert, vasket med saltvann, tørket (Na_2SO_4) og konsentrert. Råproduktet ble flashkromatografert på en 40 g ISCO silikapatron eluerende med 9:1 heksan/EtOAc for å tilveiebringe bis-metylert produkt som en gul olje (1,63 g, 89 %).

Del D. Fremstilling av 2-(3,5-dijod-2-metoksyfenyl)-2-metylpropansyre.

25 En suspensjon av produktet fra **del C** (2,63 g, 5,72 mmol) i MeOH (40 ml) og THF (40 ml) ble behandlet med 4,0M natriumhydroksid (28 ml, 112 mmol) og oppvarmet ved 80°C i 48 t. Det organiske løsningsmidlet ble avdampet og den gjenværende vandige løsningen ble surgjort med 1M HCl for å produsere et faststoff som ble samlet ved filtrering, vasket med vann og tørket for å
30 tilveiebringe den ønskede karboksylsyren (2,46 g, 96 %).

Del E. Fremstilling av 2-(3,5-dijod-2-metoksyfenyl)-2-metylpropan-1-ol.

En løsning av produktet fra **del D** (1,00 g, 2,242 mmol) i THF (40 ml) ble dråpevis behandlet med boran THF-kompleks 1,0M (20 ml, 20 mmol) og deretter oppvarmet ved 50°C i 24 t. Blandingen ble behandlet med metanol (20
35 ml), tilbakestrømmet i 30 min. og konsentrert. Den resulterende resten ble

vasket med vann, saltvann, tørket med natriumsulfat, filtrert og avdampet. Resten ble kromatografert på silikagel ved eluering med heksan/EtOAc (4:1) for å tilveiebringe det ønskede produktet (810 mg, 84 %).

Del F. Fremstilling av tert-butyl(2-(3,5-dijod-2-metoksyfenyl)-2-metylpropoksy-dimetylsilan.

En løsning av produktet fra **del E** (432 mg, 1,000 mmol) i DMF (5 ml) ble behandlet med tert-butyldimetylklorosilan (301 mg, 2,000 mmol) og imidazol (204 mg, 3,00 mmol) og omrørt i 2 t. Blandingen ble fordelt mellom 1M HCl og etylacetat. Det organiske laget ble vasket med mettet natriumbikarbonat, tørket med natriumsulfat, filtrert og avdampet. Resten ble kromatografert på silikagel ved eluering med heksan/EtOAc (9:1) for å tilveiebringe det ønskede produktet (522 mg, 96 %).

Del G. Fremstilling av 1-(3-(1-tert-butyldimetylsilyloksy)-2-metylpropan-2-yl)-5-jod-4-metoksyfenyl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion.

Til en 50 ml rundbunnet flaske ble det tilsatt produktet fra **del F** (520 mg, 0,952 mmol), pyrimidin-2,4(1H, 3H)-dion (117 mg, 1,047 mmol), N-(2-cyanofenyl)pikolinamid (42,5 mg, 0,190 mmol), kobber(I)jodid (18,13 mg, 0,095 mmol) og kaliumfosfat (424 mg, 1,999 mmol) i DMSO (5 ml). Beholderen ble forseglet, sprayet med nitrogen, og deretter oppvarmet til 60°C i 24 t. Blandingen ble deretter fordelt mellom 1M HCl og etylacetat. Det organiske laget ble vasket med mettet natriumbikarbonat, saltvann, tørket med natriumsulfat og filtrert. Filtratet ble behandlet med 3-merkaptopropylfunksjonalisert silikagel, filtrert og avdampet. Resten ble kromatografert på silikagel ved eluering med heksan/EtOAc (3:2) for å gi produktet som et faststoff (285 mg, 65 %).

Del H. Fremstilling av N-(6-(3-(1-(tert-butyldimetylsilyloksy)-2-metylpropan-2-yl)-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksyfenyl)naftalen-2-yl)metansulfonamid.

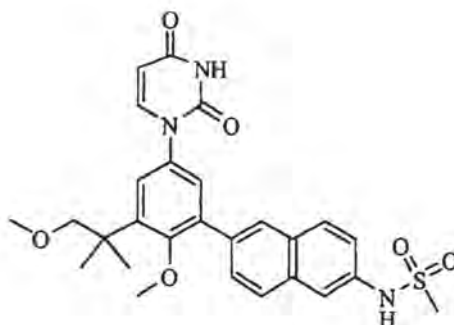
Til et 5 ml mikrobølgerør ble det tilsatt produktet fra **del G** (50 mg, 0,094 mmol), produktet fra **eksempel 2A, del B** (32,7 mg, 0,094 mmol), kaliumfosfat (42,0 mg, 0,198 mmol), PA-Ph (CAS 97739-46-3) (0,827 mg, 2,83 µmol) og tris(dibenzylidenacetone)palladium(0) (0,863 mg, 0,943 µmol) i THF (3,0 ml) og vann (1,0 ml). Beholderen ble forseglet, og blandingen ble sprayet med nitrogen i 5 min., og deretter oppvarmet ved 50°C i 2 t. Blandingen ble fordelt mellom 1M HCl og etylacetat. Det organiske laget ble vasket med mettet natriumbikarbonat, saltvann, tørket med natriumsulfat og filtrert. Filtratet ble

behandlet med 3-merkaptopropylfunksjonalisert silikagel, filtrert og avdampet. Resten ble kromatografert på silikagel eluert med heksan/EtOAc (3:7) for å tilveiebringe et faststoff (32 mg, 54 %).

Del I. Fremstilling av N-(6-(5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-3-(1-hydroksy-2-metylpropan-2-yl)-2-metoksyfenyl)naftalen-2-yl)metansulfonamid.

Produktet fra **del H** (31 mg, 0,050 mmol) i THF (2,0 ml) ble behandlet med 1M TBAF (0,3 ml, 0,3 mmol) i THF og omrørt over natt. Blandingen ble fordelt med vann og etylacetat. Det organiske laget ble vasket med saltvann tre ganger, tørket med natriumsulfat, filtrert og avdampet. Resten ble kromatografert på silikagel ved eluering med 2 % til 8 % metanol i CH₂Cl₂ for å tilveiebringe et faststoff (21 mg, 83 %). Smeltepunkt: 256-258°C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1,35 (s, 6H) 3,08 (s, 3H) 3,23 (s, 3H) 3,67 (d, J=4,78 Hz, 2H) 4,72 (t, J=4,78 Hz, 1H) 5,65 (d, J=8,09 Hz, 1H) 7,36 (m, 3H) 7,74 (m, 3H) 7,98 (m, 3H) 10,04 (s, 1H) 11,41 (s, 1H). MS (ESI+) m/z 527 (M+NH₄)⁺.

Eksempel 28. Fremstilling av N-(6-(5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksy-3-(1-metoksy-2-metylpropan-2-yl)fenyl)naftalen-2-yl)metansulfonamid (forbindelse IB-L0-2.66).



Del A. Fremstilling av 1,5-dijod-2-metoksy-3-(1-metoksy-2-metylpropan-2-yl)benzen.

Til en 25 ml rundbunnet flaske ble det tilsatt produktet fra **eksempel 27, del E** (259 g, 0,6 mmol) og natriumhydrid (28,8 mg, 1,200 mmol) i THF (5 ml). Blandingen ble omrørt i 30 min., og jodmetan (0,045 l, 0,720 mmol) ble tilsatt. Blandingen ble omrørt i 16 t, og fordelt mellom etylacetat og 1M HCl. Det organiske laget ble vasket med mettet natriumbikarbonat, saltvann, tørket med natriumsulfat, filtrert og avdampet for å tilveiebringe en olje (235 mg, 88 %).

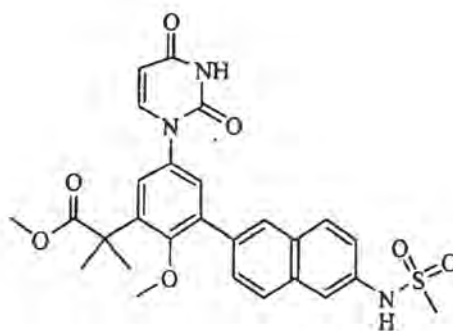
Del B. Fremstilling av 1-(3-jod-4-metoksy-5-(1-metoksy-2-metylpropan-2-yl)fenyl)pyrimidin-2,4 (1H, 3H)-dion.

I en 25 ml rundbunnet flaske ble det tilsatt produktet fra **del A** (230 mg, 0,516 mmol), pyrimidin-2,4(1H, 3H)-dion (63,6 mg, 0,567 mmol), N-(2-cyanofenyl)pikolinamid (23,02 mg, 0,103 mmol), kobber(I)jodid (9,82 mg, 0,052 mmol) og kaliumfosfat (230 mg, 1,083 mmol) i DMSO (5 ml). Beholderen ble forseglet, sprayet med nitrogen og oppvarmet ved 60°C i 16 t. Blandingen ble deretter avkjølt og fordelt mellom etylacetat og 1M HCl. Det organiske laget ble deretter vasket med mettet natriumbikarbonat, saltvann, tørket med natriumsulfat, filtrert og avdampet. Resten ble kromatografert på silikagel ved eluering med 2 % til 5 % metanol i CH₂Cl₂ for å tilveiebringe et faststoff (140 mg, 63 %).

Del C. Fremstilling av N-(6-(5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksy-3-(1-metoksy-2-metyl-propan-2-yl)fenyl)naftalen-2-yl)metansulfonamid.

I et 5 ml mikrobølgerør ble det tilsatt produktet fra **del B** (43 mg, 0,100 mmol), produktet fra **eksempel 2A, del B** (34,7 mg, 0,100 mmol), kaliumfosfat (44,6 mg, 0,210 mmol). PA-Ph (CAS 97739-46-3) (0,876 mg, 3,00 µmol) og tris(dibenzylidenacetone)palladium(0) (0,915 mg, 0,999 µmol) i THF (3,0 ml) og vann (1,0 ml). Beholderen ble forseglet, sprayet med nitrogen i 5 min., og oppvarmet ved 50°C i 2 t. Blandingen ble fordelt med etylacetat og 1M HCl. Det organiske laget ble vasket med mettet natriumbokarbonat, saltvann, tørket med natriumsulfat og filtrert. Filtratet ble behandlet med 3-merkaptopropylfunksjonalisert silikagel, filtrert og avdampet. Resten ble triturerert med metanol/CH₂Cl₂ 1:1 for å tilveiebringe et faststoff (28 mg, 54 %). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1,39 (s, 6H) 3,08 (s, 3H) 3,23 (s, 3H) 3,25 (s, 3H) 3,61 (s, 2H) 5,65 (d, J=7,72 Hz, 1H) 7,27 (d, J=2,57 Hz, 1H) 7,37 (d, J=2,57 Hz, 1H) 7,42 (dd, J=8,64, 2,02 Hz, 1H) 7,69 (dd, J=8,46, 1,84 Hz, 1H) 7,73 (d, J=2,21 Hz, 1H) 7,78 (d, J=7,72 Hz, 1H) 7,95 (t, J=8,27 Hz, 2H) 8,02 (s, 1H) 10,04 (s, 1H) 11,41 (s, 1H). MS (ESI+) m/z 541 (M+ NH₄)⁺.

Eksempel 29. Fremstilling av metyl-2-(5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksy-3-(6-(metylsulfonamido)naftalen-2-yl)fenyl)-2-metylpropanoat (forbindelse IB-L0-2.70).



Del A. Fremstilling av metyl-2-(5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-(2H)-yl)-3-jod-2-metoksyfenyl)-2-metylpropanoat.

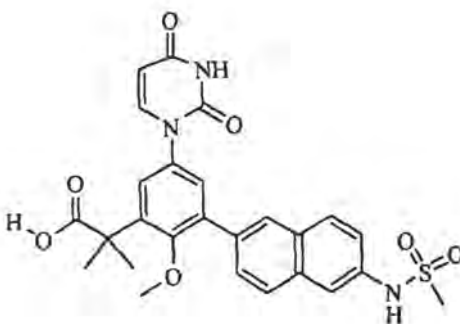
Til en 100 ml rundbunnet flaske under N₂ ble produktet fra **eksempel 27, del C** (410 mg, 0,891 mmol), 1H-pyrimidin-2,4-dion (120 mg, 1,069 mmol) og kaliumfosfattribasisk (397 mg, 1,872 mmol) i DMSO (5 ml) tilsatt for å tilveiebringe en fargeløs suspensjon. N-(2-cyanofenyl)pikolinamid (39,8 mg, 0,178 mmol) ble tilsatt, og blandingen ble spylt med N₂ i 5 min. Kobber(I)jodid (16,97 mg, 0,089 mmol) ble tilsatt og blandingen ble spylt én gang til i 10 min., plassert under N₂ og oppvarmet ved 60°C i 18 t. Blandingen ble avkjølt og fordelt mellom EtOAc og vann ved justering av pH til 1 med HCl. Det vandige laget ble ekstrahert 2x med EtOAc. De organiske stoffene ble kombinert, vasket med vann, mettet NaHCO₃ og mettet NaCl. Det organiske laget ble tørket (Na₂SO₄), behandlet med 3-merkaptopropylfunksjonalisert silika, filtrert og konsentrert. Råproduktet ble rensert ved kromatografi på en ISCO 40 g silikapatron eluerende med 3 % MeOH i CH₂Cl₂ for å tilveiebringe et hvitt skum (269 mg, 68 %).

Del B. Fremstilling av metyl-2-(5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksy-3-(6-(metylsulfonamido)naftalen-2-yl)fenyl)-2-metylpropanoat.

Til et 20 ml mikrobølgerør ble det tilsatt produktet fra **del A** (0,444 g, 1,0 mmol), produktet fra **eksempel 2A, del B** (0,365 g, 1,050 mmol) og kaliumfosfattribasisk (0,446 g, 2,100 mmol) i 3:1 tetrahydrofuran-vann (12 ml) og avgasset ved spyling med nitrogen i 20 min. Løsningen ble deretter behandlet med PA-Ph (CAS 97739-46-3) (8,77 mg, 0,030 mmol) og tris(dibenzyliden-aceton)palladium(0) (9,16 mg, 10,00 µmol) etterfulgt av avgassing i ytterligere 5 min. Mikrobølgerøret ble deretter forseglet og varmet ved 50°C i 18 t, avkjølt og fordelt mellom EtOAc og vann ved justering av pH til 1 med 1M HCl. EtOAc-laget ble vasket med vann, mettet NaHCO₃, og mettet NaCl. Det organiske laget ble tørket over natriumsulfat, omrørt i 1 t med 3-merkaptopropylfunksjonalisert silika, filtrert og konsentrert. Råproduktet ble

renset ved kromatografi på en ISCO 12 g silikapatron eluerende med 1-3 % MeOH i CH₂Cl₂ for å tilveiebringe lysebrune krystaller (480 mg, 98 %). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1,52 (s, 6H) 3,08 (s, 3H) 3,14 (s, 3H) 3,64 (s, 3H) 5,67 (dd, J=8,09, 1,84 Hz, 1H) 7,37-7,48 (m, 3H) 7,65 (dd, J=8,46, 1,84 Hz, 1H) 7,73 (d, J=2,21 Hz, 1H) 7,83 (d, J=8,09 Hz, 1H) 7,96 (dd, J=8,64, 5,70 Hz, 2H) 8,01 (s, 1H) 10,05 (s, 1H) 11,45 (s, 1H). MS (ESI-) m/z 536 (M-H)⁺.

Eksempel 30. Fremstilling av 2-(5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksy-3-(6-(metylsulfonamido)naftalen-2-yl)fenyl)-2-metylpropansyre (forbindelse IB-L0-2.77).

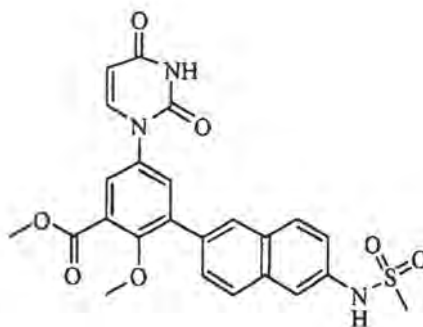


10

En blanding av produktet fra **eksempel 29** (108 mg, 0,2 mmol) og natriumhydroksid (1 ml, 4,00 mmol) i metanol, THF, vann (3:3:1, 10 ml) ble oppvarmet ved 80°C i 18 t, avkjølt og forsiktig surgjort til pH 1 med konsentret HCl som resulterte i dannelsen av et hvitt presipitat. Det faste stoffet ble samlet ved filtrering, vasket med vann, og tørket. Råmaterialet ble tritureret i 1 ml 1:1 EtOAc/MeOH, sonikert i 5 min., og faststoffet ble samlet ved filtrering som et klart hvitt faststoff (58 mg, 54 %). Smp. > 300°C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1,50 (s, 6H) 3,08 (s, 3H) 3,18 (s, 3H) 5,66 (d, J=7,72 Hz, 1H) 7,34-7,45 (m, 3H) 7,67 (dd, J=8,64, 1,65 Hz, 1H) 7,73 (d, J=1,84 Hz, 1H) 7,82 (d, J=7,72 Hz, 1H) 7,96 (dd, J=9,01, 4,60 Hz, 2H) 8,02 (s, 1H) 10,04 (s, 1H), 11,43 (s, 1H) 12,15 (s, 1H). MS (ESI-) m/z 522 (M-H)⁺.

20

Eksempel 31. Fremstilling av metyl-5-(2,4-diokso-3,4 dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksy-3-(6-(metylsulfonamido)naftalen-2-yl)benzoat (forbindelse IB-L0-2.72).



Del A. Fremstilling av metyl-3,5-dijod-2-metoksybenzoat.

En blanding av 2-hydroksy-3,5-dijodbenzosyre (3,9 g, 10,0 mmol) kaliumkarbonat (4,15, 30,0 mmol) og dimetylsulfat (2,77 g, 22,0 mmol) i acetone (33 ml) ble oppvarmet ved tilbakebølge i 16 t, avkjølt og konsentrert. Resten ble løst opp i EtOAc og vasket med vann, saltvann, tørket (Na_2SO_4), filtrert og konsentrert for å tilveiebringe et off-white faststoff (4,2 g, kvantitativt utbytte).

Del B. Fremstilling av metyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-3-jod-2-metoksybenzoat.

Til en 100 ml rundbunnet flaske under N_2 ble det tilsatt produktet fra **del A** (2,09 g, 5,0 mmol), 1H-pyrimidin-2,4-dion (0,67 g, 6,0 mmol) og kaliumfosfattribasisk (2,2 g, 10,5 mmol) i DMSO (20 ml) for å tilveiebringe en fargeløs suspensjon. N-(2-cyanofenyl)pikolinamid (220 mg, 1,0 mmol) ble tilsatt, og blandingen ble sprayet med N_2 i 5 min. Kobber(I)jodid (95 mg, 0,5 mmol) ble tilsatt, og blandingen ble spylt én gang til i 10 min., plassert under N_2 og oppvarmet ved 60°C i 18 t. Blandingene ble deretter avkjølt og fordelt med EtOAc og vann ved justering av pH til 1 med HCl. Det vandige laget ble ekstrahert 2x med EtOAc. De organiske stoffene ble kombinert, vasket med vann, mettet NaHCO_3 og mettet NaCl. Det organiske laget ble tørket (Na_2SO_4) og behandlet med 3-merkaptopropylfunksjonalisert silika, filtrert og konsentrert. Råproduktet ble rensert ved kromatografi på en ISCO 40 g silikapatron eluerende med 3 % MeOH i CH_2Cl_2 for å tilveiebringe et hvitt skum (1,0 g, 50 %).

Del C. Fremstilling av metyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-(2H)-yl)-2-metoksy-3-(6-(metylsulfonamid)naftalen-2-yl)benzoat.

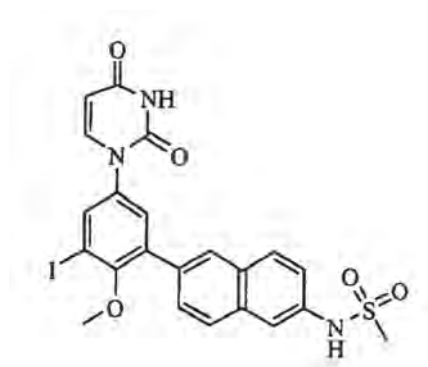
En blanding av produktet fra **del B** (101 mg, 0,25 mmol), produktet fra **eksempel 2A, del B** (91 mg, 0,263 mmol), og tribasisk kaliumfosfat (111 mg, 0,525 mmol) i 3:1 tetrahydrofuran-vann (125 ml) ble avgasset ved spraying

med nitrogen i 20 min. Løsningen ble deretter behandlet med PA-Ph (CAS 97739-46-3) (2,192 mg, 7,50 μ mol) og tris(dibenzylidenacetone)palladium(0) (2,289 mg, 2,500 μ mol) etterfulgt av avgassing i ytterligere 5 min.

Mikrobølgerøret ble deretter forseglet, varmet ved 50°C i 18 t, avkjølt og fordelt mellom EtOAc og vann ved justering av pH til 1 med 1M HCl. EtOAc-laget ble deretter vasket med vann, mettet NaHCO₃ og mettet NaCl. Det organiske laget ble deretter tørket med Na₂SO₄, omrørt i 1 t med 3-

merkaptopropylfunktjonalisert silika, filtrert og konsentrert. Råproduktet ble deretter rensed ved kromatografi på en ISCO 12 g silikapatron ved eluering med 3 % MeOH i CH₂Cl₂ for å tilveiebringe et off-white skum (80 mg, 63 %). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 3,09 (s, 3H) 3,45 (s, 3H) 3,89 (s, 3H) 5,69 (d, J=7,72 Hz, 1H) 7,43 (dd, J=8,82, 2,21 Hz, 1H) 7,68-7,79 (m, 4H) 7,84 (d, J=7,72 Hz, 1H) 7,89-8,01 (m, 2H) 8,09 (s, 1H) 10,06 (s, 1H) 11,49 (s, 1H). MS (ESI-) m/z 494 (M-H)⁺.

Eksempel 32. Fremstilling av N-(6-(5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-3-jod-2-metoksyfenyl)naftalen-2-yl)metansulfonamid (forbindelse IB-L0-2.57).



Del A. Fremstilling av 1,3,5-trijod-2-metoksybenzen.

I en 250 ml trykkbeholder ble det tilsatt 2,4,6-trijodfenol (5 g, 10,60 mmol) i MTBE (60 ml) for å tilveiebringe en gul løsning. Løsningen ble deretter avkjølt i et isbad og 2,0M trimetylsilyldiazometan (7,95 ml, 15,90 mmol) ble tilsatt med hurtig drypping etterfulgt av dråpevis tilsetning av metanol (6 ml) som resulterer i en forsiktig bobling. Beholderen ble deretter forseglet og omrørt ved romtemperatur i 4 t. Reaksjonsløsningen ble fordelt mellom EtOAc og vann, og det organiske laget ble vasket med 1M HCl, mettet NaHCO₃ og mettet NaCl. EtOAc ble tørket (MgSO₄), filtrert og konsentrert for å tilveiebringe et brunt faststoff som ble anvendt uten rensing (4,8 g, 94 %).

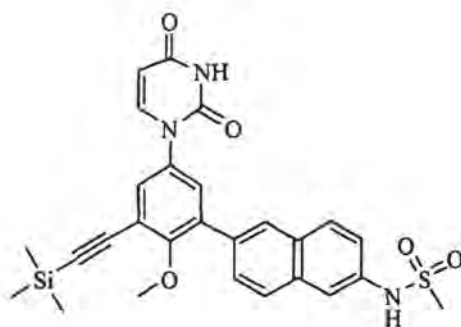
Del B. Fremstilling av 1-(3,5-dijod-4-metoksyfenyl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion.

Til en 100 ml rundbunnet flaske under N₂ ble det tilsatt produktet fra **del A** (3,5 g, 7,2 mmol), 1H-pyrimidin-2,4-dion (0,97 g, 8,64 mmol), og tribasisk kaliumfosfat (3,2 g, 15,0 mmol) i DMSO (50 ml) for å tilveiebringe en fargeløs suspensjon. N-(2-cyanofenyl)pikolinamid (320 mg, 1,44 mmol) ble tilsatt, og
 5 blandingen ble spylt med N₂ i 5 min. Kobber(I)jodid (137 mg, 0,72 mmol) ble tilsatt, og blandingen ble spylt på ny i 10 min., plassert under N₂ og oppvarmet ved 60°C i 18 t. Blandingen ble deretter avkjølt og fordelt mellom EtOAc og vann ved justering av pH til 1 med HCl. Det vandige laget ble ekstrahert 2x med EtOAc. De organiske stoffene ble kombinert, vasket med vann, mettet NaHCO₃,
 10 og mettet NaCl, tørket (Na₂SO₄), behandlet med 3-merkaptopropylfunksjonalisert silika, filtrert og konsentrert. Det resulterende faststoffet ble trituret i 2:1 heksan/EtOAc for å tilveiebringe et off-white pulver (2,2 g, 62 %).

Del C. Fremstilling av N-(6-(5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-3-jod-2-metoksyfenyl)naftalen-2-yl)metansulfonamid.
 15

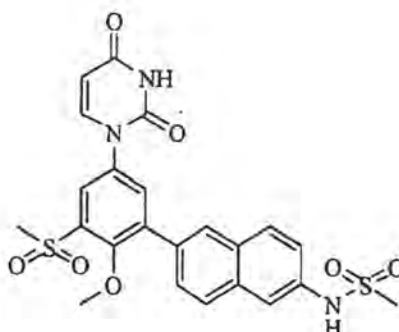
En blanding av produktet fra **del B** 1-(3,5-dijod-4-metoksyfenyl)pyrimidin-2,4(1H, 3H)-dion (118 mg, 0,25 mmol), produktet fra **eksempel 2A, del B** (87 mg, 0,25 mmol), 1,1'-bis(difenylfosfino)ferrocen-palladium(II)diklorid CH₂Cl₂-kompleks (10,21 mg, 0,013 mmol) og natriumkarbonat (0,250 ml, 0,25 mmol) i
 20 toluen (1,0 ml) og etanol (1,0 ml) ble sprayet med nitrogen i 5 min., og mikrobølgebehandlet ved 100°C i 30 min. Blandingen ble avkjølt og fordelt med etylacetat og 1M HCl. Det organiske laget ble vasket med mettet natriumbikarbonat, saltvann, tørket med natriumsulfat, filtrert og avdampet. Resten ble kromatografert på silika ved eluering med etylacetat/heksan (2:3 til
 25 4:1) for å tilveiebringe tittelforbindelsen (16 mg, 11 %). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 3,08 (s, 3H) 3,35 (s, 3H) 5,67 (d, J=8,09 Hz, 1H) 7,42 (dd, J=8,82, 2,21 Hz, 1H) 7,59 (d, J=2,57 Hz, 1H) 7,73 (m, 2H) 7,81 (d, J=8,09 Hz, 1H) 7,95 (m, 3H) 8,09 (s, 1H) 10,06 (s, 1H) 11,47 (s, 1H). MS (ESI-) m/z 562 (M-H)⁺.

Eksempel 33. Fremstilling av N-(6-(5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksy-3-((trimetylsilyl)etynyl)fenyl)naftalen-2-yl)metansulfonamid (forbindelse (IB-L0-2.78)).
 30



I et 5 ml mikrobølgerør ble det kombinert etynyltrimetylsilan (0,044 ml, 0,32 mmol), produktet fra **eksempel 32** (45,1 mg, 0,08 mmol), kobber(I)jodid (0,762 mg, 4,0 μ mol), bis(trifenylfosfin)palladium(II)klorid (2,81 mg, 4,0 μ mol) og trietylamin (0,056 ml, 0,40 mmol) i acetonitril (2 ml). Blandingen ble spylt med nitrogen i 5 min., forseglet og mikrobølgebehandlet ved 80°C i 20 min. Reaksjonsblandingen ble avkjølt og fordelt med etylacetat og vann. Det organiske laget ble vasket med saltvann, tørket med natriumsulfat, filtrert og avdampet. Resten ble kromatografert på silika ved eluering med 1-4 % metanol i CH_2Cl_2 for å tilveiebringe et faststoff (18 mg, 42 %) smp. 175-178°C. NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 0,25 (s, 9H) 3,07 (s, 3H) 3,65 (s, 3H) 5,66 (dd, $J=7,91, 2,02$ Hz, 1H) 7,41 (dd, $J=8,82, 2,21$ Hz, 1H) 7,58 (m, 2H) 7,69 (dd, $J=8,46, 1,84$ Hz, 1H) 7,72 (d, $J=2,21$ Hz, 1H) 7,81 (d, $J=7,72$ Hz, 1H) 7,93 (m, 2H) 8,05 (d, $J=1,32$ Hz, 1H) 10,04 (s, 1H) 11,45 (d, $J=2,21$ Hz, 1H). MS (ESI+) m/z 534 ($M+H$)⁺.

Eksempel 34. Fremstilling av N-(6-(5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksy-3-(metylsulfonyl)fenyl)naftalen-2-yl)metansulfonamid (forbindelse IB-L0-2.68).



Del A. Fremstilling av 4-nitrobenzen-2-diazo-1-oksid.

Til en 250 ml rundbunnet flaske ble det tilsatt 2-amino-4-nitrofenyl (6,165 g, 40,0 mmol) i 48 % tetrafluorborsyre (15 ml). Natriumnitritt (2,76 g, 40,0 mmol) i vann (6 ml) ble dråpevis tilsatt ved 0°C, og blandingen ble omrørt ved

romtemperatur i 30 min. Faststoffet ble samlet ved filtrering, vasket med tetrafluorborsyre og vann. Det faste stoffet ble suspendert i aceton (50 ml), filtrert og tørket for å tilveiebringe et faststoff (3,31 g, 50 %).

Del B. Fremstilling av 2-(metyltio)-4-nitrofenol.

5 Til en 1 l beholder ble det tilsatt produktet fra **del A** (2,70 g, 16,35 mmol) i isvann (250 g) for å tilveiebringe en brun suspensjon. Kobber (0,520 g, 8,18 mmol) ble tilsatt, etterfulgt av tilsetning av natriumtiometoksid (2,292 g, 32,7 mmol) i vann (5 ml) ved sakte tilsetning. Blandingen ble deretter omrørt ved romtemperatur i 24 t. Blandingen ble filtrert og filtratet ble surgjort med 1M HCl
10 som produserte et faststoff som ble samlet ved filtrering og tørket (2,53 g, 84 %).

Del C. Fremstilling av 2-(metylsulfonyl)-4-nitrofenol.

Til en 250 ml rundbunnet flaske ble det tilsatt produktet fra **del B** (1,111 g, 6,00 mmol) i MeOH (20 ml) for å tilveiebringe en brun suspensjon. Okson
15 (7,746 g, 12,60 mmol) i vann (20 ml) ble sakte tilsatt ved 0°C. Blandingen ble oppvarmet til romtemperatur, omrørt i 1 t, og fordelt mellom etylacetat og 1M HCl. Det organiske laget ble vasket med saltvann, tørket med natriumsulfat, filtrert og avdampet. Resten ble kromatografert på silikagel ved eluering med 1 % til 5 % metanol i CH₂Cl₂ for å tilveiebringe et faststoff (0,472 g, 36 %).

20 **Del D.** Fremstilling av 2-jod-6-(metylsulfonyl)-4-nitrofenol.

Til en 50 ml rundbunnet flaske ble det tilsatt produktet fra **del C** (470 mg, 2,164 mmol) i MeOH (10 ml) og vann (2,5 ml). Jodmonoklorid (0,30 ml, 2,60 mmol) i CH₂Cl₂ ble tilsatt dråpevis, og blandingen ble omrørt ved romtemperatur, helt i vann (200 ml) og omrørt i 10 min. Det resulterende
25 faststoffet ble samlet ved filtrering og tørket (636 mg, 86 %).

Del E. Fremstilling av 1-jod-2-metoksy-3-(metylsulfonyl)-5-nitrobenzen.

Til en 50 ml trykkbeholder ble det tilsatt produktet fra **del D** (630 mg, 1,836 mmol) i MTBE (6 ml) for å tilveiebringe en gul løsning. Blandingen ble avkjølt i et isbad og 2M trimetylsilyldiazometan (1,377 ml, 2,75 mmol) ble tilsatt med
30 rask drypping etterfulgt av dråpevis tilsetning av MeOH (0,4 ml) som resulterer i en forsiktig bobling. Beholderen ble forseglet og omrørt ved romtemperatur i 1 t. Blandingen ble fordelt med etylacetat og 1M HCl. Det organiske laget ble vasket med mettet natriumbikarbonat, saltvann, tørket ved natriumsulfat, filtrert og avdampet for å tilveiebringe et off-white faststoff (655 mg, 100 %).

35 **Del F.** Fremstilling av 3-jod-4-metoksy-5-(metylsulfonyl)anilin.

Til en 250 ml rundbunnet flaske ble det tilsatt produktet fra **del E** (0,650 g, 1,820 mmol), ammoniumklorid (0,146 g, 2,73 mmol), og jern (0,508 g, 9,10 mmol) i THF/MeOH/vann (50 ml, 2/2/1). Blandingen ble tilbakestrømmet i 2 t, avkjølt og filtrert. Filtratet ble avdampet og resten ble fordelt med etylacetat og vann. Det organiske laget ble vasket med saltvann, tørket med natriumsulfat, filtrert og avdampet for å tilveiebringe et faststoff (590 mg, 99 %).

Del G. Fremstilling av (E)-N-(3-jod-4-metoksy-5-(metylsulfonyl)fenylkarbamoyl)-3-metoksyakrylamid.

Til en 100 ml rundbunnet flaske ble det tilsatt produktet fra **del F** (500 mg, 1,528 mmol) i DMF (15,0 ml). Løsningen ble avkjølt under nitrogen til -20°C og (E)-3-metoksyakryloylisocyanat (15,28 ml, 6,11 mmol; fremstilt som beskrevet av Santana, L; et al., J. Heterocyclic Chem. 1999, 36, 293-295) ble dråpevis tilsatt. Blandingen ble omrørt ved denne temperaturen i 15 min., og deretter oppvarmet til romtemperatur og omrørt i 45 min. Blandingen ble deretter fortynnet med etylacetat og vasket med vann (3 x 50 ml), saltvann (3 x 50 ml), tørket med natriumsulfat, filtrert og avdampet. Resten ble triturerert med etylacetat/heksan for å tilveiebringe et faststoff (425 mg, 61 %).

Del H. Fremstilling av 1-(3-jod-4-metoksy-5-(metylsulfonyl)fenyl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion.

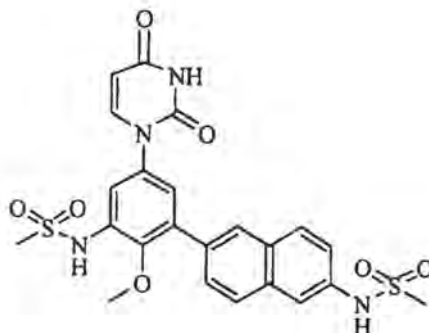
Til en 100 ml rundbunnet flaske ble det tilsatt produktet fra **del G** (420 mg, 0,925 mmol) i etanol (10 ml) for å tilveiebringe en suspensjon. Konsentrert svovelsyre (1 ml, 18,76 mmol) i vann (10 ml) ble tilsatt, og blandingen ble oppvarmet ved 110°C i 2 t. Reaksjonsblandingen ble avkjølt, fortynnet med vann (50 ml) og omrørt i 10 min. Faststoffmaterialet ble samlet ved filtrering, vasket med vann og tørket for å tilveiebringe et hvitt faststoff (325 mg, 83 %).

Del I. Fremstilling av N-(6-(5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksy-3-(metylsulfonyl)fenyl)naftalen-2-yl)metansulfonamid.

Til et 5 ml mikrobølgerør ble det tilsatt produktet fra **del H** (63,3 mg, 0,15 mmol), produktet fra **eksempel 2A, del B** (52,1 mg, 0,150 mmol), 1,1'-bis(difenylfosfino)ferrocen-palladium(II)dikloridkompleks (6,12 mg, 7,50 µmol) og 1M natriumkarbonat (0,150 ml, 0,150 mmol) i løsningsmidler av toluen (1,0 ml) og etanol (1,0 ml). Beholderen ble forseglet og blandingen ble sprayt med nitrogen i 5 min. og mikrobølgebehandlet ved 100°C i 30 min. Blandingen ble separert med etylacetat og 1M HCl. Det organiske laget ble vasket med mettet natriumbikarbonat, saltvann, tørket med natriumsulfat, filtrert og avdampet. Resten ble rensset på silikagel ved eluering med 1 % til 8 % metanoli CH₂Cl₂ for

å tilveiebringe råproduktet. En endelig triturering i 1:1 metanol/etylacetat ga rent faststoff (26 mg, 34 %). ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 3,10 (s, 3H) 3,44 (s, 3H) 3,45 (s, 3H) 5,71 (d, $J=8,09$ Hz, 1H) 7,44 (dd, $J=8,82$, 2,21 Hz, 1H) 7,75 (d, $J=1,84$ Hz, 1H) 7,80 (dd, $J=8,46$, 1,84 Hz, 1H) 7,86 (d, $J=8,09$ Hz, 1H) 7,91 (d, $J=2,57$ Hz, 1H) 7,96 (d, $J=2,57$ Hz, 1H) 8,00 (m, 2H) 8,16 (d, $J=1,47$ Hz, 1H) 10,10 (s, 1H) 11,51 (s, 1H). MS (ESI+) m/z 533 ($M+\text{NH}_4$) $^+$.

Eksempel 35. Fremstilling av N-(5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksy-3-(6-(metylsulfonamid)naftalen-2-yl)fenyl)metansulfonamid (forbindelse IB-L0-2.75).



Del A. Fremstilling av 2,4-dijod-6-nitrofenol.

Til en løsning av 2-nitrofenol (2,78 g, 20 mmol) i MeOH (120 ml) og vann (30 ml) ble det dråpevis tilsatt en løsning av jodmonoklorid (2,105 ml, 42,0 mmol) i 10 ml CH_2Cl_2 . Blandingen ble omrørt i 2 t, helt i 600 ml vann, omrørt og sonikert i 30 min. Blandingen ble filtrert for å samle et gult faststoff som ble vasket 3x med vann (50 ml hver vask) og tørket til konstant masse (7,3 g, 93 %).

Del B. Fremstilling av 1,5-dijod-2-metoksy-3-nitrobenzen.

En 50 ml trykkbeholder ble tilført produktet fra **del A** og MTBE (10 ml) for å tilveiebringe en gul løsning. Løsningen ble avkjølt i et isbad og 2M trimetylsilyldiazometan (2,251 ml, 4,50 mmol) ble tilsatt ved hurtig tilsetning etterfulgt av dråpevis tilsetning av MeOH (0,6 ml) som resulterer i forsiktig bobling. Beholderen ble forseglest og omrørt, og latt bli varmet til romtemperatur i løpet av 4 t. Blandingen ble separert med etylacetat og 1M HCl. Det organiske laget ble vasket med mettet natriumbikarbonat, saltvann,

tørket med natriumsulfat, filtrert og avdampet for å tilveiebringe et gult faststoff (1,22 g, 100 %).

Del C. Fremstilling av 3,5-dijod-2-metoksyanilin.

I en 250 rundbunnet flaske ble det tilsatt produktet fra **del B** (0,98 g, 2,420 mmol), ammoniumklorid (0,194 g, 3,63 mmol) og jern (0,676 g, 12,10 mmol) i THF/metanol/vann (20 ml/20ml/10 ml). Blandingen ble tilbakestrømmet i 16 t, avkjølt og filtrert. Filtratet ble avdampet og resten ble separert med vann og etylacetat. Det organiske laget ble tørket med natriumsulfat, filtrert og avdampet for å tilveiebringe en olje (780 mg, 86 %).

Del D. Fremstilling av 1-(3-amin-5-jod-4-metoksyfenyl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion.

I en 25 ml rundbunnet flaske ble det tilsatt produktet fra **del C** (650 mg, 1,734 mmol), pyrimidin-2,4(1H, 3H)-dion (214 mg, 1,907 mmol), N-(2-cyanofenyl)pikolinamid (77 mg, 0,347 mmol) kobber(I)jodid (33,0 mg, 0,173 mmol) og kaliumfosfat (773 mg, 3,64 mmol) i DMSO (5 ml). Beholderen ble forseglet og blandingen ble sprayet med nitrogen i 15 min. og oppvarmet ved 60°C i 16 t. Blandingen ble separert med etylacetat og 1M HCl. Det organiske laget ble vasket med mettet natriumbikarbonat, saltvann, tørket med natriumsulfat og filtrert. Filtratet ble behandlet med 3-merkaptopropylfunksjonalisert silikagel, filtrert og avdampet. Resten ble kromatografert på silika ved eluering med 5:95 metanol/D CH₂Cl₂CM for å tilveiebringe et faststoff (125 mg, 20 %).

Del E. Fremstilling av N-(5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-3-jod-2-metoksyfenyl)metansulfonamid.

En løsning av produktet fra **del D** (110 mg, 0,306 mmol) i pyridin (2 ml) ble behandlet med metansulfonylchlorid (0,048 ml, 0,612 mmol) og omrørt i 24 t. Løsningsmidlet ble avdampet og resten ble fordelt med etylacetat og 1M HCl. Det organiske laget ble vasket med saltvann, tørket med natriumsulfat, filtrert og avdampet. Resten ble rensert på silikagel ved eluering med 2 % til 5 % metanol i CH₂Cl₂ for å tilveiebringe et faststoff (20 mg, 15 %).

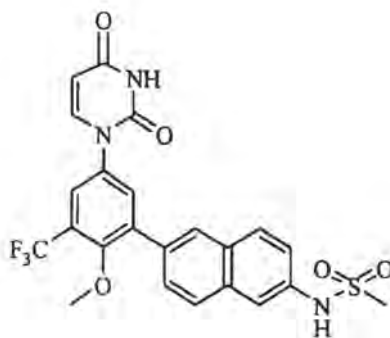
Del F. Fremstilling av N-(5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksy-3-(6-(metylsulfonamid)naftalen-2-yl)fenyl)metansulfonamid.

Til et 5 ml mikrobølgerør ble det tilsatt produktet fra **del E** (18 mg, 0,041 mmol), **eksempel 2A, del B** (14,30 mg, 0,041 mmol), kaliumfosfat (18,35 mg, 0,086 mmol), PA-Ph (CAS 97739-46-3) (0,361 mg, 1,234 µmol) i THF (3,0 ml)

og vann (1,0 ml). Beholderen ble forseglet, og blandingen ble sprayet med nitrogen i 5 min., og oppvarmet ved 50°C i 2 t. Blandingen ble fordelt med etylacetat og 1M HCl. Det organiske laget ble vasket med mettet

5 Resten ble rensset på silikagel ved eluering med 2% til 5 % metanol i CH₂Cl₂ for å tilveiebringe et faststoff. En endelig triturering i 1:1 metanol/CH₂Cl₂ ga det ønskede produktet (7 mg, 32 %). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 3,09 (s, 3H) 3,17 (s, 3H) 3,37 (s, 3H) 5,69 (dd, J=7,91, 2,02 Hz, 1H) 7,34 (d, J=2,57 Hz, 1H) 7,43 (dd, J=8,82, 2,21 Hz, 1H) 7,47 (d, J=2,57 Hz, 1H) 7,73 (m, 2H) 10 7,81 (d, J=8,09 Hz, 1H) 7,94 (d, J=6,25 Hz, 1H) 7,97 (d, J=6,62 Hz, 1H) 8,07 (s, 1H) 9,45 (s, 1H) 10,05 (s, 1H) 11,45 (d, J=1,84 Hz, 1H). MS (ESI-) m/z 529 (M-H).

Eksempel 36. Fremstilling av N-(6-(5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksy-3-(trifluormetyl)fenyl)naftalen-2-yl)metansulfonamid (forbindelse 15 IB-L0-2-56).



Del A. Fremstilling av 4-jod-2-(trifluormetyl)fenol.

Til en løsning av 2-(trifluormetyl)fenol (3,24 g, 20 mmol) i MeOH (40 ml) ble det tilsatt natriumhydroksid (0,960 g, 24,0 mmol) og omrørt til hydroksidet var oppløst. Blandingens ble avkjølt til 0°C og natriumjodid ble tilsatt (3,0 g, 20 20 mmol) etterfulgt av dråpevis tilsetning av 10 % vandig natriumhydrokloritt (9,0 ml, 14,6 mmol). Tilsetningen av natriumjodid etterfulgt av natriumhypokloritt ble gjentatt to ganger til. Blandingens ble omrørt ved omgivelsestemperatur i 2 t, og behandlet dråpevis med konsentrert HCl til pH 1. Blandingens ble 25 ekstrahert 3x med EtOAc. Ekstraktene ble kombinert, vasket med saltvann, tørket med natriumsulfat, filtrert og avdampet. Resten ble rensset på silikagel ved eluering med EtOAc/heksan (1:9) for å tilveiebringe mono-jod-produktet (5,0 g, 87 %).

Del B. Fremstilling av 2-brom-4-jod-6-(trifluormetyl)fenol.

I en 250 ml rundbunnet flaske ble det tilsatt produktet fra **del A** (5,00 g, 17,36 mmol) og 1,3-dibrom-5-dimetylhydantoin (2,73 g, 9,55 mmol) i CHCl₃ (80 ml) for å tilveiebringe en orange løsning. Blandingen ble omrørt i 2 t, vasket med vann, saltvann, tørket med natriumsulfat, filtrert og avdampet. Råproduktet ble
 5 rensset på silikagel ved eluering med etylacetat/heksan (5:95) for å tilveiebringe et faststoff (3,5 g, 54 %).

Del C. Fremstilling av 1-brom-5-jod-2-metoksy-3-(trifluormetyl)benzen).

En blanding av produktet fra **del B** (3,2 g, 8,72 mmol), jodmetan (1,36 ml, 21,8 mmol) og 50 % natriumhydroksid (0,507 ml, 9,59 mmol) i aceton (20 ml)
 10 ble omrørt i 24 t. Løsningsmidlet ble avdampet, og resten ble separert med etylacetat og vann. Det organiske laget ble vasket med saltvann, tørket med natriumsulfat, filtrert og avdampet. Råmaterialet ble rensset på silikagel ved eluering med etylacetat/heksan (5:95) for å tilveiebringe et faststoff (2,67 g, 80 %).

15 **Del D.** Fremstilling av 1-(3-brom-4-metoksy-5-(trifluormetyl)fenyl)pyrimidin-2,4 (1H, 3H)-dion.

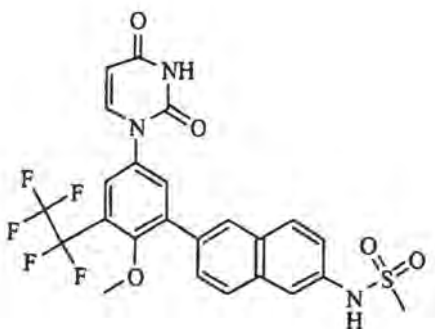
I et 20 ml mikrobølgerør ble det tilsatt produktet fra **del C** (762 mg, 2,0 mmol), pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion (247 mg, 2,2 mmol), N-(2-cyanofenyl)pikolinamid (89 mg, 0,4 mmol), kobber(I)jodid (38,1 mg, 0,2 mmol)
 20 og kaliumfosfat (892 mg, 4,2 mmol) i DMSO (10 ml). Beholderen ble forseglet og blandingen ble sprayet med nitrogen i 15 min., og oppvarmet ved 60°C i 16 t. Blandingen ble separert med etylacetat og 1M HCl. Det organiske laget ble vasket med mettet natriumbikarbonat, saltvann, tørket med natriumsulfat og filtrert. Filtratet ble behandlet med 3-merkaptopropylfunksjonalisert silikagel,
 25 filtrert og avdampet. Resten ble rensset på silikagel ved eluering med etylacetat/heksan (2:3) for å tilveiebringe det ønskede produktet (63 mg, 9 %).

Del E. Fremstilling av N-(6-(5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksy-3-(trifluormetyl)fenyl)naftalen-2-yl)metansulfonamid.

I et ml mikrobølgerør ble det tilsatt produktet fra **del D** (60 mg, 0,164 mmol),
 30 produktet fra **eksempel 2A, del B** (62,8 mg, 0,181 mmol), 1,1'-bis(di-tert-butylfosfino)ferrocenpalladiumdiklorid (5,36 mg, 8,22 µmol) og kaliumfosfat (69,8 mg, 0,329 mmol) i THF/vann (3 ml/1 ml). Beholderen ble forseglet, og blandingen ble sprayet med nitrogen i 5 min., og oppvarmet ved 60°C i 2 t. Blandingen ble fordelt med etylacetat og 1M HCl. Det organiske laget ble vasket
 35 med mettet natriumbikarbonat, saltvann, tørket med natriumsulfat og filtrert. Filtratet ble behandlet med 3-merkaptopropylfunksjonalisert silikagel, filtrert og

avdampet. Resten ble rensset ved revers fasekromatografi for å tilveiebringe tittelforbindelse som et faststoff (26 mg, 31 %). ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 3,10 (s, 3H) 3,37 (s, 3H) 5,71 (dd, $J=7,72$, 2,21 Hz, 1H) 7,44 (dd, $J=8,82$, 2,21 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H) 7,78 (d, $J=1,84$ Hz, 1H) 7,88 (m, 3H) 7,98 (d, $J=3,31$ Hz, 1H) 8,01 (d, $J=3,68$ Hz, 1H) 8,15 (s, 1H) 10,09 (s, 1H) 11,51 (d, $J=2,21$ Hz, 1H). MS (ESI-) m/z 504,1 ($M-H$) $^+$.

Eksempel 37. Fremstilling av N-(6-(5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksy-3-(perfluoretyl)fenyl)naftalen-2-yl)metansulfonamid (forbindelse IB-L0-2.60).



Del A. Fremstilling av 1-metoksy-4-nitro-2-(perfluoretyl)benzen.

Til en 250 ml rundbunnet flaske ble det tilsatt 2-brom-1-metoksy-4-nitrobenzen (3,5 g, 15,08 mmol), kobber(I)jodid (5,75 g, 30,2 mmol) og natrium 2,2,3,3,3-pentafluorpropanoat (5,25 g, 28,2 mmol) i DMF (75 ml) og toluen (25 ml) for å tilveiebringe en brun suspensjon. Blandingen ble oppvarmet ved 150°C og toluen ble fjernet med en Dean-Stark felle. Blandingen ble oppvarmet ved 155°C i 6 t under nitrogen, avkjølt og helt i 100 ml vann og 100 ml eter, filtrert gjennom en 1-inch plugg celitt, og pluggen ble skylt med eter. Filtratlagene ble separert. Det organiske laget ble vasket med saltvann, tørket (Na_2SO_4) filtrert og konsentrert. Den mørke oljen ble flashkromatografert på en Isco 40 g silikapatron eluerende med 4:1 heksan/EtOAc for å tilveiebringe en gul olje som var en (3:1) blanding av det ønskede materialet og utgangsmaterialet (1,5 g, 37 %).

Del B. Fremstilling av 4-nitro-2-(perfluoretyl)fenol.

I en 100 ml rundbunnet flaske ble det tilsatt produktet fra **del A** (1,4 g, 5,16 mmol) og pyridinhydroklorid (4 g, 34,6 mmol) alene. Blandingen ble oppvarmet ved 210°C i 20 min., avkjølt og fordelt mellom EtOAc og vann. Det organiske laget ble vasket med saltvann, tørket (Na_2SO_4) og konsentrert. Råproduktet ble

flashkromatografert på en Isco 12 g silikapatron eluerende med 3:2 heksan/EtOAc for å tilveiebringe en gul olje (1,3 g, 98 %).

Del C. Fremstilling av 2-jod-4-nitro-6-(perfluoretyl)fenol.

I en 100 ml rundbunnet flaske ble det tilsatt produktet fra **del B** (1,3 g, 5,06 mmol) og N-jodsuksinimid (1,251 g, 5,56 mmol) i acetonitril (16,85 ml) for å
5 tilveiebringe en gul løsning. Løsningen ble omrørt i 16 t, fortynnet med 100 ml EtOAc og vasket 2 x 50 ml med 10 % natriumtiosulfat, saltvann, tørket (Na_2SO_4) og konsentrert til et orange halvfast faststoff. Det halvfaste stoffet ble flashkromatografert på en Isco 40 g silikapatron eluerende med 3:1
10 heksan/EtOAc for å tilveiebringe en dyp gul/orange olje (1,3 g, 67 %).

Del D. Fremstilling av 1-jod-2-metoksy-5-nitro-3-(perfluoretyl)benzen.

I en 100 ml rundbunnet flaske ble det tilsatt produktet fra **del C** (1,04 g, 2,72 mmol) kaliumkarbonat (0,563 g, 4,07 mmol) og dimetylsulfat (0,411 g, 3,26 mmol) i aceton (20 ml) for å tilveiebringe en brun suspensjon. Blandingen ble
15 oppvarmet ved forsiktig tilbakestrømning i 16 t, avkjølt, fortynnet i EtOAc, vasket med vann og saltvann. Det organiske laget ble tørket Na_2SO_4 , filtrert og konsentrert for å tilveiebringe en gul olje som ble renset ved flashkromatografi på en Isco 40 g silikapatron eluerende med 9:1 heksan/EtOAc (600 mg, 56 %).

Del E. Fremstilling av 3-jod-4-metoksy-5-(perfluoretyl)anilin.

I en 250 ml rundbunnet flaske ble det tilsatt produktet fra **del D** (0,6 g, 1,511 mmol), jern (0,422 g, 7,56 mmol), og ammoniumklorid (0,121 g, 2,267 mmol) i en løsningsmiddelblanding av EtOH (9 ml), THF (9 ml) og vann (3 ml) for å
20 tilveiebringe en brun suspensjon som ble oppvarmet ved 95-100°C i 2 t. Reaksjonsblandingen ble filtrert gjennom en plugg av celitt, og celitt ble gjentagende ganger skylt med EtOH. Filtratet ble konsentrert og resten ble løst opp i EtOAc, vasket med vann, saltvann, tørket (Na_2SO_4), filtrert og konsentrert
25 for å tilveiebringe en olje (560 mg, 99 %).

Del F. Fremstilling av 1,5-dijod-2-metoksy-3-(perfluoretyl)benzen.

I en 25 ml rundbunnet flaske under nitrogen ble det tilsatt produktet fra **del E** (0,565 g, 1,539 mmol), tert-butylnitritt (0,293 ml, 2,463 mmol), kobber(I)jodid (0,293 g, 1,539 mmol), natriumjodid (0,231 g, 1,539 mmol) og jod (0,195 g, 0,770 mol) i DME (15,39 ml) for å tilveiebringe en brun suspensjon. Blandingen
30 ble oppvarmet ved 60°C i 2 t, avkjølt og filtrert gjennom celitt ved vasking av celittstykket grundig med EtOAc. EtOAc-filtratet ble behandlet med 10 % natriumtiasulfat, saltvann, tørket (Na_2SO_4), filtrert og konsentrert til en mørk
35

olje. Råmaterialet ble deretter rensset ved flammekromatografi på en Isco 40 g silikapatron ved eluering med 95:5 heksan/EtOAc for å tilveiebringe en gul olje (360 mg, 49 %).

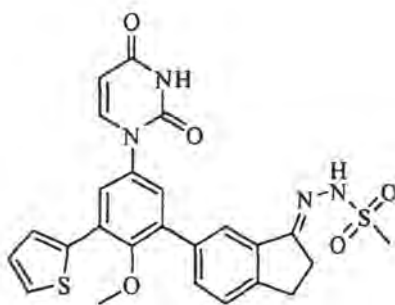
Del G. Fremstilling av 1-(3-jod-4-metoksy-5-(perfluoretyl)fenyl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion.

I et 20 ml mikrobølgerør ble det tilsatt produktet fra **del F** (0,36 g, 0,753 mmol), 1H-pyrimidin-2,3-dion (0,101 g, 0,904 mmol), tribasisk kaliumfosfat (0,336 g, 1,582 mmol) N-(2-cyanofenyl)pikolinamid (0,034 g, 0,151 mmol) og kobber(I)jodid (0,014 g, 0,075 mmol) i DMSO (7 ml). Beholderen ble forseglet og blandingen ble sprayet med N₂ i 30 min., oppvarmet ved 60°C i 24 t, avkjølt og fortynnet i EtOAc. EtOAc-laget ble vasket med 1M HCl, mettet NaHCO₃ og mettet NaCl, tørket (Na₂SO₄), filtrert og konsentrert. Resten ble flashkromatografert på en Isco 40 g silikapatron som eluerer med heksan → 1:1 heksan/EtOAc for å tilveiebringe et gult skum (100 mg, 29 %).

Del H. Fremstilling av N-(6-(5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksy-3-(perfluoretyl)fenyl)naftalen-2-yl)metansulfonamid.

I et 5 ml mikrobølgerør ble produktet fra **del G** (0,10 g, 0,216 mmol), **eksempel 2A, del B** (0,075 g, 0,216 mmol), og tribasisk kaliumfosfat (0,096 g, 0,454 mmol) i 3:1 tetrahydrofuran-vann (5 ml) kombinert og avgasset med spraying med nitrogen i 10 min. Blandingen ble deretter behandlet med PA-Ph (CAS97739-46-3) (1,898 mg, 6,49 µmol) og tris(dibenzylidenacetone)dipalladium(0) (1,982 mg, 2,164 µmol) etterfulgt av avgassing i ytterligere 5 min. Flasken ble deretter forseglet og omrørt ved 50°C i 16 t, og fordelt mellom EtOAc og vann. EtOAc-laget ble vasket med 0,1M HCl, mettet NaHCO₃ og mettet NaCl. Det organiske ble tørket med Na₂SO₄, omrørt i 0,5 t med 3-merkaptopropylfunksjonalisert silika, for å fjerne metallene, filtrert og konsentrert. Råproduktet ble rensset ved kromatografi på en Isco 12 g silikapatron eluerende med CH₂Cl₂ → 3 % MeOH i CH₂Cl₂ for å tilveiebringe et lysegult skum (84 mg, 99 %) smp. 162-165°C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 3,10 (s, 3H) 3,33 (s, 3H) 5,70 (d, J=7,72 Hz, 1H) 7,44 ((dd, J=8,82, 2,21 Hz, 1H) 7,70-7,76 (m, 2H) 7,80 (d, J=2,57 Hz, 1H) 7,86 (d, J=8,09 Hz, 1H) 7,91 (d, J=2,57 Hz, 1H) 8,00 (dd, J=82,2, 2,94 Hz, 2H) 8,12 (s, 1H) 10,10 (s, 1H) 11,50 (s, 1H). MS (ESI-) m/z 554 (M-H)⁺.

Eksempel 38. Fremstilling av (E)-N'-(6-(5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksy-3-(tiofen-2-yl)fenyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-yliden)metansulfonhydrazid (forbindelse IB-L0-2.51).



Del A. Fremstilling av 1-(3-brom-4-metoksy-5-(1-okso-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)fenyl)-pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion.

I en 100 ml rundbunnet flaske ble det tilsatt produktet fra **eksempel 18, del C** (846 mg, 2,00 mmol), **eksempel 4, del A** (516 mg, 2,000 mmol), kaliumfosfat (892 mg, 4,20 mmol), PA-Ph (CAS 97739-46-3) (17,54 mg, 0,060 mmol) og tris(dibenzylidenacetone)-dipalladium(0) (18,31 mg, 0,20 mmol) i THF (12,0 ml) og vann (4,0 ml). Beholderen ble forseglet, og blandingen ble sprayet med nitrogen i 5 min., og omrørt ved omgivelsestemperatur i 72 t. Blandingen ble fordelt med etylacetat og 1M HCl. Det organiske laget ble vasket med mettet natriumbikarbonat, saltvann, tørket med natriumsulfat og filtrert. Filtratet ble behandlet med 3-merkaptopropylfunksjonalisert silikagel, filtrert gjennom celitt og avdampet. Resten ble rensert med silikagel eluerende med 1-4 % metanol i CH₂Cl₂ for å tilveiebringe et faststoff (690 mg, 81 %).

Del B. Fremstilling av (E)-N'-(5-(3-brom-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksyfenyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yliden)metansulfonhydrazid.

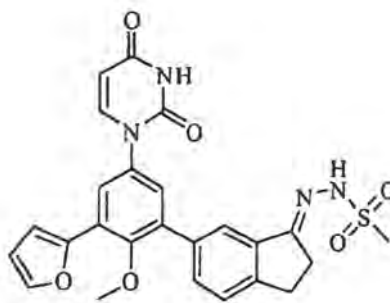
I en 50 ml rundbunnet flaske ble det tilsatt produktet fra **del A** (685 mg, 1,603 mmol) og metansulfonhydrazid (194 mg, 1,764 mmol) i MeOH (20 ml). Denne blandingen ble varmet til 40°C og omrørt i 24 t. Blandingen ble avkjølt, filtrert og vasket med metanol for å tilveiebringe et faststoff (569 mg, 68 %).

Del C. Fremstilling av (E)-N'-(6-(5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksy-3-(tiofen-2-yl)fenyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yliden)metansulfonhydrazid.

I et 5 ml mikrobølgerør ble det tilsatt produktet fra **del B** (52 mg, 0,100 mmol), tiofen-2-ylboronsyre (12,81 mg, 0,100 mmol), 1,1'-bis(di-tert-butylfosfino)ferrocenpalladiumdiklorid (3,26 mg, 5,01 µmol) og kaliumfosfat (42,5 mg, 0,200 mmol) i THF (3,0 ml) og vann (1,0 ml). Blandingen ble sprayet med nitrogen i 5 min., og oppvarmet ved 50°C i 3 t. Blandingen ble fordelt med etylacetat og 1M HCl. Det organiske laget ble vasket med mettet natriumbikarbonat, saltvann, tørket med natriumsulfat og filtrert. Filtratet ble

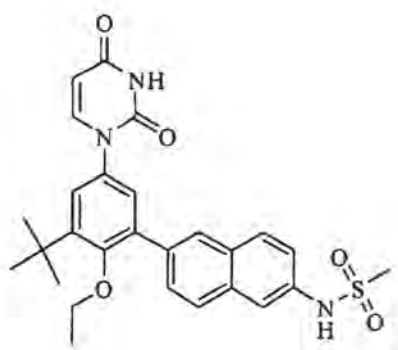
behandlet med 3-merkaptopropylfunksjonalisert silikagel, filtrert gjennom celitt og avdampet. Resten ble rensed ved revers fasekromatografi AA metode for å tilveiebringe et faststoff (27 mg, 52 %). ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 2,86 (m, 2H) 3,09 (s, 3H) 3,14 (m, 2H) 3,32 (s, 3H) 5,69 (d, $J=7,72$ Hz, 1H) 7,18 (dd, $J=5,15, 3,68$ Hz, 1H) 7,41 (d, $J=2,57$ Hz, 1H) 7,63 (m, 3H) 7,75 (m, 2H) 7,86 (d, $J=8,09$ Hz, 1H) 7,91 (d, $J=2,94$ Hz, 1H) 9,96 (s, 1H) 11,48 (s, 1H). MS (ESI+) m/z 523 (M+H) $^+$.

Eksempel 39. Fremstilling av (E)-N'-(6-(5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-3-(furan-2-yl)-2-metoksy-fenyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yliden)metansulfonhydrazid (forbindelse IB-L0-2.55).



I et 5 ml mikrobølgerør ble det tilsatt produktet fra **eksempel 38, del B** (52 mg, 0,100 mmol), furan-2-ylboronsyre (11,20 mg, 0,100 mmol), 1,1'-bis(di-tert-butylfosfino)ferrocenpalladiumdiklorid (3,26 mg, 5,01 μmol) og kaliumfosfat (42,5 mg, 0,200 mmol) i THF (3,0 ml) og vann (1,0 ml). Blandingen ble spylt med nitrogen i 5 min. og oppvarmet ved 50°C i 3 t. Blandingen ble fordelt med etylacetat og 1M HCl. Det organiske laget ble vasket med mett natriumbikarbonat, saltvann, tørket med natriumsulfat og filtrert. Filtratet ble behandlet med 3-merkaptopropylfunksjonalisert silikagel, filtrert gjennom celitt og avdampet. Resten ble rensed ved revers fasekromatografi AA metode for å tilveiebringe et faststoff (24 mg, 47 %). ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 2,86 (m, 2H) 3,09 (s, 3H) 3,14 (m, 2H) 3,36 (s, 3H) 5,68 (d, $J=8,09$ Hz, 1H) 6,69 (dd, $J=3,31, 1,84$ Hz, 1H) 7,09 (d, $J=3,31$ Hz, 1H) 7,41 (d, $J=2,57$ Hz, 1H) 7,62 (m, 2H) 7,75 (d, $J=8,09$ Hz, 1H) 7,80 (d, $J=2,57$ Hz, 1H) 7,86 (m, 2H) 9,97 (s, 1H) 11,46 (s, 1H). MS (ESI+) m/z 507 (M+H) $^+$.

Eksempel 40. Fremstilling av N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-etoksyfenyl)naftalen-2-yl)metansulfonamid (forbindelse IB-L0-2.23).



Del A. Fremstilling av 2-tert-butyl-4-jodfenol.

Til en 250 ml rundbunnet flaske ble det tilsatt 2-tert-butylfenol (3,76 g, 25 mmol) i MeOH (50,0 ml) for å tilveiebringe en fargeløs løsning.

- 5 Natriumhydroksid (1,200 g, 30,0 mmol) ble tilsatt, og blandingen ble omrørt helt til hydroksidet var blitt fullstendig oppløst. Løsningen ble avkjølt til 0°C og behandlet med natriumjodid (1,75 g, 11,6 mmol) etterfulgt av dråpevis tilsetning av 10 % natriumhypoklorittløsning (7,2 ml, 11,6 mmol). Tilsetning av natriumjodid etterfulgt av natriumhypokloritt ble gjentatt to ganger, og
- 10 blandingen ble omrørt ved 0°C i 30 min. Blandingen ble behandlet med 10 % v/v løsning av natriumtiosulfat, omrørt i 30 min. og behandlet dråpevis med konsentrert HCl til en konstant pH på 1. Blandingen ble deretter ekstrahert 3x med EtOAc. Ekstraktene ble kombinert, vasket med saltvann, tørket (MgSO₄), filtrert og konsentrert. Råoljen ble flashkromatografert på en ISCO 80 g
- 15 silikapatron eluerende med heksan → 4:1 heksan/EtOAc for å tilveiebringe en gul olje (5,2 g, 75 %).

Del B. Fremstilling av 2-brom-6-tert-butyl-4-jodfenol.

Til en 250 ml rundbunnet flaske ble det tilsatt produktet fra **del A** (4,8 g, 17,38 mmol) og 1,3-dibrom-5,5-dimetylhydantoin (2,61 g, 9,13 mmol) i kloroform (87

20 ml) for å tilveiebringe en orange løsning. Reaksjonsblanding ble omrørt i 2 t som resulterte i en svart løsning som ble vasket med vann, saltvann, tørket (Na₂SO₄) og konsentrert. Den svarte oljen ble flashkromatografert på en 120 g Isco silikapatron eluerende med heksan for å tilveiebringe et rosaaktig faststoff (4,84 g, 78 %).

25 **Del C.** Fremstilling av 1-brom-3-tert-butyl-2-etoksy-5-jodbenzen.

Til en 50 ml rundbunnet flaske ble det tilsatt produktet fra **del B** (888 mg, 2,5 mmol), etyljodid (409 mg, 2,63 mmol), og kaliumkarbonat (415 mg, 3,00 mmol) i aceton (12 ml) for å tilveiebringe en grønn suspensjon. Blanding ble oppvarmet ved tilbakeløp i 16 t, avkjølt og konsentrert. Resten ble fordelt

mellom vann og EtOAc. Det organiske laget ble vasket to ganger med saltvann, tørket over Na_2SO_4 , filtrert og konsentrert til en rød olje. Oljen ble flashkromatografert på en Isco 40 g silikapatron eluerende med heksan for å tilveiebringe en klar olje (820 mg, 86 %).

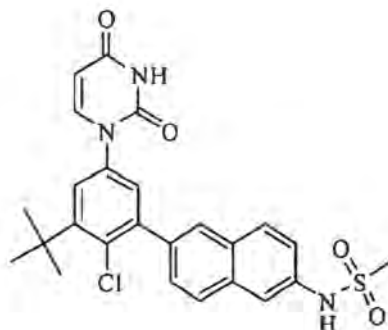
5 **Del D.** Fremstilling av 1-(3-brom-5-tert-butyl-4-etoksyfenyl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion.

I et 20 ml mikrobølgerør under nitrogenspyling ble det tilsatt produktet fra **del C** (0,4 g, 1,044 mmol), 1H-pyrimidin-2,4-dion (0,140 g, 1,253 mmol) og tribasisk kaliumfosfat (0,465 g, 2,193 mmol) i DMSO (5 ml) for å tilveiebringe en fargeløs suspensjon. N-(2-cyanofenyl)pikolinamid (0,047 g, 0,209 mmol) ble 10 tilsatt, og blandingen ble spylt med nitrogen i 10 min. Kobber(I)jodid (0,020 g, 0,104 mmol) ble tilsatt, og blandingen ble spylt én gang på ny i 10 min., plassert under nitrogen og oppvarmet ved 60°C i 18 t. Blandingens ble avkjølt og separert mellom EtOAc og vann ved justering av pH til 1 med HCl. Det vandige 15 laget ble ekstrahert 2x med EtOAc. De organiske stoffene ble kombinert, vasket med vann, mettet NaHCO_3 og mettet NaCl. Det organiske laget ble tørket (Na_2SO_4), omrørt med 3-merkaptopropylfunktjonalisert silika i 1 t, filtrert og konsentrert. Råproduktet ble renset ved kromatografi på en ISCO 12 g silikapatron eluerende med 2 % MeOH i CH_2Cl_2 for å tilveiebringe et hvitt pulver 20 (266 mg, 69 %).

Del E. Fremstilling av N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-etoksyfenyl)naftalen-2-yl)metansulfonamid.

I et 5 ml mikrobølgerør ble tilsatt produktet fra **del D** (55,1 mg, 0,15 mmol), produktet fra **eksempel 2A, del B** (52,1 mg, 0,150 mmol), tribasisk 25 kaliumfosfat (63,7 mg, 0,300 mmol) og 1,1'-bis(di-tert-butylfosfino)ferrocenpalladiumdiklorid (4,89 mg, 7,50 μmol) i THF (3 ml) vann (1 ml). Blandingens ble spylt i 10 min. med nitrogen, oppvarmet forseglet ved 50°C i 4 t, avkjølt og fortynnet i EtOAc. EtOAc-laget ble vasket med 1M HCl, mettet NaHCO_3 , mettet NaCl, tørket (Na_2SO_4) og samtidig behandlet med 30 merkaptopropylsilikagel, filtrert og konsentrert. Resten ble flashkromatografert på en 12 g Isco silikapatron eluerende med 2 % MeOH i CH_2Cl_2 for å tilveiebringe et faststoff (16 mg, 21 %) smp. 196-202°C. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 1,00 (t, $J=6,99$ Hz, 3H) 1,44 (s, 9H) 3,09 (s, 3H) 3,43 (q, $J=7,11$ Hz, 2H) 5,64 (dd, $J=7,91$, 1,29 Hz, 1H) 7,32 (d, $J=2,94$ Hz, 1H) 7,36 (d, $J=2,94$ Hz, 1H) 7,41 (dd, $J=8,82$, 2,21 Hz, 1H) 7,72 (s, 1H) 7,74 (d, $J=1,47$ Hz, 1H) 7,80 (d, $J=7,72$ Hz, 1H) 7,90-8,00 (m, 2H) 8,05 (s, 1H) 10,04 (s, 1H) 11,41 (s, 1H). MS (ESI-) m/z 506 (M-H) $^+$. 35

Eksempel 41. Fremstilling av N-(6-(3-tert-butyl-2-klor-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)fenyl)naftalen-2-yl)metansulfonamid (forbindelse IB-L0-2.14).



5 **Del A.** Fremstilling av 2-brom-6-tert-butyl-4-jodanilin.

I en 50 ml rundbunnet flaske ble det tilsatt 2-brom-6-tert-butylnanilin [fremstilt ved metoden til Onitsuka, et al. Organometallics, 25(5), 2006, s. 1279-1278] (1,18 g, 5,17 mmol) og natriumbikarbonat (0,782 g, 9,31 mmol) i vann (5 ml). Blandingen ble avkjølt i et isbad og jod (1,444 g, 5,69 mmol) ble tilsatt i flere
10 porsjoner. Blandingen ble deretter oppvarmet til omgivelsestemperatur og omrørt i 16 t. Blandingen ble deretter behandlet med vandig natriumtiosulfat, ekstrahert med etylacetat, tørket med natriumsulfat, filtrert og avdampet. Resten ble renset på silikagel eluerende med 5 % etylacetat i heksan for å tilveiebringe en olje (1,2 g, 65 %).

15 **Del B.** Fremstilling av 1-brom-3-tert-butyl-2-klor-5-jodbenzen.

Til en blanding av ofttert-butylnitril (0,198 ml, 1,5 mmol) og kobber(II)klorid (161 mg, 1,2 mmol) i acetonitril (5 ml) ble det tilsatt produktet fra **del A** (354 mg, 1,0 mmol) som en løsning i acetonitril (5 ml). Blandingen ble deretter oppvarmet ved 60°C i 30 min., avkjølt, delt med etylacetat og 1M HCl. Det
20 organiske laget ble vasket med saltvann, tørket med natriumsulfat, filtrert og avdampet. Resten ble renset på silikagel eluerende med 5 % etylacetat i heksan for å tilveiebringe produktet (300 mg, 81 %).

Del C. Fremstilling av 1-(3-brom-5-tert-butyl-4-klorfenyl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion.

25 I et 20 ml mikrobølgerør ble det tilsatt produktet fra **del B** (300 mg, 0,803 mmol), pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion (99 mg, 0,884 mmol), N-(2-cyanofenyl)pikolinamid (35,9 mg, 0,161 mmol), kobber(I)jodid (15,30 mg, 0,080 mmol) og kaliumfosfat (358 mg, 1,687 mmol) i DMSO (5 ml). Blandingen ble deretter forseglet, spylt med nitrogen og oppvarmet ved 60°C i 4 t. Blandingen

ble deretter delt med etylacetat og 1M HCl. Det organiske laget ble vasket med mettet natriumbikarbonat, saltvann, tørket med natriumsulfat og filtrert.

Filtratet ble behandlet med 3-merkaptopropylfunksjonalisert silikagel, filtrert og avdampet. Resten ble rensset på silikagel eluerende med 10 % til 40 %

5 etylacetat i heksan for å tilveiebringe et faststoff (175 mg, 61 %).

Del D. Fremstilling av N-(6-(3-tert-butyl-2-klor-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)fenyl)naftalen-2-yl)metansulfonamid.

I et 5 ml mikrobølgerør ble det tilsatt produktet fra **del C** (35,8 mg, 0,10 mmol), produktet fra **eksempel 2A, del B** (38,2 mg, 0,110 mmol), 1,1'-bis(di-
10 tert-butylfosfino)ferrocenpalladiumdiklorid (3,26 mg, 5,00 µmol) og kaliumfosfat (42,5 mg, 0,200 mmol) i THF/vann (3 ml:1 ml). Blandingen ble spylt med

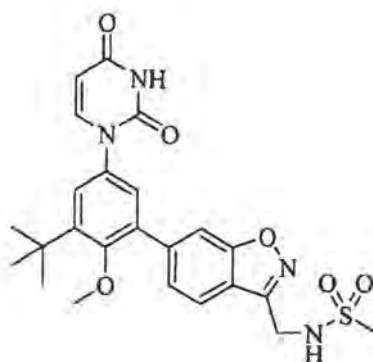
nitrogen i 5 min. og oppvarmet ved 60°C i 2 t. Blandingen ble deretter fordelt med etylacetat og 1 M HCl. Det organiske laget ble vasket med mettet

15 natriumbikarbonat, saltvann, tørket med natriumsulfat og filtrert. Filtratet ble behandlet med 3-merkaptopropylfunksjonalisert silikagel, filtrert og avdampet.

Resten ble rensset på silikagel eluerende med 1:1 etylacetat/heksan for å tilveiebringe et faststoff som ble trituret med 1 % metanol i CH₂Cl₂ for å

20 tilveiebringe et hvitt faststoff (29 mg, 55 %), smp.: > 280°C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1,53 (s, 9H) 3,08 (s, 3H) 5,69 (d, J=7,72 Hz, 1H) 7,42 (m, 2H) 7,52 (dd, J=8,46, 1,84 Hz, 1H) 7,56 (d, J=2,57 Hz, 1H) 7,74 (d, J=1,84 Hz, 1H) 7,84 (d, J=7,72 Hz, 1H) 7,88 (s, 1H) 7,91 (d, J=8,82 Hz, 1H) 7,95 (d, J=9,19 Hz, 1 H) 10,04 (s, 1H) 11,46 (s, 1H). MS (ESI-) m/z 496 (M-H)⁺.

Eksempel 42. Fremstilling av N-((6-(3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksyfenyl)benzo[d]isoksazol-3-yl)metyl)metansulfonamid (forbindelse IB-L0-2.45).



Del A. Fremstilling av N-((6-brombenzo[d]isoksazol-3-yl)metyl)-N-(4-metoksybenzyl)-metansulfonamid.

Til en tilbakestrømmende løsning av 6-brom-3-metylbenzo[d]isoksazol (1,0 g, 4,72 mmol) i CCl₄ (25 ml) ble det tilsatt 1-brompyrrolidin-2,5-dion (0,923 g, 5,19 mmol) og benzoperoksyanhydrid (0,114 g, 0,472 mmol). Blandingen ble tilbakestrømmet i 6 t, og deretter avkjølt til romtemperatur, filtrert gjennom celitt og konsentrert i vakuum. Råproduktet ble rensset ved kolonnekromatografi på silikagel ved anvendelse av CH₂Cl₂ som elueringsmiddel for å tilveiebringe dibromidet som et faststoff (0,84 g, 43 %). Til en løsning av dibromidet (0,20 g, 0,687 mmol) og N-(4-metoksybenzyl)metansulfonamid (0,148 g, 0,687 mmol) i EtOH (3 ml) ble det tilsatt IN aq. NaOH (0,722 ml, 0,722 mmol), og den resulterende blandingen ble omrørt ved 80°C i 90 min. Blandingen ble fordelt mellom 0,1N aq. HCL (10 ml) og EtOAc (2 x 10 ml), og de kombinerte organiske lagene ble tørket over Na₂SO₄, filtrert og konsentrert i vakuum. Råproduktet ble rensset ved kolonnekromatografi på silikagel ved anvendelse av 2:3 EtOAc:heksaner som elueringsmiddel for å tilveiebringe tittelforbindelsen som en olje (65 mg, 22 %).

Del B. Fremstilling av N-(4-metoksybenzyl)-N-((6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)benzo[d]isoksazol-3-yl)metyl)metansulfonamid.

En løsning av produktet fra **del A** (56 mg, 0,132 mmol), bis(pinakolato)diboron (37 mg, 0,145 mmol), og kaliumacetat (39 mg, 0,395 mmol) i 1,4-dioksan (1,35 ml) ble avgasset ved bobling med N₂-gass i 15 min. 1,1'-bis(difenylfosfino)ferrocen-palladium(II)dikloriddiklormetankompleks (3 mg, 0,004 mmol) ble tilsatt, og den resulterende blandingen ble omrørt ved 80°C i 16 t, filtrert og konsentrert i vakuum. Råproduktet ble rensset ved kolonnekromatografi på silikagel ved anvendelse av 1:2 EtOAc:heksaner som elueringsmiddel for å tilveiebringe tittelforbindelsen som en fargeløs olje (49 mg, 79 %).

Del C. Fremstilling av N-((6-(3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksyfenyl)benzo[d]isoksazol-3-yl)metyl)-N-(4-metoksybenzyl)metansulfonamid.

En blanding av produktet fra **eksempel C** (31,8 mg, 0,079 mmol), produktet fra **del B** (45 mg, 0,095 mmol) i EtOAc (0,5 ml), toluen (0,5 ml) 1M aq. Na₂CO₃ (0,095 ml, 0,095 mmol) ble avgasset ved bobling med N₂-gass i 10 min. 1,1'-bis(difenylfosfino)ferrocen-palladium(II)dikloriddiklormetankompleks (2 mg, 2,4 µmol) ble tilsatt, og avgasset med N₂ ble fortsatt i 5 min. Reaksjonsblandingen ble forseglet og oppvarmet ved 100°C i en mikrobølgereaktor i 1 t. Blandingen ble konsentrert i vakuum og råproduktet ble rensset ved kolonnekromatografi på

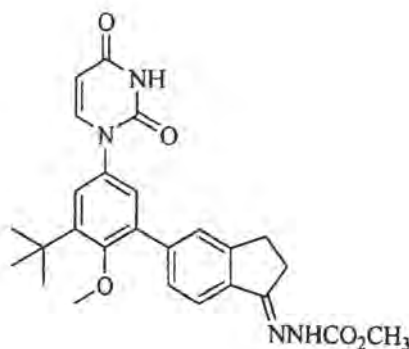
silikagel ved anvendelse av 1:9 MeOH:CHCl₃ som elueringsmiddel.

Tittelforbindelsen ble oppnådd som et lysebrunt faststoff (41 mg, 83 %).

Del D. Fremstilling av N-((6-(3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksyfenyl)benzo[d]isoksazol-3-yl)metyl)metansulfonamid.

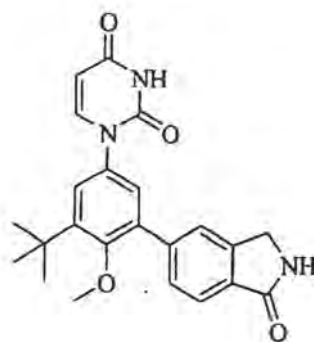
5 En løsning av produktet fra **del C** (39 mg, 0,063 mmol) i TFA (0,5 ml) ble omrørt ved 40°C i 6 t. TFA ble fjernet i vakuum og råproduktet ble renset ved kolonnekromatografi på silikagel ved anvendelse av 4 % MeOH i CHCl₃ som elueringsmiddel for å tilveiebringe tittelforbindelsen (13 mg, 41 %). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8,39 (s, 1H) 7,74-7,82 (m, 2H) 7,57 (dd, J=8,27, 1,65 Hz, 1H) 7,36 (d, J=7,72 Hz, 1H) 7,25 (d, J=2,57 Hz, 1H) 7,19 (d, J=2,94 Hz, 1H) 10 5,82 (dd, J=7,72, 2,2 Hz, 1H) 5,25-5,33 (m, 1H) 4,70 (d, J=6,25 Hz, 2H) 3,29 (s, 3H) 3,12 (s, 3H) 1,45 (s, 9H).

Eksempel 43. Fremstilling av metyl-2-(5-(3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksyfenyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yliden)hydrazinkarboksylat (forbindelse IB-L0-2.24). 15



Til en løsning av produktet fra **eksempel 4, del B** (0,05 g, 0,124 mmol) i MeOH (1 ml) ble tilsatt metylkarbazat (17 mg, 0,185 mmol). Blandingen ble omrørt ved 60°C i 16 t, deretter konsentrert i vakuum. Råproduktet ble renset ved 20 kolonnekromatografi på silikagel ved anvendelse av 5 % MeOH i CH₂Cl₂ som elueringsmiddel for å tilveiebringe tittelforbindelsen (44 mg, 74 %). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 11,40 (s, 1H) 10,05 (s, 1H) 7,78 (d, J=8,09 Hz, 1H) 7,69 (d, J=7,72 Hz, 1H) 7,45-7,57 (m, 2H) 7,24-7,33 (m, 2H) 5,64 (d, J=8,09 Hz, 1H) 3,71 (s, 3H) 3,28 (s, 3H) 3,06-3,16 (m, 2H) 2,78-2,88 (m, 2H) 1,40 (s, 25 9H).

Eksempel 44. Fremstilling av 1-(3-tert-butyl-4-metoksy-5-(1-oksoisindolin-5-yl)fenyl)-pyrimidin-2,4(1H, 3H)-dion (forbindelse IB-L0-2.30).



Del A. Fremstilling av 5-brom-2-(2,4-dimetoksybenzyl)isoindolin-1-on.

Til en løsning av metyl-4-brom-2-(brommetyl)benzoat (1,0 g, 3,25 mmol) og (2,4-dimetoksyfenyl)metanamin (0,65 g, 3,90 mmol) i THF (16 ml) ble det tilsatt trietylamin (0,91 ml, 6,5 mmol), og den resulterende blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 16 t. Det resulterende faststoffet ble filtrert ut, og filtratet ble konsentrert i vakuum. Råproduktet ble rensert ved kolonnekromatografi på silikagel ved anvendelse av 1:4 EtOAc:heksaner som elueringsmiddel for å tilveiebringe tittelforbindelsen som et fargeløst faststoff (0,52 g, 44 %).

Del B. Fremstilling av 2-(2,4-dimetoksybenzyl)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)isoindolin-1-on.

Produktet fra **del A** (100 mg, 0,276 mmol) ble utsatt for betingelsene beskrevet for **eksempel 42, del B** for å tilveiebringe tittelforbindelsen som en olje (107 mg, 95 %).

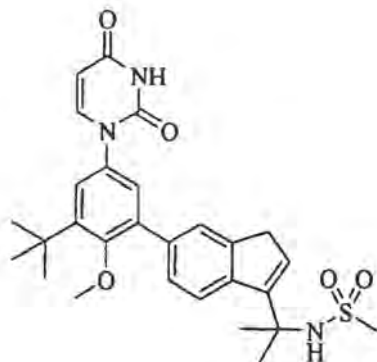
Del C. Fremstilling av 1-(3-tert-butyl-5-(2-(2,4-dimetoksybenzyl)-1-oksoisoindolin-5-yl)-4-metoksyfenyl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion.

Produktet fra **del C** (44 mg, 0,111 mmol) ble utsatt for betingelsene beskrevet for **eksempel 42, del C** for å tilveiebringe tittelforbindelsen (50 mg, 81 %).

Del D. Fremstilling av 1-(3-tert-butyl-4-metoksy-5-(1-oksoisoindolin-5-yl)fenyl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion.

En løsning av produktet fra **del C** (48 mg, 0,086 mmol) i CH₂Cl₂ (0,3 ml) og TFA (0,6 ml, 7,79 mmol) ble omrørt ved romtemperatur i 16 t, deretter konsentrert i vakuum. Råproduktet ble rensert ved kolonnekromatografi på silikagel ved anvendelse av 5 % MeOH i CHCl₃ som elueringsmiddel for å tilveiebringe tittelforbindelsen som et fargeløst faststoff (22 mg, 63 %). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 11,41 (d, J=1,84 Hz, 1H) 8,61 (s, 1H) 7,72-7,83 (m, 3H) 7,62-7,69 (m, 1H) 7,29-7,36 (m, 2H) 5,65 (dd, J=8,09, 2,21 Hz, 1H) 4,44 (s, 2H) 3,25 (s, 3H) 1,41 (s, 9H).

Eksempel 45. Fremstilling av N-(2-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksyfenyl)-1H-3-yl)propan-2-yl)metansulfonamid (forbindelse IB-L0-2.41).



5 **Del A.** Fremstilling av 6-brom-1H-inden-3-karbonitril.

Til en løsning av 5-brom-2,3-dihydro-1H-inden-1-on (1 g, 4,74 mmol) i vannfri THF (15 ml) ved -10°C ble det tilsatt 2M litiumdiisopropylamid i THF (0,242 ml, 0,483 mmol) dråpevis. Den resulterende blandingen ble omrørt ved -10°C i 15 min. før diethylcyanofosfonat (0,791 ml, 5,21 mmol) ble dråpevis tilsatt. Etter
10 tilsetningen ble blandingen latt bli oppvarmet til romtemperatur og ble omrørt ved romtemperatur i 3 t. Blandingen ble avkjølt til -78°C, og borontrifluoriddietyleterat (1,196 ml, 9,52 mmol) ble dråpevis tilsatt. Etter tilsetningen ble blandingen omrørt ved -78°C i 1 t, og ble deretter latt bli oppvarmet til romtemperatur, og ble omrørt ved romtemperatur i 16 t.
15 Blandingen ble deretter konsentrert i vakuum, og resten ble fordelt mellom EtOAc (50 ml) og H₂O (2 x 50 ml). Det organiske laget ble tørket over Na₂SO₄, filtrert og konsentrert i vakuum, og råproduktet ble rensed ved kolonnekromatografi på silikagel ved anvendelse av 9:1 EtOAc:heksaner som elueringsmiddel. Tittelforbindelsen ble oppnådd som et brunt faststoff (0,72 g, 69 %).
20

Del B. Fremstilling av N-(2-(6-brom-1H-inden-3-yl)propan-2-yl)metansulfonamid.

Vannfri serium(III)klorid (0,224 g, 0,909 mmol) ble flammetørket under vakuum og plassert under tørr N₂. Vannfri THF (1,5 ml) ble tilsatt, og den resulterende
25 blandingen ble omrørt under N₂ ved 45°C i 48 t. Blandingen ble avkjølt til romtemperatur, og produktet fra **del A** (0,1 g, 0,454 mmol) ble tilsatt. Den resulterende blandingen ble deretter avkjølt til -78°C, og en 1,5M løsning av metyl-litiumlitiumbromidkompleks (0,757 ml, 1,136 mmol) i Et₂O ble tilsatt dråpevis i 15 min. Etter tilsetningen ble blandingen latt bli oppvarmet til -20°C

og ble omrørt i 24 t. Konsentrert aq. NH_4OH (0,3 ml) ble dråpevis tilsatt, og blandingen ble latt bli varm til romtemperatur, ble omrørt i 30 min., og ble deretter filtrert og vasket med THF (2 x 5 ml). Filtratet ble konsentrert i vakuum og råproduktet ble rensset ved kolonnekromatografi på silikagel ved anvendelse av 5 % MeOH i CH_2Cl_2 som elueringsmiddel for å tilveiebringe et faststoff (23 mg, 20 %). Til en løsning av dette faststoffet (23 mg, 0,091 mmol) i CH_2Cl_2 (1 ml) ble det tilsatt metansulfonylchlorid (0,011 ml, 0,137 mmol). Blandingen ble avkjølt til 0°C og diisopropyletylamin (0,024 ml, 0,137 mmol) ble tilsatt dråpevis. Den resulterende blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 90 min., og deretter fordelt mellom 0,1 N aq. HCl (2 ml) og CH_2Cl_2 (3 x 2 ml). De kombinerte organiske lagene ble tørket over Na_2SO_4 , filtrert og konsentrert i vakuum, og råproduktet ble rensset ved kolonnekromatografi på silikagel for å tilveiebringe tittelforbindelsen (17 mg, 56 %).

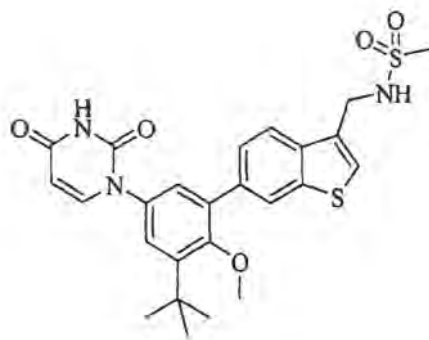
Del C. Fremstilling av N-(2-(6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)-1H-inden-3-yl)propan-2-yl)metansulfonamid.

Produktet fra **del C** (50 mg, 0,151 mmol) ble utsatt for betingelsene beskrevet for **eksempel 42, del B** for å tilveiebringe tittelforbindelsen som et fargeløst faststoff (37 mg, 65 %).

Del D. Fremstilling av N-(2-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksyfenyl)-1H-inden-3-yl)propan-2-yl)metansulfonamid.

Produktet fra **del C** (35 mg, 0,093 mmol) ble utsatt for betingelsene beskrevet for **eksempel 42, del C** for å tilveiebringe tittelforbindelsen som et fargeløst faststoff (41 mg, 84 %). ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 11,40 (s, 1H) 7,94 (d, $J=8,09$ Hz, 1H) 7,78 (d, $J=8,09$ Hz, 1H) 7,65 (d, $J=1,50$ Hz, 1H) 7,56 (s, 1H) 7,48 (dd, $J=8,09$, 1,47 Hz, 1H) 7,27 (s, 2H) 6,48 (s, 1H) 5,63 (d, $J=8,09$ Hz, 1H) 3,43 (s, 2H) 3,25 (s, 3H) 2,63 (s, 3H) 1,68 (s, 6H) 1,41 (s, 9H).

Eksempel 46. Fremstilling av N-((6-(3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksyfenyl)benzo[b]tiofen-3-yl)metyl)metansulfonamid (forbindelse IB-L0-2.11).



Del A. Fremstilling av etyl-6-brombenzo[b]tiofen-2-karboksylat.

En løsning av etyltioglykolat (0,65 g, 5,42 mmol), 4-brom-2-fluorbenzaldehyd (1,0 g, 4,93 mmol) og trietylamin (1,25 ml, 12,3 mmol) i DMSO (5 ml) ble oppvarmet ved 75°C i 2 t. Blandingen ble fordelt mellom H₂O (50 ml) og CH₂Cl₂ (2 x 50 ml), og de kombinerte organiske lagene ble tørket over Na₂SO₄. Tørkemidlet ble filtrert ut og løsningsmidlet ble fjernet i vakuum for å tilveiebringe tittelforbindelsen som en olje (1,29 g, 92 %).

Del B. Fremstilling av 6-brombenzo[b]tiofen-2-karboksylsyre.

Til en løsning av produktet fra **del A** (1,21 g, 4,24 mmol) i THF (10 ml) ble det tilsatt en løsning av LiOH (0,305 g, 12,73 mmol) i H₂O (4 ml) og den resulterende blandingen ble omrørt ved 40°C i 2 t. Blandingen ble fordelt mellom H₂O (50 ml) og CH₂Cl₂ (50 ml). Det vandige laget ble justert til pH 2 ved anvendelse av 1N HCl og ekstrahert med CH₂Cl₂ (2 x 50 ml). De kombinerte organiske lagene ble tørket over Na₂SO₄, filtrert og konsentrert i vakuum for å tilveiebringe tittelforbindelsen som en olje (1,04 g, 95 %).

Del C. Fremstilling av 6-brombenzo[b]tiofen.

Produktet fra **del B** (0,70 g, 2,73 mmol) og DBU (1,35 ml, 8,94 mmol) ble kombinert i DMA (6 ml) i et forseglet rør, og oppvarmet ved 200°C i en mikrobølgenreaktor i 70 min. Den resulterende mørke løsningen ble fortynnet med 1M HCl (20 ml) og ekstrahert med CH₂Cl₂ (2 x 200 ml). De kombinerte organiske lagene ble tørket over Na₂SO₄, filtrert og konsentrert i vakuum, og råproduktet ble rensed ved kolonnekromatografi på silika ved anvendelse av CH₂Cl₂ som elueringsmiddel for å tilveiebringe tittelforbindelsen som en olje (0,484 g, 83 %).

Del D. Fremstilling av 6-brom-3-(klormetyl)benzo[b]tiofen.

Til en løsning av produktet fra **del C** (0,484 g, 2,27 mmol) i benzen (0,20 ml) ble det tilsatt 37 % aq. formaldehydløsning (1 ml) og konsentrert HCl (1 ml). Den resulterende blandingen ble oppvarmet ved 70°C i 1 t, mens HCl-gass ble

boblet gjennom blandingen. Blandingen ble deretter fordelt mellom H₂O (20 ml) og CH₂Cl₂ (2 x 20 ml) og de kombinerte organiske lagene ble tørket over Na₂SO₄, filtrert og konsentrert i vakuum. Råproduktet ble rensset ved kolonnekromatografi på silikagel ved anvendelse av CH₂Cl₂ for å tilveiebringe tittelforbindelsen som et voksaktig faststoff (0,49 g, 82 %).

Del E. Fremstilling av N-((6-brombenzo[b]tiofen-3-yl)metyl)-N-(2,4-dimetoksybenzyl)metansulfonamid.

Til en løsning av produktet fra **del D** (275 mg, 1,05 mmol) og N-(2,4-dimetoksybenzyl)-metansulfonamid (284 mg, 1,15 mmol) i DMA (6 ml) ble det tilsatt K₂CO₃ (160 mg, 1,15 mmol) og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 3 t. Blandingen ble fordelt mellom H₂O (20 ml) og Et₂O (2 x 20 ml), og de kombinerte organiske lagene ble tørket over Na₂SO₄, filtrert og konsentrert i vakuum. Råproduktet ble rensset ved kolonnekromatografi på silikagel ved anvendelse av 2 % EtOAc i CH₂Cl₂ som elueringsmiddel for å tilveiebringe tittelforbindelsen som et voksaktig faststoff (316 mg, 64 %).

Del F. Fremstilling av N-(2,4-dimetoksybenzyl)-N-((6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)benzo[b]tiofen-3-yl)metyl)metansulfonamid.

Produktet fra **del E** (300 mg, 0,64 mmol) ble utsatt for betingelsene beskrevet for **eksempel 42, del B** for å tilveiebringe tittelforbindelsen som et voksaktig faststoff (248 mg, 75 %).

Del G. Fremstilling av N-((6-(3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksyfenyl)benzo[b]tiofen-3-yl)metyl)-N-(2,4-dimetoksybenzyl)metansulfonamid.

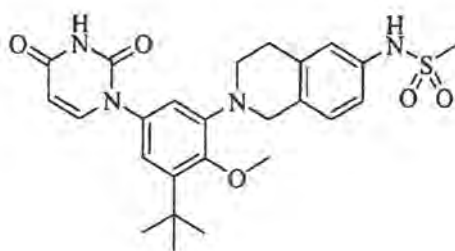
Produktet fra **del F** (214 mg, 0,414 mmol) ble utsatt for betingelsene beskrevet for **eksempel 42, del C** for å tilveiebringe forbindelsen som et lysegult faststoff (238 mg, 87 %).

Del H. Fremstilling av N-((6-(3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksyfenyl)benzo[b]tiofen-3-yl)metyl)metansulfonamid.

Til en løsning av produktet fra **del G** (230 mg, 0,34 mmol) i CH₂Cl₂ (4 ml) ble det tilsatt trifluoreddiksyre (0,5 ml), og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 30 min. Løsningen ble deretter fortynnet med CH₂Cl₂ (10 ml) og ekstrahert med mettet aq. NaHCO₃ (2 x 10 ml). Det organiske laget ble tørket over Na₂SO₄, filtrert og konsentrert i vakuum, og råproduktet ble rensset ved kolonnekromatografi på silikagel ved eluering med 3 % MeOH i CH₂Cl₂ for å tilveiebringe tittelforbindelsen som et off-white faststoff (149 mg, 84 %). ¹H

NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 11,41 (s, 1H) 8,16 (d, $J=1,10$ Hz, 1H) 8,02 (d, $J=8,46$ Hz, 1H) 7,79 (d, $J=7,72$ Hz, 1H) 7,71 (s, 1H) 7,60-7,66 (m, 2H) 7,29-7,38 (m, 2H) 5,65 (d, $J=7,72$ Hz, 1H) 4,44 (d, $J=5,88$ Hz, 2H) 3,24 (s, 3H) 2,95 (s, 3H) 1,42 (s, 9H).

- 5 **Eksempel 47.** Fremstilling av N-(2-(3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-2-metoksyfenyl)-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-6-yl)metansulfonamid (forbindelse IB-L0-2.19).



- 10 **Del A.** Fremstilling av 1-(3-amino-5-tert-butyl-4-metoksyfenyl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion.

Til en løsning av produktet fra **eksempel 5, del F** (170 mg, 0,534 mmol) og trietylamin (223 μ l, 0,534 mmol) og trietylamin (223 μ l, 1,6 mmol) i THF (5 ml) ble det tilsatt difenylfosforylazid (173 μ l, 0,80 mmol). Den resulterende blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 t, og ble deretter omrørt ved 45°C i 1 t. Vann (280 μ l) ble tilsatt, og den resulterende blandingen ble omrørt ved 50°C i 1 t, og deretter omrørt ved romtemperatur i 16 t. Løsningen ble deretter fortynnet med H₂O (10 ml), og det resulterende faststoffet ble filtrert ut. Faststoffet ble suspendert i 1M aq. HCl og filtrert for å tilveiebringe aminproduktet som HCl-saltet. Dette saltet ble suspendert i aq. NaHCO₃ (20 ml) og ekstrahert med EtOAc (2 x 20 ml). De kombinerte organiske lagene ble tørket over Na₂SO₄, filtrert og konsentrert i vakuum for å tilveiebringe tittelforbindelsen som et fargeløst faststoff (55 mg, 36 %).

- 25 **Del B.** Fremstilling av 1-(3-tert-butyl-4-metoksy-5-(6-nitro-3,4-dihydroisokinolin-2(1H)-yl)fenyl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion.

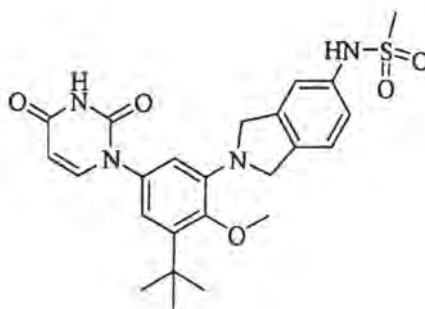
En løsning av produktet fra **del A** (100 mg, 0,28 mmol) og 2-(2-metylsulfonyloksy)-etyl)-4-nitrobenzylmetansulfonat (196 mg, 0,68 mmol) var i vannfri DMA (4 ml) ble omrørt ved 80°C i 18 t. Den avkjølte blandingen ble fordelt mellom H₂O (20 ml) og EtOAc (2 x 20 ml), og de kombinerte organiske lagene ble tørket over Na₂SO₄, filtrert og konsentrert i vakuum. Resten ble suspendert i CH₂Cl₂ og filtrert for å fjerne ureagert anilinutgangsmateriale. Filtratet ble deretter konsentrert i vakuum og råproduktet ble rensset ved

kolonnekromatografi på silikagel ved eluering med 1 % MeOH i CH₂Cl₂ for å tilveiebringe tittelforbindelsen som et lysegult faststoff (39,3 mg, 31 %).

Del C. Fremstilling av N-(2-(3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksyfenyl)-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-6-yl)metansulfonamid.

5 Til en løsning av produktet fra **del B** (35 mg, 0,078 mmol) i THF (0,5 ml) og H₂O (0,25 ml) ble det tilsatt Fe-pulver (17,4 mg, 0,41 mmol) og NH₄Cl (6,2 mg, 0,12 mmol), og den resulterende blandingen ble omrørt ved 70°C i 1 t. Den varme blandingen ble deretter filtrert gjennom celitt og skylt med THF og MeOH. Filtratet ble deretter konsentrert og tørket i vakuum for å tilveiebringe et
10 faststoff. Til en løsning av faststoffet (32 mg, 0,076 mmol) og pyridin (26 µl, 0,32 mmol) i CH₂Cl₂ (1,5 ml) ble det tilsatt metansulfonylchlorid (7,7 µl, 0,099 mmol). Blandingen ble deretter omrørt ved romtemperatur i 1 t, og konsentrert i vakuum. Råproduktet ble rensed ved kolonnekromatografi på silikagel eluerende med 5 % MeOH i CH₂Cl₂ for å tilveiebringe tittelforbindelsen som et
15 lysegult faststoff (7 mg, 19 %). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7,71 (d, J=8,09 Hz, 1H) 7,14-7,21 (m, 1H) 7,05-7,12 (m, 3H) 6,98 (d, J=2,57 Hz, 1H) 5,65 (d, J=7,72 Hz, 1H) 4,18 (s, 2H) 3,86 (s, 3H) 3,03 (t, J=4,23 Hz, 2H) 2,99 (s, 3H) 1,38 (s, 9H).

Eksempel 48. Fremstilling av N-(2-(3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksyfenyl)isoindolin-5-yl)metansulfonamid (forbindelse IB-L0-2.79).
20



Del A. Fremstilling av (4-nitro-1,2-fenylene)bis(metylen)dimetansulfonat.

Til en løsning av 4-nitroftalinsyre (500 mg, 2,37 mmol) i THF (24 ml) ved
25 romtemperatur ble det tilsatt en 1M løsning av BH₃•THF-kompleks (9,95 ml, 9,95 mmol) dråpevis. Denne løsningen ble deretter omrørt ved 65°C i 1 t, og deretter latt bli avkjølt til romtemperatur. Til blandingen ble det tilsatt MeOH (1 ml), og blandingen ble omrørt i 30 min. og konsentrert i vakuum. Resten ble fordelt mellom 1M aq. HCl (20 ml) og EtOAc (2 x 20 ml), og de kombinerte
30 organiske lagene ble tørket over Na₂SO₄, filtrert og konsentrert i vakuum.

Råproduktet ble rensset ved kolonnekromatografi på silikagel ved eluering med 3 % MeOH i CH₂Cl₂ for å tilveiebringe en olje (253 mg, 58 %). Til en løsning av oljen (250 mg, 2,37 mmol) og trietylamin (438 µl, 3,14 mmol) i vannfri CH₂Cl₂ (30 ml) ved 0°C ble det dråpevis tilsatt metansulfonylklorid (234 µl, 3 ammo1).
 5 Løsningen ble deretter omrørt i romtemperatur i 18 t, og ble fordelt mellom 1M aq. HCl (20 ml) og CH₂Cl₂ (2 x 20 ml). De kombinerte organiske lagene ble tørket over Na₂SO₄, filtrert og konsentrert i vakuum. Råproduktet ble rensset ved kolonnekromatografi på silikagel ved eluering med CH₂Cl₂ for å tilveiebringe tittelforbindelsen (150 mg, 32 %).

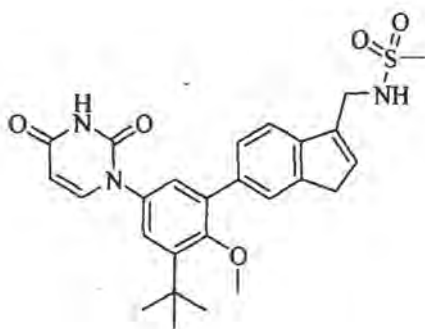
10 **Del B.** Fremstilling av 1-(3-tert-butyl-4-metoksy-5-(5-nitroisindolin-2-yl)fenyl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion.

Til en løsning av produktet i **del A** (110 mg, 0,324 mmol) og produktet i **eksempel 47, del A** (113 mg, 0,389 mmol) i vannfri 1,4-dioksan (4 ml) ble det tilsatt natriumbikarbonat (60 mg, 0,71 mmol) og diisopropyletylamin (142 µl,
 15 0,81 mmol) og den resulterende blandingen ble omrørt ved 95°C i 16 t. Blandingen ble fordelt mellom 0,5M aq. HCl (10 ml) og CH₂Cl₂ (2 x 10 ml), og de kombinerte organiske lagene ble tørket over Na₂SO₄, filtrert og konsentrert i vakuum. Råproduktet ble rensset ved kolonnekromatografi på silikagel eluerende med 1 % MeOH i CH₂Cl₂ for å tilveiebringe tittelforbindelsens om et lysegult
 20 faststoff (110 mg, 78 %).

Del C. Fremstilling av N-(2-(3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H-yl)-2-metoksyfenyl)isindolin-5-yl)metansulfonamid.

Produktet fra **del B** (100 mg, 0,25 mmol) ble utsatt for betingelsene beskrevet for **eksempel 47, del C** for å tilveiebringe tittelforbindelsen som et off-white
 25 faststoff (53 mg, 45 %). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 11,37 (s, 1H) 9,70 (s, 1H) 7,71 (d, J=7,72 Hz, 1H) 7,34 (d, J=8,09 Hz, 1H) 7,23 (d, J=1,84 Hz, 1H) 7,13 (dd, J=8,09, 1,84 Hz, 1H) 6,98 (d, J=2,57 Hz, 1H) 6,81 (d, J=2,21 Hz, 1H) 5,62 (d, J=7,72 Hz, 1H) 4,52 (s, 2H) 4,50 (s, 2H) 3,63 (s, 3H) 2,98 (s, 3H) 1,38 (s, 9H).

30 **Eksempel 49.** Fremstilling av N-((6-(3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksyfenyl)-1H-inden-3-yl)metyl)metansulfonamid (forbindelse IB-L0-2.13).



Del A. Fremstilling av 5-brom-1-(trimetylsilyloksy)-2,3-dihydro-1H-inden-1-karbonitril.

Til en løsning av 5-brom-2,3-dihydro-1H-inden-1-on (10,0 g, 47,4 mmol) og N-metylmorfolin N-oksid (1,67 g, 14,21 mmol) i CH₂Cl₂ (50 ml) ble det tilsatt trimetylsilylcyanid (7,05 g, 71,1 mmol), og den resulterende løsninegn ble omrørt ved romtemperatur i 72 t, og deretter konsentrert i vakuum. Råproduktet ble rensed ved kolonnekromatografi på silikagel ved anvendelse av 5 % EtOAc i heksaner som elueringsmiddel for å tilveiebringe tittelforbindelsen som en fargeløs væske (12,65 g, 86 %).

Del B. Fremstilling av 1-(aminometyl)-5-brom-2,3-dihydro-1H-inden-1-ol.

Til en løsning av produktet fra **del A** (18,44 g, 59,4 mmol) i vannfri Et₂O (250 ml) under N₂-gass ved 0°C ble det tilsatt en 1M løsning av LiAlH₄ i Et₂O (62,4 ml, 62,4 mmol) dråpevis over 1 t. Etter tilsetningen ble blandingen latt bli oppvarmet til rt og ble omrørt ved romtemperatur i 2 t. Blandingens ble deretter avkjølt i et isbad, mens H₂O (4,3 ml) ble dråpevis tilsatt, etterfulgt av tilsetning av 15 % aq. NH₄OH (4,3 ml), og deretter H₂O (13 ml). Blandingens ble omrørt ved romtemperatur i 15 min. og filtrert gjennomcelitt, og skylt med EtOAc. Filtratet ble deretter konsentrert i vakuum, og resten ble suspendert i Et₂O (40 ml) for å tilveiebringe et presipitat som ble filtrert og tørket for å tilveiebringe tittelforbindelsen som et fargeløst faststoff (10,0 g, 70 %).

Del C. Fremstilling av (6-brom-1H-inden-3-yl)metanaminhydrokloridsalt.

Til en løsning av produktet fra **del B** (10,0 g, 41,3 mmol) i MeOH (100 ml) ble det tilsatt 6N aq. HCl (125 ml) og blandingen ble omrørt ved 70°C i 3 t, og deretter latt bli avkjølt til romtemperatur. MeOH ble fjernet i vakuum for å tilveiebringe et presipitat som ble samlet ved filtrering, vasket med H₂O og tørket i vakuum for å tilveiebringe tittelforbindelsen som et fargeløst faststoff (9,89 g, 92 %).

Del D. Fremstilling av N-((6-brom-1H-inden-3-yl)metyl)metansulfonamid.

Til en suspensjon av produktet fra **del C** (6,46 g, 24,8 mmol) i vannfri CH₂Cl₂ (260 ml) ble det tilsatt metansulfonylchlorid (3,86 ml, 49,6 mmol) og diisopropyletylamin (13,05 ml, 74,4 mmol), og den resulterende blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 10 t. Løsningen ble deretter vasket med 1N aq. HCl (2 x 300 ml), og det organiske laget ble tørket over Na₂SO₄, filtrert og konsentrert i vakuum. Resten ble suspendert i Et₂O (100 ml) for å tilveiebringe et presipitat som ble samlet ved filtrering og tørket for å tilveiebringe tittelforbindelsen som et fargeløst faststoff (6,25 g, 83 %).

Del E. Fremstilling av N-((6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)-1H-inden-3-yl)metyl)metansulfonamid.

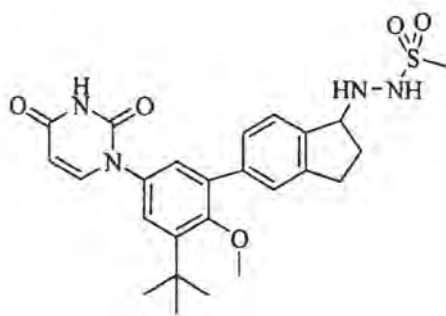
En løsning av produktet fra **del D** (2,0 g, 6,62 mmol), bis(pinakolato)diboron (1,85 g, 7,28 mmol), kaliumacetat (1,95 g, 19,86 mmol) og 1,1'-bis(difenylfosfino)ferrocen-palladium(II)dikloriddiklormetankompleks (0,27 g, 0,331 mmol) i vannfri 1,4-dioksan (80 ml) under N₂ ble omrørt ved 95°C i 8 t. Den avkjølte blandingen ble filtrert gjennom celitt, vasket med EtOAc (2 x 20 ml) og deretter konsentrert i vakuum. Råproduktet ble rensset ved kolonnekromatografi på silikagel ved anvendelse av 1:2 EtOAc:heksaner som elueringsmiddel for å tilveiebringe tittelforbindelsen som en fargeløs olje (2,02 g, 87 %).

Del F. Fremstilling av N-((6-(3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H-yl)-2-metoksyfenyl)-1H-inden-3-yl)metyl)metansulfonamid.

En blanding av produktet fra **del E** (3,14 g, 8,99 mmol), produktet fra **eksempel C** (3,78 g, 9,44 mmol), trikaliumfosfat (3,82 (17,98 mmol)), 1,3,5,7-tetrametyl-2,4,8-trioksa-6-fosfa-6-fenyl-adamantan (Cytec [97739-46-3]) (105 mg, 0,36 mmol) og tris(dibenzylidinenacetone)-dipalladium(0) (165 mg, 0,18 mmol) ble plassert under gass. Til blandingen ble det tilsatt, via kanyle, en blanding av THF (45 ml) og H₂O (15 ml) som var blitt avgasset ved bobling av Ar-gass i 10 min. Den resulterende blandingen ble ytterligere avgasset ved bobling med Ar i ytterligere 15 min. Blandingen ble deretter omrørt ved 50°C i 1,5 t, mens Ar ble kontinuerlig boblet gjennom løsningen. Ytterligere tris(dibenzylidinenacetone)-dipalladium(0) (55 mg, 0,6 mmol) i THF (2 ml) ble tilsatt, og blandingen ble omrørt ved 50°C i 1 t. Blandingen ble latt bli avkjølt til rt, og ble delt mellom CH₂Cl₂ (300 ml) og 1N aq. HCl (150 ml). Til det orange organiske laget ble det tilsatt 3-merkaptopropylfunksjonalisert silikagel (10 g, Aldrich) og mgSO₄, og blandingen ble deretter omrørt ved romtemperatur i 16 t, filtrert og konsentrert i vakuum. Råproduktet ble rensset ved kolonnekromatografi på silikagel ved anvendelse av 3:1 EtOAc:heksaner som

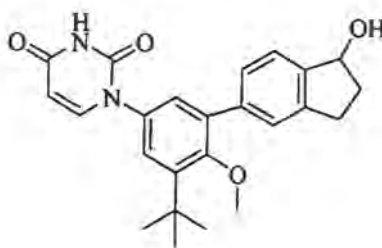
elueringsmiddel for å tilveiebringe tittelforbindelsen som et fargeløst faststoff (2,7 g, 61 %). ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 11,40 (s, 1H) 7,78 (d, $J=7,4$ Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,60 (d, $J=7,7$ Hz, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,25 (m, 2H), 6,56 (dd, $J=2,2, 7,7$ Hz, 1H), 4,18 (d, $J=5,1$ Hz, 2H), 3,46 (s, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 1,41 (s, 9H).

Eksempel 50. Fremstilling av N-(5-(3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksyfenyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)metansulfonhydrazid (forbindelse IB-L0-2.31).



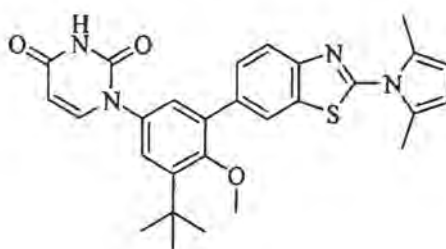
Til en løsning av produktet fra **Eksempel 4, del C** (100 mg, 0,201 mmol) var i THF (2 ml) og MeOH (2 ml) tilsatt 2 dråper 10 % HCl i MeOH, etterfulgt av natriumcyanoborhydrid (19 mg, 0,302 mmol). Blandingen ble deretter justert til pH 4 ved tilsetning av 10 % HCl i MeOH, og ble deretter omrørt ved romtemperatur i 1 t. Den resulterende blandingen ble fordelt mellom mettet aq. natriumbikarbonat (5 ml) og CH_2Cl_2 (20 ml), og det organiske laget ble tørket over Na_2SO_4 , filtrert og konsentrert. Råproduktet ble rensed ved kolonnekromatografi på silikagel ved anvendelse av 3 % MeOH i CH_2Cl_2 som elueringsmiddel for å tilveiebringe tittelforbindelsen som et fargeløst faststoff (58 mg, 58 %). ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 11,39 (s, 1H), 8,18 (d, $J=3,7$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J=7,7$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,27 (d, $J=2,6$ Hz, 1H), 7,21 (d, $J=2,9$ Hz, 1H), 5,63 (d, $J=7,7$ Hz, 1H), 5,25 (m, 1H), 4,39 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 2,98 (m, 1H), 2,83 (s, 3H), 2,7 (m, 1H), 2,22 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 1,40 (s, 9H).

Eksempel 51. Fremstilling av 1-(3-tert-butyl-5-(1-hydroksy-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)-4-metoksyfenyl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion (forbindelse IB-L0-2.36).



Til en løsning av produktet fra **Eksempel 4, del B** (150 mg, 0,371 mmol) i MeOH (3 ml) og CH₂Cl₂ (3 ml) ble det tilsatt natriumborhydrid (28 mg, 0,742 mmol), og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 t. Blandingen ble
 5 deretter fordelt mellom 1N aq. HCl (10 ml) og CH₂Cl₂ (20 ml), og det organiske laget ble tørket over Na₂SO₄, filtrert og konsentrert i vakuum. Råproduktet ble rensed ved kolonnekromatografi på silikagel ved anvendelse av 5 % MeOH i CH₂Cl₂ som elueringsmiddel for å tilveiebringe tittelforbindelsen som et fargeløst faststoff (90 mg, 60 %). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 11,39 (s, 1H), 7,44 (d, J=4,0 Hz, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,21 (d, J=2,6 Hz, 1H), 7,26 (d, J=2,6 Hz, 1H),
 10 5,63 (d, J=8,1 Hz, 1H), 5,29 (d, J=5,9 Hz, 1H), 5,09 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,97 (m, 1H), 2,79 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 1,83 (m, 1H), 1,40 (s, 9H).

Eksempel 52. Fremstilling av 1-(3-tert-butyl-5-(2-(2,5-dimetyl-1H-pyrrol-1-yl)benzo[d]thiazol-6-yl)-4-metoksyfenyl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion (forbindelse
 15 IB-L0-2.47).



Del A. Fremstilling av 6-brom-2-(2,5-dimetyl-1H-pyrrol-1-yl)benzo[d]thiazol.

En løsning av 6-brombenzo[d]thiazol-2-amin (5,75 g, 25,1 mmol), heksan-2,5-dion (2,95 ml, 25,1 mmol), og PPTS (0,95 g, 3,76 mmol) i benzen (100 ml) ble
 20 tilbakestrømmet i 16 t, mens vann ble fjernet med en Dean-Stark felle. Den avkjølte blandingen ble helt i EtOAc (100 ml) og ekstrahert med mettet aq. NaHCO₃ (2 x 100 ml) og saltvann. Det organiske laget ble tørket over Na₂SO₄, filtrert og konsentrert i vakuum. Råproduktet ble rensed ved kolonnekromatografi på silikagel ved anvendelse av 9:1 EtOAc:heksaner
 25 som elueringsmiddel for å tilveiebringe tittelforbindelsen som en orange olje (6,46 g, 84 %).

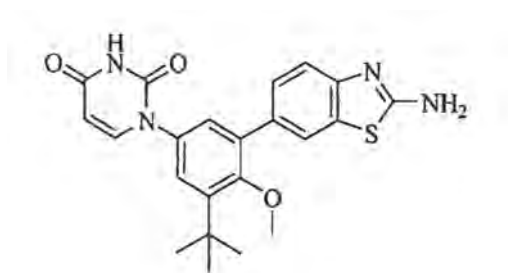
Del B. Fremstilling av 2-(2,5-dimetyl-1H-pyrrol-1-yl)-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)benzo[d]tiazol.

En blanding av produktet fra **del A** (3,24 g, 10,54 mmol), bis(pinakolato)diboron (4,01 g, 15,81 mmol), bis(di-tert-butyl(hydroksy)fosfino)palladium(II)diklorid (0,264 g, 0,527 mmol), og kaliumacetat (3,10 g, 31,6 mmol) i vannfri toluen (25 ml) ble avgasset ved bobling med N₂-gass i 15 min., og deretter oppvarmet ved tilbakeløp under N₂ i 72 t. Den avkjølte blandingen ble filtrert gjennom celitt, og vasket med EtOAc, og filtratet ble konsentrert i vakuum. Råproduktet ble rensed ved kolonnekromatografi på silikagel ved anvendelse av 9:1 EtOAc:heksaner som elueringsmiddel for å tilveiebringe tittelforbindelsen (2,77 g, 74 %).

Del C. Fremstilling av 1-(3-tert-butyl-5-(2-(2,5-dimetyl-1H-pyrrol-1-yl)benzo[d]tiazol-6-yl)-4-metoksyfenyl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion.

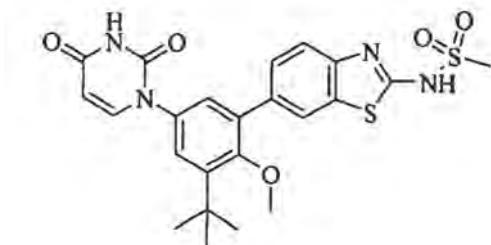
Produktet fra **del B** (405 mg, 1,14 mmol) ble utsatt for betingelsene beskrevet i **eksempel 42, del C** for å tilveiebringe tittelforbindelsen (430 mg, 68 %). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 11,43 (d, J=2,21 Hz, 1H) 8,32 (d, J=1,47 Hz, 1H) 8,12 (d, J=8,46 Hz, 1H) 7,80 (d, J=7,72 Hz, 1H) 7,76 (dd, J=8,46, 1,84 Hz, 1H) 7,35 (q, J=2,57 Hz, 2H) 5,97 (s, 2H) 5,66 (dd, J=7,72, 2,21 Hz, 1H) 3,30 (s, 3H) 2,30 (s, 6H) 1,43 (s, 9H).

Eksempel 53. Fremstilling av 1-(3-(2-aminobenzo[d]tiazol-6-yl)-5-tert-butyl-4-metoksyfenyl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion (forbindelse IB-L0-2.27).



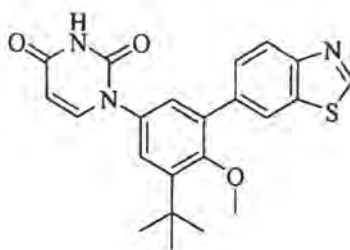
Til en løsning av produktet fra **eksempel 52** (4,0 g, 8,0 mmol) i trifluoreddiksyre (50 ml) ble det tilsatt noen få dråper H₂O, og den resulterende blandingen ble omrørt ved 80°C i 2,5 t, og deretter konsentrert i vakuum. En løsning av resten i MeOH ble nøytralisert ved anvendelse av kons. NH₄OH, konsentrert i vakuum, og råproduktet ble rensed ved kolonnekromatografi på silikagel ved anvendelse av 9:1 CH₂Cl₂:MeOH som elueringsmiddel for å tilveiebringe tittelforbindelsen (3,3 g, 98 %). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 11,40 (s, 1H) 7,81 (s, 1H), 7,77 (d, J=8,09 Hz, 1H) 7,57 (s, 1H) 7,40 (s, 1H) 7,33-7,38 (m, 1H) 7,25 (s, 1H) 5,60-5,69 (m, 1H) 3,26 (s, 3H) 1,40 (s, 9H).

Eksempel 54. Fremstilling av N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksyfenyl)benzo[d]tiazol-2-yl)metansulfonamid (forbindelse IB-L0-2.28).



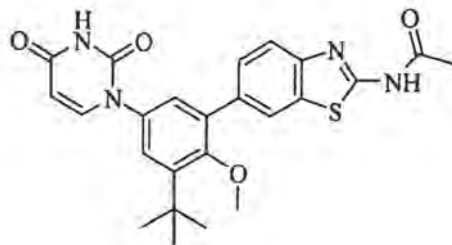
5 Til en løsning av produktet fra **eksempel 53** (0,35 g, 0,83 mmol) i vannfri CH_2Cl_2 (50 ml) ble det tilsatt metansulfonylchlorid (194 μl , 3,49 mmol) og pyridin (1,34 ml, 16,6 mmol). Den resulterende blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 16 t, og konsentrert i vakuum. Råproduktet ble rensed ved C-18 revers fase HPLC ved anvendelse av acetonitril: H_2O (0,1 % TFA) gradient for
10 å tilveiebringe tittelforbindelsen (19 mg, 4 %). ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 13,09 (s, 1H) 11,41 (d, $J=1,84$ Hz, 1H) 7,96 (d, $J=1,47$ Hz, 1H) 7,77 (d, $J=8,09$ Hz, 1H) 7,57 (dd, 1H) 7,42 (d, $J=8,09$ Hz, 1H) 7,25-7,32 (m, 2H) 5,64 (dd, $J=8,09$, 2,21 Hz, 1H), 3,25 (s, 3H) 3,02 (s, 3H) 1,40 (s, 9H).

Eksempel 55. Fremstilling av 1-(3-(benzo[d]tiazol-6-yl)-5-tert-butyl-4-metoksyfenyl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion (forbindelse IB-L0-2.33).



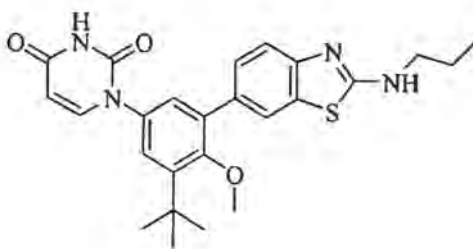
Til en løsning av produktet fra **eksempel 53** (30 mg, 0,071 mmol) i vannfri 1,4-dioksan (3 ml) under N_2 ble det tilsatt isoamylnitritt (19 μl , 0,142 mmol). Den resulterende blandingen ble omrørt ved tilbakeløp i 1 t, og konsentrert i
20 vakuum. Råproduktet ble rensed ved C-18 revers fase HPLC ved anvendelse av en acetonitril: H_2O (0,1 % TFA) gradient for å tilveiebringe tittelforbindelsen (14 mg, 48 %). ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 11,42 (d, $J=1,84$ Hz, 1H) 9,44 (s, 1H) 8,34 (d, $J=1,47$ Hz, 1H) 8,19 (d, $J=8,46$ Hz, 1H) 7,79 d, $J=7,72$ Hz, 1H) 7,73 (dd, $J=8,46$, 1,84 Hz, 1H) 7,32-7,37 (m, 2H) 5,65 (dd, $J=7,91$, 2,39 Hz,
25 1H) 3,24 (s, 3H) 1,42 (s, 9H).

Eksempel 56. Fremstilling av N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksyfenyl)benzo[d]tiazol-2-yl)acetamid (forbindelse IB-L0-2.49).



5 En blanding av produktet fra **eksempel 53** (30 mg, 0,071 mmol) og eddiksyreanhydrid (3 ml) ble omrørt ved 100°C i 2 t, og deretter latt bli avkjølt til romtemperatur. Det resulterende faststoffet ble samlet ved filtrering, vasket med H₂O, og tørket for å tilveiebringe tittelforbindelsen som et off-white faststoff (29 mg, 88 %). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 12,42 (s, 1H) 11,41 (d, J=2,21 Hz, 1H) 8,12 (d, J=1,47 Hz, 1H) 7,82 (d, J=8,46 Hz, 1H) 7,78 (d, J=8,09 Hz, 1H) 7,61 (dd, J=8,46, 1,84 Hz, 1H) 7,31 (q, J=2,70 Hz, 2H) 5,64 (dd, J=8,09, 2,21 Hz, 1H) 3,24 (s, 3H) 2,22 (s, 3H) 1,41 (s, 9H).

Eksempel 57. Fremstilling av 1-(3-tert-butyl-4-metoksy-5-(2-(propylamino)benzo[d]tiazol-6-yl)fenyl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion (forbindelse IB-L0-2.46).



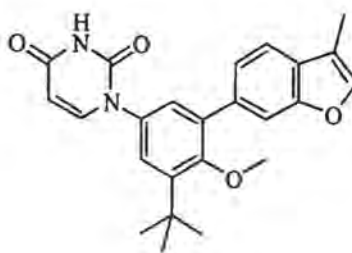
Del A. Fremstilling av 1-(3-tert-butyl-5-(2-klorbenzo[d]tiazol-6-yl)-4-metoksyfenyl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion.

Til en blanding av produktet fra **eksempel 53** (50 mg, 0,118 mmol) og kobber(II)klorid (24 mg, 0,178 mmol) i acetonitril (3 ml) ved 0°C ble det tilsatt tert-butylnitril (21 µl, 0,178 mmol). Blandingen ble omrørt ved 0°C i 1 t, og deretter oppvarmet til 65°C og omrørt i 2 t. Blandingen ble konsentrert i vakuum og renses ved kolonnekromatografi på silikagel ved anvendelse av 5 % MeOH i CH₂Cl₂ for å tilveiebringe tittelforbindelsen som et off-white faststoff (43 mg, 82 %).

Del B. Fremstilling av 1-(3-tert-butyl-4-metoksy-5-(2-(propylamino)benzo[d]tiazol-6-yl)fenyl)pyrimidin-2,4-(1H,3H)-dion.

En blanding av produktet fra **del A** (50 mg, 0,11 mmol), 1-aminopropan (9 μ l, 0,11 mmol) og K_2CO_3 (15,6 mg, 0,11 mmol) i vannfri DMF (5 ml) ble det omrørt ved 100°C i 24 t. Blandingen ble konsentrert i vakuum og renses ved kolonnekromatografi på silikagel ved anvendelse av 2 % MeOH i EtOAc som elueringsmiddel for å tilveiebringe tittelforbindelsen som et off-white faststoff (21 mg, 40 %). 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 11,39 (d, $J=1,84$ Hz, 1H) 8,12 (t, $J=5,52$ Hz, 1H) 7,82 (d, $J=1,41$ Hz, 1H) 7,77 (d, $J=7,72$ Hz, 1H) 7,44 (t, $J=9,01$ Hz, 1H) 7,37-7,41 (m, 1H) 7,25 (s, 2H) 5,63 (dd, $J=7,91, 2,02$ Hz, 1H) 3,33-3,38 (m, 2H) 3,26 (s, 3H) 1,56-1,69 (m, 2H) 1,40 (s, 9H) 0,94 (t, $J=7,35$ Hz, 3H).

Eksempel 58. Fremstilling av 1-(3-tert-butyl-4-metoksy-5-(3-metylbenzofuran-6-yl)fenyl)-pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion (forbindelse IB-L0-2.42).



Del A. Fremstilling av metyl-2-(2-acetyl-5-bromfenoksy)acetat.

En løsning av 1-(4-brom-2-hydroksyfenyl)etanon (1,35 g, 6,28 mmol) i vannfri DMF (16 ml) ble behandlet i flere deler med natriumhydrid (377 mg 60 % i olje, 226 mg, 9,42 mmol) etterfulgt av omrøring ved romtemperatur i 30 min. Blandingen ble deretter behandlet med metylbromacetat (871 μ l, 1,45 g, 9,48 mmol) dråpevis (løsningen ble varm etter at tilsetning var fullført) etterfulgt av omrøring ved romtemperatur i 18 t. Blandingen ble deretter fortynnet med etylacetat og ekstrahert med vann (4x) og mettet natriumkloridløsning. Tørking (Na_2SO_4) og konsentrering i vakuum ga et nesten fargeløst faststoff som ble renses ved kolonnekromatografi på silikagel, eluerende med 20-100 % etylacetat i heksaner. Disse prosedyrene ga tittelforbindelsen som et fargeløst faststoff (1,47 g, 82 %).

Del B. Fremstilling av 2-(2-acetyl-5-bromfenoksy)eddiksyre.

En løsning av produktet fra **del A** (1,47 g, 5,12 mmol) i tetrahydrofuran (26 ml) ble behandlet med 1,0N natriumhydroksidløsning (6,7 ml, 6,7 mmol) etterfulgt av omrøring ved romtemperatur i 3 t, hvorpå reaksjonen ble fullført. Blandingen

ble konsentrert i vakuum for å fjerne tetrahydrofuran, og den ble deretter fortynnet med vann og avkjølt til 0°C. Blandingen ble surgjort til pH 3 ved tilsetting av 1N saltsyreløsning, og deretter ble produktet ekstrahert med etylacetat. Det organiske laget ble deretter ekstrahert med mettet
5 natriumkloridløsning og tørket (Na₂SO₄). Konsentrering i vakuum ga tittelforbindelsen som et fargeløst faststoff (1,36 g, 97 %).

Del C. Fremstilling av 6-brom-3-metylbenzofuran.

En løsning av produktet fra **del B** (500 mg, 1,83 mmol) i eddiksyreanhydrid (9,2 ml) ble behandlet med natriumacetat (300 mg, 3,66 mmol) etterfulgt av
10 oppvarming ved tilbakeløp i 18 t. Blandingen ble deretter avkjølt til romtemperatur og fortynnet med toluen og konsentrert i vakuum for å fjerne eddiksyreanhydridet azeotropisk. Denne prosessen ble gjentatt 3x. Blandingen ble deretter fortynnet med etylacetat og omrørt med mettet natriumbikarbonatløsning i 1 t. Lagene ble deretter separert, og det organiske
15 laget ble ekstrahert med mettet natriumkloridløsning. Tørking (Na₂SO₄) og konsentrering i vakuum ga en brun olje som deretter ble rensset ved kolonnekromatografi på silikagel ved eluering med 8-50 % etylacetat i heksaner. Disse prosedyrene ga tittelforbindelsen som en fargeløs væske (316 mg, 82 %).

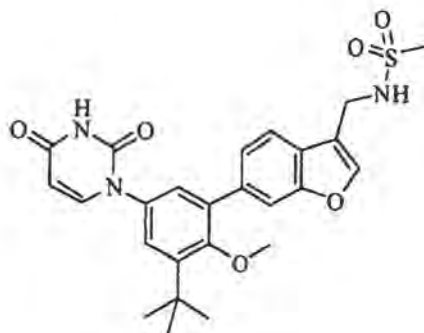
20 **Del D.** Fremstilling av 4,4,5,5-tetrametyl-2-(3-metylbenzofuran-6-yl)-1,3,2-dioksaborolan.

I et mikrobølgerør ble en blanding av produktet fra **del C** (303 mg, 1,44 mmol), bis(pinakolato)diboron (401 mg, 1,58 mmol) og kaliumacetat (423 mg, 4,31 mmol) i vannfri dioksan (5 ml) avgasset nitrogenspyling i 15 min. Blandingen
25 ble deretter behandlet med 1,1'-bis-(difenylfosfin)ferrocenpalladium(II)kloriddiklormetankompleks (24 mg, 0,029 mmol) etterfulgt av avgassing i ytterligere 5 min. Mikrobølgerøret ble forseglet, og blandingen ble varmet ved 90°C i 18 t. Blandingen ble avkjølt og fortynnet med etylacetat og ekstrahert med vann og mettet natriumkloridløsning. Det
30 organiske laget ble tørket (Na₂SO₄) og omrørt med (3-merkaptopropyl)silikagel i 1 t. Blandingen ble deretter filtrert og konsentrert i vakuum for å tilveiebringe et brunt halvfast stoff som ble rensset ved kolonnekromatografi på silikagel ved eluering med 8-40 % etylacetat i heksaner. Disse prosedyrene ga
35 tittelforbindelsen som en fargeløs olje som sakte stivnet ved henstand (307 mg, 83 %).

Del E. Fremstilling av 1-(3-tert-butyl-4-metoksy-5-(3-metylbenzofuran-6-yl)fenyl)-pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion.

I et mikrobølgerør ble en løsning av produktet fra **del D** (307 mg, 1,19 mmol), produktet fra **eksempel C** (414 mg, 1,03 mmol), 1,3,5,7-tetrametyl-2,4,8-trioksa-6-fosfa-6-fenyl-adamentan (Cytec [97739-46-3]) (15 mg, 0,052 mmol),
 5 og tribasisk kaliumfosfat (439 mg, 2,07 mmol) i 3:1 etrahydrofuran-vann (8 ml) ble avgasset med nitrogenspyling i 20 min. Blandingen ble deretter behandlet med tris(dibenzylidenacetone)dipalladium(0) (12 mg, 0,012 mmol) etterfulgt av avgassing i ytterligere 10 min. I løpet av denne perioden endret løsningen seg
 10 fra en innledningsvis dyp maronfarge til en grønn-brun farge. Mikrobølgerøret ble forsegle, og løsningen ble varmet ved 50°C i 56 t. Løsningen ble deretter avkjølt og fortynnet med etylacetat og surgjort med 1M sitronsyreløsning. Det organiske laget ble ekstrahert med mettet natriumkloridløsning, tørket (Na₂SO₄) og deretter omrørt med (3-merkaptopropyl)silikagel i 1 t. Etter filtrering og
 15 konsentrering i vakuum ble den oppnådde resten rensed ved kolonnekromatografi på silikagel ved eluering med 4-20 % aceton i diklormetan, etterfulgt av en andre kolonnekromatografi på silikagel, eluerende med 20-100 % etylacetat i heksaner. Disse prosedyrene ga tittelforbindelsen som et fargeløst faststoff (355 mg). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 11,40 (d, J=1,84 Hz, 1H) 7,74-7,92 (m, 2H) 7,58-7,76 (m, 2H) 7,46 (dd, J=8,09, 1,47 Hz, 1H)
 20 7,30 (q, J=2,82 Hz, 2H) 5,64 (dd, J=8,09, 2,21 Hz, 1H) 3,22 (s, 3H) 2,25 (s, 3H) 1,41 (s, 9H).

Eksempel 59. Fremstilling av N-((6-(3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksyfenyl)benzofuran-3-yl)metyl)metansulfonamid (forbindelse IB-L0-2.18).
 25



Del A. Fremstilling av 6-brom-3-(brommetyl)benzofuran.

En løsning av produktet fra **eksempel 58, del C** (1,0 g, 4,74 mmol) og dibenzoylperoksid (287 mg, 1,19 mmol) i klorbenzen (24 ml) ved tilbakebøle ble

behandlet i fire porsjoner med N-bromsuksinimid (843 mg, 4,74 mmol) i 30 min. Blandingen ble deretter omrørt ved tilbaketilbake i 2 t. Blandingen ble avkjølt, filtrert og konsentrert, og renses ved kolonnekromatografi på silikagel, eluerende med 7-30 % kloroform i heksaner. Prosedyrene ga tittelforbindelsen som en lysegul olje (438 mg, 32 %).

Del B. Fremstilling av N-((6-brombenzofuran-3-yl)metyl)-N-(4-metoksybenzyl)metansulfonamid.

En løsning av produktet fra **del A** (515 mg, 1,78 mmol), N-(4-metoksybenzyl)metansulfonamid (421 mg, 1,95 mmol), og kaliumkarbonat (260 mg, 1,95 mmol) i vannfri DMF (8,9 ml) ble omrørt ved 70°C i 3 t. Blandingen ble deretter avkjølt og fortynnet med etylacetat og ekstrahert med vann (4x). Det organiske laget ble deretter ekstrahert med mettet natriumkloridløsning og tørket (Na₂SO₄). Konsentrering i vakuum ga et beige faststoff. Dette materialet ble deretter renses ved kolonnekromatografi på silikagel, eluerende med 20-100 % etylacetat i heksaner. Disse prosedyrene ga tittelforbindelsen som et fargeløst faststoff (224 mg, 35 %).

Del C. Fremstilling av N-(4-metoksybenzyl)-N-((6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)benzofuran-3-yl)metyl)metansulfonamid.

Produktet fra **del B** (186 mg, 0,44 mmol) ble utsatt for betingelsene beskrevet for **eksempel 58, del D** for å tilveiebringe tittelforbindelsen som et fargeløst faststoff (177 mg, 86 %).

Del D. Fremstilling av N-((6-(3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksyfenyl)benzofuran-3-yl)metyl)-N-(4-metoksybenzyl)metansulfonamid.

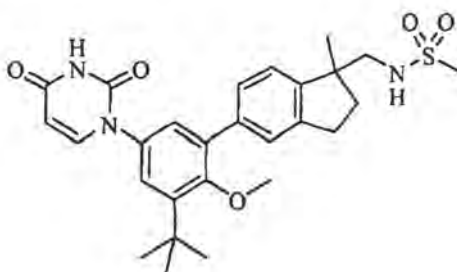
I et mikrobølgerør ble en suspensjon av produktet fra **del C** (169 mg, 0,36 mmol), produktet fra **eksempel C** (143 mg, 0,36 mmol), og 1,0M natriumkarbonatløsning (0,5 ml, 0,50 mmol) i 1:1 etan-toluen (3 ml) ble avgasset ved nitrogenspraying i 20 min. Løsningen ble deretter behandlet med 1,1-bis(difenylfosfino)ferrocen-palladium(II)kloriddiklormetankompleks (7 mg, 9 µmol) etterfulgt av avgassing i ytterligere 5 min. Mikrobølgerøret ble forsegle, og blandingen ble deretter oppvarmet ved 100°C i en mikrobølgeovn i 1 t. Blandingen ble fortynnet med etylacetat og vann, og surgjort med 1M sitronsyreløsning. Det organiske laget ble deretter ekstrahert med mettet natriumkloridløsning, tørket (Na₂SO₄) og latt stå over natt over (3-merkaptopropyl)silikagel. Filtrering og konsentrering i vakuum ga et off-white skum som ble renses ved kolonnekromatografi på silikagel, eluering med 5-30

% etylacetat i diklormetan. Prosedyrene ga tittelforbindelsen som et fargeløst faststoff (96 mg, 43 %).

Del E. Fremstilling av N-((6-(3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksyfenyl)benzofuran-3-yl)metyl)metansulfonamid.

5 En løsning av produktet fra **del D** (88 mg, 0,14 mmol) i diklormetan (1,4 ml) ble behandlet med trifluoreddiksyre (1,4 ml) etterfulgt av omrøring ved romtemperatur i 18 t, og deretter omrørt ved 40°C i 2 t. Blandingen ble deretter konsentrert i vakuum for å tilveiebringe et mørkt, fiolett-brunt skum, som ble utsatt for kolonnekromatografi på silikagel, eluerende med 5-50 % etylacetat i
10 metylenklorid for å tilveiebringe et urent materiale, som ble renset ved revers fasekromatografi på en C-18 kolonne, eluerende med 1 % vann-TFA/acetonitril. Prosedyrene ga tittelforbindelsen som et faststoff (3,9 mg). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 11,31-11,48 (m, 1H) 8,01 (s, 1H) 7,68-7,94 (m, 2H) 7,40-7,65 (m, 2H) 7,10-7,38 (m, 2H) 5,65 (dd, J=7,91, 2,02 Hz, 1H) 4,33 (d, J=5,88 Hz, 2H) 3,23 (s, 3H) 2,95 (s, 3H) 1,41 (s, 9H).

Eksempel 60. Fremstilling av N-((5-(3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksyfenyl)-1-metyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)metyl)metansulfonamid (forbindelse IB-L0-2.25).



20 **Del A.** Fremstilling av 5-brom-1-(1,3-ditian-2-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-ol.

En løsning av 1,3-ditian (11,96 g, 99 mmol) i vannfri tetrahydrofuran (100 ml) ved -30°C ble dråpevis behandlet i løpet av 10 min., med n-butyllitium (2,5M i heksaner, 38,4 ml, 96 mmol) etterfulgt av omrøring ved -15°C i 2 t. Løsningen ble deretter behandlet med en løsning av 5-brom-2,3-dihydro-1H-inden-1-on
25 (15 g, 71,1 mmol) i vannfri tetrahydrofuran (250 ml) over 1 t, ved opprettholdelse av temperaturen mellom -9°C og 2°C. Blandingen ble deretter latt stå i kjøleskap ved 2-8°C i 18 t. Løsningen ble konsentrert i vakuum for å tilveiebringe en maroon olje som ble behandlet med 1 N saltsyreløsning og ekstrahert med eter. Eterlaget ble ekstrahert med mettet natriumkloridløsning,
30 tørket (Na₂SO₄) og konsentrert i vakuum for å tilveiebringe en brun olje (23,55 g).

Del B. Fremstilling av 2-(5-brom-2,3-dihydro-1H-inden-1-yliden)-1,3-ditian.

En løsning av produktet fra **del A** (23,55 g, 71,1 mmol) i benzen (350 ml) ble behandlet med p-toluensulfonsyremonohydrat (3,0 g) etterfulgt av omrøring ved tilbakesløp i 1 t mens vann ble fjernet ved hjelp av en Dean-Stark felle.

5 Blandingen ble ekstrahert med mettet natriumbikarbonatløsning og deretter med mettet natriumkloridløsning. Tørking (Na_2SO_4) og konsentrering i vakuum ga produktet som en brun olje (22,27 g).

Del C. Fremstilling av 5-brom-2,3-dihydro-1H-inden-1-karboksytsyre.

10 En løsning av produktet fra **del B** (22,27 g, 71,1 mmol) i iseddiksyre (375 ml) ble behandlet med konsentrert saltsyreløsning (125 ml) etterfulgt av omrøring ved tilbakesløp i 3 t. Blandingen ble avkjølt og konsentrert i vakuum ved azetrop fjerning av eddiksyre og vann med toluen (3x). Den brune oljen som ble oppnådd ble filtrert gjennom en plugg av 70-230 mesh silikagel i en 2 l sintret glasstrakt (volum silikagel ca. 1800 ml) eluerende med diklormetan for å fjerne
15 upolare urenheter (1,3-propandiol, inter alia) og deretter med etylacetat for å eluere tittelforbindelsen, som ble oppnådd som et brunt faststoff (9,85 g, 58 %).

Del D. Fremstilling av 5-brom-2,3-dihydro-1H-inden-1-karboksylat.

20 En suspensjon av produktet fra **del C** (9,85 g, 40,9 mmol) i metanol (400 ml) ble behandlet med 4 N hydrogenklorid i 1,4-dioksan (125 ml) og blandingen ble omrørt ved tilbakesløp i 8 t. Blandingen ble konsentrert i vakuum for å tilveiebringe brun olje som ble rensset ved kolonnekromatografi på silikagel, eluering med 0-30 % metyl-t-butyleter i kloroform. Disse prosedyrene ga tittelforbindelsen som en brun olje (7,99 g, 77 %).

25 **Del E.** Fremstilling av metyl-5-brom-1-metyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-karboksylat.

En løsning av produktet fra **del D** (2,03 g, 7,96 mmol) i vannfri tetrahydrofuran (40 ml) ved -78°C under N_2 ble dråpevis behandlet med litium bis(trimetylsilyl)amid (1,0 M i tetrahydrofuran, 9,55 ml, 9,55 mmol) i 10 min.
30 Løsningen ble omrørt ved -78°C i 45 min. og deretter behandlet med metyljodid (1,5 ml, tidligere tørket ved føring gjennom en plugg av basisk aluminiumoksid). Blandingen ble deretter gradvis latt bli oppvarmet til rt og ble omrørt i 18 t. Blandingen ble deretter kvenchet ved tilsetning av mettet ammoniumkloridløsning (2 ml). Blandingen ble deretter konsentrert i vakuum
35 for å fjerne tetrahydrofuran og resten ble fortynnet med etylacetat. Blandingen ble ekstrahert med mettet ammoniumkloridløsning og med mettet

natriumkloridløsning. Tørking (Na_2SO_4) og konsentrering i vakuum ga tittelforbindelsen som en brun olje (2,06 g, 96 %).

Del F. Fremstilling av 5-brom-1-metyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-karboksytsyre.

En løsning av produktet fra **del E** (2,06 g, 7,65 mmol) og kaliumtrimetylsilanoat (5,5 g av 90 %, 4,91 g, 38,3 mmol) i tetrahydrofuran (40 ml) ble omrørt ved 5 tilbakeløp i 3 t. Blandingen ble deretter avkjølt og konsentrert i vakuum for å fjerne tetrahydrofuran. Maroonresten ble løst opp i vann (ca. 175 ml) og ekstrahert med metyl t-butyleter. Den vandige fasen ble avkjølt til 0°C og surgjort til pH 3 ved tilsetning av konsentrert saltsyreløsning. Blandingen ble 10 ekstrahert med etylacetat (2x) og deretter med mettet natriumkloridløsning. Løsningen ble tørket (Na_2SO_4) og behandlet med Darco G-60, etterfulgt av filtrering gjennom celitt. Filtratet ble deretter konsentrert i vakuum for å gi tittelforbindelsen som et lysegult faststoff (1,93 g, 99 %).

Del G. Fremstilling av 5-brom-1-metyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-karboksamid.

En løsning av produktet fra **del F** (1,56 g, 6,12 mmol) og DMF (473 μl , 447 mg, 6,12 mmol) i heksaner (100 ml) ble behandlet med oksalyklorid (1,61 ml, 2,32 g, 18,4 mmol) etterfulgt av omrøring ved romtemperatur i 1 t. Blandingen ble behandlet med celitt og deretter filtrert gjennom celitt. Filtratet ble konsentrert i vakuum og oppløst i aceton (75 ml) og avkjølt til 0°C. Løsningen ble behandlet 20 med 28 % vandig ammoniumoksidløsning (75 ml) etterfulgt av omrøring ved 0°C i 30 min., og deretter oppvarming til romtemperatur. Blandingen ble konsentrert i vakuum og ekstrahert med etylacetat. Det organiske laget ble ekstrahert med mettet natriumkloridløsning og tørket (Na_2SO_4). Konsentrering i vakuum ga tittelforbindelsen som en olje (1,55 g, 100 %).

25 **Del H.** Fremstilling av (5-brom-1-metyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)metanaminhydroklorid.

I en flaske utstyrt med en vigreux kolonne og et kort destillasjonshode ble en løsning av produktet fra **del G** (1,21 g, 4,76 mmol) i vannfri tetrahydrofuran (8 ml) oppvarmet til et forsiktig tilbakeløp og deretter dråpevis behandlet med 30 boran-dimetylsulfidkompleks (904 μl , 723 mg, 9,52 mmol). Den resulterende blandingen ble deretter omrørt ved tilbakeløp i 2 t. Løsningen ble avkjølt til rt og forsiktig behandlet med metanol helt til boblingen opphørte, etterfulgt av forsiktig behandling med 4N hydrogenklorid i 1,4-dioksanløsning (4 ml). Blandingen ble deretter konsentrert i vakuum. Det fargeløse faststoffet som ble 35 oppnådd ble triturerert med eter og samlet ved filtrering. Etter tørking i en

vakuumovn ved 50°C i 2 t ble tittelforbindelsen oppnådd som et fargeløst faststoff (893 mg, 68 %).

Del I. Fremstilling av tert-butyl-(5-brom-1-metyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)metylkarbamat.

5 En suspensjon av produktet fra **del H** (893 mg, 3,23 mmol) i tetrahydrofuran (16 ml) ble behandlet med di-tert-butyldikarbonat (846 mg, 3,87 mmol) og mettet natriumbikarbonatløsning (7,2 ml, ca. 6,46 mmol) etterfulgt av omrøring ved romtemperatur i 18 t. Blandingen ble fortynnet med etylacetat og ekstrahert med vann og mettet natriumkloridløsning. Løsningen ble tørket
10 (Na₂SO₄) og konsentrert i vakuum. Resten ble renset ved flashkromatografi, eluering med 5-40 % etylacetat i heksaner. Disse prosedyrene ga tittelforbindelsen som et fargeløst faststoff (1,03 g, 94 %).

Del J. Fremstilling av tert-butyl-(1-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)metylkarbamat.

15 Produktet fra **del I** (1,03 g, 3,03 mmol) ble utsatt for betingelsene beskrevet i **eksempel 58, del D** for å tilveiebringe tittelforbindelsen som et fargeløst faststoff (977 mg, 83 %).

Del K. Fremstilling av tert-butyl-(5-(3-tertøbutyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksyfenyl)-1-metyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)metylkarbamat.
20

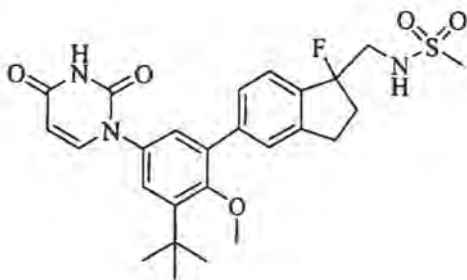
Produktet fra **del J** (965 mg, 2,49 mmol) ble utsatt for betingelsene beskrevet for **eksempel 59, del D** for å tilveiebringe tittelforbindelsen som et fargeløst faststoff (618 mg, 47 %).

Del L. Fremstilling av N-((5-(3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksyfenyl)-1-metyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)metyl)metansulfonamid.
25

Produktet fra **del K** (446 mg, 0,84 mmol) ble oppløst i 4N hydrogenklorid i dioksanløsning (12 ml), etterfulgt av omrøring ved romtemperatur i 18 t. Suspensjonen av fargeløst faststoff som ble oppnådd ble deretter konsentrert i
30 vakuum. Dette materialet ble suspendert i diklormetan (5 ml) og avkjølt til 0°C, etterfulgt av sekvensiell behandling med trietylamin (280 µl, 203 mg, 2,01 mmol) og metansulfonylklorid (81 µl, 120 mg, 1,05 mmol). Blandingen ble deretter omrørt ved 0°C i 1 t, og deretter varmet til romtemperatur og fortynnet med diklormetan. Blandingen ble ekstrahert med 1M sitronsyreløsning og
35 deretter tørket (Na₂SO₄) og konsentrert i vakuum. Resten ble løst opp i 3:1

tetrahydrofuran-vann (8 ml) og behandlet med kaliumkarbonat (231 mg, 1,68 mmol) etterfulgt av omrøring ved romtemperatur i 1 t. Blandingen ble konsentrert i vakuum, og resten ble fortynnet med vann og deretter surgjort til ca. pH 2 ved tilsetning av 1M sitronsyre. Produktet ble ekstrahert med etylacetat, og det organiske laget ble ekstrahert med mettet natriumkloridløsning. Tørking (Na_2SO_4) og konsentrering i vakuum ga et fargeløst faststoff som ble rensed ved kolonnekromatografi på silikagel ved eluering med 30-100 % etylacetat i heksaner. Prosedyrene ga tittelforbindelsen som et fargeløst faststoff (184 mg, 43 %). ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11,39 (s, 1H) 7,77 (d, $J=7,72$ Hz, 1H) 7,14-7,48 (m, 5H) 7,06 (t, $J=6,62$ Hz, 1H) 5,63 (d, $J=7,72$ Hz, 1H) 3,18-3,33 (m, 3H) 2,96-3,15 (m, 2H) 2,85-3,00 (m, 2H) 2,70-2,87 (m, 3H) 2,10-2,34 (m, 1H) 1,63-1,90 (m, 1H) 1,40 (s, 9H) 1,20-1,34 (m, 3H).

Eksempel 61. Fremstilling av N-((5-(3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksyfenyl)-1-fluor-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)metyl)metansulfonamid (forbindelse IB-L0-2.12).



Del A. Fremstilling av 5-(brom-2,3-dihydro-1H-inden-1-yliden)-2,2,3,3,7,7,8,8-oktametyl-4,6-dioksa-3,7-disilanonan.

Til en løsning av produktet fra **eksempel 50, del C** (1,2 g, 4,98 mmol) i vannfri THF (5 ml) ble det tilsatt TBSCI (1,726 g, 11,45 mmol), og den resulterende gule løsningen ble avkjølt til 0°C i et isbad. En 1,0M løsning av LiHMDS i THF (11,95 ml, 11,95 mmol) ble dråpevis tilsatt over 5 min., og den resulterende mørkerøde løsningen ble omrørt ved 0°C i 90 min. og deretter ved romtemperatur i 6 t. Løsningsmidlet ble fjernet i vakuum, og den oljeholdige halvfasten ble behandlet med pentan (2 x 35 ml) for å presipitere LiCl. Oppslemmingen ble filtrert, og løsningsmidlet ble fjernet i vakuum for å tilveiebringe tittelforbindelsen som en brun olje (2,3 g).

Del B. Fremstilling av 5-brom-1-fluor-2,3-dihydro-1H-inden-1-karboksytsyre.

Til en blanding av 1-klormetyl-4-fluor-1,1-diazoniabisyklo[2.2.2]oktan-bis(tetrafluorborat) (Selectfluor, 2,26 g, 6,37 mmol i CH₃CN (20 ml) ble tilsatt produktet fra **del A** (2,3 g, 4,90 mmol) i CH₃CN (6 ml). Den resulterende gul-orange løsningen ble omrørt ved romtemperatur over natt. Reaksjonsblandingen ble deretter helt i 50 ml 1N HCl (vandig) ekstrahert med EtOAc (2,35 ml). De kombinerte organiske ekstraktene ble vasket med 0,5N NaOH (3 x 30 ml). De kombinerte vandige ekstraktene ble vasket med EtOAc (2 x 25 ml), og deretter ble blandingen justert til pH 1 med 5N HCl (10 ml). Den resulterende slørete brune løsningen ble ekstrahert med EtOAc (2 x 50 ml), de kombinerte organiske lagene ble vasket med 10 % NaCl og deretter behandlet med avfarget karbon og omrørt i 1 t. Blandingen ble deretter tørket over vannfri Na₂SO₄(s), filtrert gjennom celitt og løsningsmidlet ble fjernet i vakuum for å tilveiebringe tittelforbindelsen som ga en gul olje (0,84 g).

Del C. Fremstilling av 5-brom-1-fluor-2,3-dihydro-1H-inden-1-karbonylchlorid.

Til en løsning av produktet fra **del B** (0,95 g, 3,67 mmol) i CH₂Cl₂ ble det tilsatt oksalyklorid (0,96 ml, 11,00 mmol), etterfulgt av DMF (0,28 ml). den resulterende boblende løsningen ble omrørt ved romtemperatur i 2 t, filtrert gjennom celitt, og løsningsmidlet ble fjernet i vakuum for å tilveiebringe tittelforbindelsen som en brun olje (0,99 g).

Del D. Fremstilling av 5-brom-1-fluor-2,3-dihydro-1H-inden-1-karboksamid.

Til en løsning av produktet fra **del C** (0,99 g, 3,57 mmol) i aceton (20 ml), og ved 0°C ble det tilsatt vandig NH₄OH (28 %, 0,28 ml, 3,57 mmol), og den resulterende mørkebrune blandingen ble omrørt ved 0°C i 1 t. Reaksjonsblandingen ble deretter konsentrert i vakuum, og resten ble fordelt mellom vann og EtOAc (2 x 50 ml). De kombinerte organiske ekstraktene ble vasket med 1N H₃PO₄, 10 % NaHCO₃ (aq), 10 % NaCl, og tørket over vannfri Na₂SO₄(s), filtrert og konsentrert i vakuum. Det brune faststoffet ble rensed ved kolonnekromatografi på silikagel ved anvendelse av en løsningsmiddelgradient bestående av CH₂Cl₂/MeOH (99/1 til 96/4). Tittelforbindelsen ble oppnådd som et brunt faststoff (0,205 g, 22 %).

Del E. Fremstilling av tert-butyl-(5-brom-1-fluor-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)metylkarbamat.

Til en løsning av produktet fra **del D** (0,234 g, 0,907 mmol) i vannfri THF (5 ml) ved 80°C ble det tilsatt boran-DMS-kompleks (0,172 ml, 1,813 mmol) dråpevis. Reaksjonsflasken ble utstyrt med en kort-vei kondensator, og blandingen ble omrørt ved tilbakeløp i 2 t, og samling av THF og DMS. Blandingen ble deretter

avkjølt til romtemperatur og MeOH (5 ml) ble tilsatt, etterfulgt av 4N HCl i 1,4 dioksan (5 ml). Løsningsmidlet ble fjernet i vakuum for å tilveiebringe et fargeløst faststoff (0,25 g, 98 %). Faststoffet ble oppløst i THF (5 ml), og til løsningen ble det tilsatt trietylamin (0,137 ml, 0,980 mmol), etterfulgt av 3i-tert-butyl-dikarbonat (0,214 g, 0,980 mmol). Den slørete blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 30 min., og 10 % aq. NaHCO₃ (1 ml) ble tilsatt. den resulterende blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 18 t og deretter konsentrert i vakuum til en oljeholdig rest. Resten ble løst opp i EtOAc (50 ml), vasket med vann, 1N H₃PO₄, 10 % NaCl, og tørket over vannfri Na₂SO₄(s). Tørkemidlet ble deretter filtrert ut, og løsningsmidlet ble fjernet i vakuum for å tilveiebringe tittelforbindelsen som en olje (0,27 g, 88 %).

Del F. Fremstilling av tert-butyl-(1-fluor-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)metylkarbammat.

Produktet fra **del E** (0,27 g, 0,784 mmol) ble utsatt for betingelsene beskrevet for **eksempel 42, del B** for å tilveiebringe tittelforbindelsen som et brunt faststoff (0,159 g, 52 %).

Del G. Fremstilling av tert-butyl(5-(3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksyfenyl)-1-fluor-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)metylkarbammat.

Til en løsning av produktet fra **del F** (0,159 g, 0,405 mmol), produktet fra **eksempel C** (0,162 g, 0,405 mmol), 1,3,5,7-tetrametyl-2,4,8-trioksa-6-fosfa-6-fenyladamantan (PA-Ph, CAS 97739-46-3) (3,55 g, 0,012 mmol) i THF (3 ml) ble det tilsatt K₃PO₄ (0,181 g, 0,851 mmol) og vann (1 ml), etterfulgt av tris(dibenzylidenacetone)dipalladium(0)katalysator (3,71 mg, 0,00405 mmol). Den resulterende blandingen ble avgasset ved bobling med N₂ i 20 min., og deretter omrørt ved romtemperatur i 12 t. Reaksjonsblanding ble fortynnet med EtOAc (50 ml), vasket med 1N H₃PO₄, 10 % NaHCO₃, 10 % NaCl, og tørket over vannfri Na₂SO₄(s). Blanding ble deretter filtrert, og løsningsmidlet ble fjernet i vakuum for å tilveiebringe en brun olje som ble rensert ved kolonnekromatografi på silikagel, eluerende med 98/2 CH₂Cl₂/MeOH. Tittelforbindelsen ble isolert som et fargeløst faststoff (0,118 g, 54 %).

Del H. Fremstilling av N-((5-(3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-2-metoksyfenyl)-1-fluor-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)metyl)metansulfonamid.

Produktet fra **del G** (0,118 g, 0,219 mmol) ble løst opp i 4N HCl i 1,4-dioksan (2 ml) og omrørt ved romtemperatur i 1 t. Løsningsmidlet ble deretter fjernet i

vakuum og resten ble suspendert i CH_2Cl_2 og avdampet (2 x 4 ml) for å tilveiebringe et fargeløst faststoff (0,10 g, 96 %). Dette faststoffet ble løst opp i CH_2Cl_2 (1 ml) og den resulterende oppslemmingen ble omrørt i et isbad.

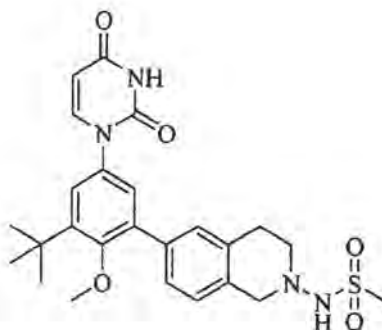
Trietylamin (0,059 ml, 0,422 mmol) ble tilsatt til oppslemmingen, og dette

5 resulterte i en klar løsning, og til dette ble det tilsatt metansulfonylchlorid (0,02 ml, 0,253 mmol). Den resulterende blandingen ble omrørt i et isbad i 1 t.

Reaksjonsblanding ble fortynnet med CH_2Cl_2 50 ml, vasket med 1N H_3PO_4 , 10 % NaHCO_3 , 10 % NaCl , og tørket over vannfri $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{s})$. Tørkemidlet ble deretter filtrert av, og løsningsmidlet ble fjernet i vakuum, og dette ga et

10 råprodukt som ble rensed ved kolonnekromatografi på silikagel ved eluering med en gradient av 1:1 til 3:7 heksan:EtOAc. Tittelforbindelsen ble oppnådd som et fargeløst faststoff (64 mg, 62 %). ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11,39 (s, 1H) 7,77 (d, $J=7,72$ Hz, 1H) 7,30-7,48 (m, 3H) 7,12-7,32 (m, 3H) 5,63 (d, $J=7,72$ Hz, 1H) 3,27 (s, 3H) 2,94-3,08 (m, 4H) 2,91 (s, 3H) 2,17-2,38 (m, 1H) 1,76-1,97 (m, 1H) 1,40 (s, 9H).

Eksempel 62. Fremstilling av N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-2-metoksyfenyl)-3,4-dihydroisokinolin-2(1H)-yl)metansulfonamid (forbindelse IB-L0-2.43).



20 **Del A.** Fremstilling av N-(3-bromfenetyl)-2,2,2-trifluoracetamid.

Til en løsning av 2-(3-bromfenyl)etanamin (10 g, 50,0 mmol) i diklormetan (200 ml) ved 0°C ble det tilsatt 2,6-lutidin (6,40 ml, 55,0 mmol) og deretter trifluoreddiksyreanhydrid (7,77 ml, 55,0 mmol) dråpevis, og reaksjonen ble omrørt ved romtemperatur over natt. Vann ble tilsatt ved 0°C , og reaksjonen

25 ble vasket med 1M HCl , H_2O og mettet NaHCO_3 . Det organiske ble tørket over MgSO_4 , filtrert og konsentrert for å tilveiebringe tittelforbindelsen som et brunt faststoff (14,7 g, 99 %).

Del B. Fremstilling av 1-(6-brom-3,4-dihydroisokinolin-2(1H)-yl)-2,2,2-trifluor-
etanon.

Til produktet fra **del A** (14,70 g, 49,6 mmol) og paraformaldehyd (2,39 g, 80 mmol) ble det tilsatt en blanding av eddiksyre (81 ml) og svovelsyre (53,7 ml) ved romtemperatur. Suspensjonen ble omrørt i 60 t, hvorpå den ble en løsning. Reaksjonen ble helt i kaldt vann. Reaksjonen ble deretter fortynnet med etylacetat og vasket med vann, mettet NaHCO_3 og saltvann. Det organiske laget ble tørket over MgSO_4 , filtrert og konsentrert for å tilveiebringe tittelforbindelsen, kontaminert med 8-bromisomer som en fargeløs olje (10,5 g, 67 %).

Del C. Fremstilling av 6-brom-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin.

Til en løsning av produktet fra **del B** (9,5 g, 30,8 mmol) i metanol (231 ml) og vann (77 ml) ved romtemperatur ble det tilsatt kaliumkarbonat (8,52 g, 61,7 mmol), og reaksjonen ble omrørt ved romtemperatur i 30 min. Reaksjonen ble fortynnet med vann og 25 % isopropanol i kloroform, og pH ble justert til 9 med 1N HCl. Blandingen ble deretter ekstrahert to ganger med 25 % isopropanol i kloroform. De kombinerte organiske lagene ble tørket over MgSO_4 , filtrert og konsentrert for å tilveiebringe tittelforbindelsen, kontaminert med 8-bromisomer (6,55 g, kvantitativt).

Del D. Fremstilling av 6-brom-2-nitroso-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin.

Til en løsning av produktet fra **del C** (6,55 g, 30,9 mmol) i eddiksyre (61,8 ml) og 3N aq. hydroklorinsyre (10,29 ml, 30,9 mmol) ved 0°C ble det tilsatt 1,9M natriumnitritt (20,64 ml, 39,2 mmol) dråpevis, og reaksjonen ble omrørt ved romtemperatur over natt. Løsningsmidlet ble deretter avdampet, og reaksjonen ble fortynnet med 25 % isopropanol i kloroform og metet NaHCO_3 . Det vandige laget ble ekstrahert to ganger med 25 % isopropanol i kloroform. De kombinerte organiske lagene ble deretter tørket over MgSO_4 , filtrert og konsentrert for å tilveiebringe tittelforbindelsen, kontaminert med 8-bromisomer (6,87 g, 94 %).

Del E. Fremstilling av 6-brom-3,4-dihydroisokinolin-2(1H)-amin.

Til en løsning av produktet fra **del D** (0,5 g, 2,074 mmol) i metanol (4,15 ml) ble det tilsatt sink (0,542 g, 8,30 mmol) og reaksjonen ble avkjølt til 0°C, etterfulgt av dråpevis tilsetning av AcOH (4,15 ml). Reaksjonen ble deretter varmet til rt, og reaksjonen ble omrørt i 2,5 t. Reaksjonen ble deretter filtrert, og faststoffet ble vasket med metanol. Filtratet ble avdampet, og resten ble fortynnet med vann og 25 % isopropanol i kloroform og mettet NaHCO_3 ble tilsatt. Et hvitt faststoff ble fjernet ved filtrering, og det vandige laget ble ekstrahert to ganger med 25 % isopropanol i kloroform. De kombinerte organiske

lagene ble tørket over MgSO_4 , filtrert og konsentrert for å tilveiebringe tittelforbindelsen kontaminert med 8-bromisomer (0,472 g, kvantitativt).

Del F. Fremstilling av tert-butyl-6-brom-3,4-dihydroisokinolin-2(1H)-ylkarbamat.

- 5 En løsning av produktet fra **del E** (0,472 g, 2,078 mmol) i THF (20,78 ml) ble avkjølt til 0°C etterfulgt av tilsetning av di-tert-butyl-dikarbonat (0,531 ml, 2,286 mmol) og reaksjonen ble omrørt ved romtemperatur over natt. Løsningsmidlet ble deretter fjernet i vakuum, og råproduktet ble rensed ved kolonnekromatografi på silikagel (isolert lavere R_f -produkt) ved anvendelse av
10 en gradient begynnende med diklormetan og som slutter med 10 % etylacetat i diklormetan for å tilveiebringe tittelforbindelsen (49 mg, 73 %).

Del G. Fremstilling av tert-butyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)-3,4-dihydroisokinolin-2(1H)-ylkarbamat.

- En løsning av produktet fra **del F** (100 mg, 0,306 mmol), bis(pinakolato)diboron
15 (85 mg, 0,336 mmol) og kaliumacetat (57,3 μl , 0,917 mmol) i 1,4-dioksan (3,0 ml) ble avgasset ved bobling med N_2 -gass i 15 min. 1,1'-bis(difenylfosfino)ferrocen-palladium(II)dikloriddiklormetankompleks (11,18 mg, 0,015 mmol) ble deretter tilsatt, og den resulterende blandingen ble omrørt ved 95°C i 16 t. Den avkjølte løsningen ble fortynnet med 25 % isopropanol i
20 kloroform og vasket med vann. Det organiske laget ble tørket over MgSO_4 , filtrert og konsentrert i vakuum. Produktet ble deretter rensed ved kolonnekromatografi på silikagel eluerende med en gradient begynnende med diklormetan og som slutter med 25 % etylacetat i diklormetan for å tilveiebringe tittelforbindelsen (70 mg, 61 %).

- 25 **Del H.** Fremstilling av tert-butyl-6-(3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksyfenyl)-3,4-dihydroisokinolin-2(1H)-ylkarbamat.

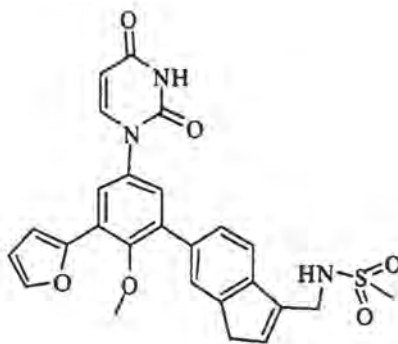
- En blanding av produktet fra **eksempel C** (74,8 mg, 0,187 mmol), produktet fra **del G** (70 mg, 0,187 mmol) i EtOH (1,0 ml), toluen (1,0 ml) 1M aq. Na_2CO_3
30 (281 μl , 0,281 mmol) ble avgasset ved bobling med N_2 -gass i 10 min. 1,1'-bis(difenyl)fosfin)ferrocen-palladium(II)dikloriddiklormetankompleks (6,84 mg, 9,35 μmol) ble tilsatt og avgasset med N_2 , og ble fortsatt i 5 min. Reaksjonsblandingen ble forseglet og oppvarmet ved 78°C i 16 t. Reaksjonen ble avkjølt og fortynnet med 25 % isopropanol i kloroform, og vasket med vann.
35 Det organiske ble tørket over MgSO_4 , filtrert og konsentrert. Råproduktet ble rensed ved kolonnekromatografi på silikagel, eluering med en gradient

begynnende med diklormetan og som slutter med etylacetat for å tilveiebringe tittelforbindelsen (53 mg, 54 %).

Del I. Fremstilling av N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksyfenyl)-3,4-dihydroisokinolin-2(1H)-yl)metansulfonamid.

- 5 Til en løsning av produktet fra **del H** (25 mg, 0,048 mmol) i diklormetan (0,5 ml) ved romtemperatur ble det tilsatt TFA (0,5 ml) og reaksjonen ble omrørt i 30 min., og deretter konsentrert i vakuum. Resten ble fortynnet med 25 % isopropanol i kloroform og vasket med mettet NaHCO₃. Det organiske laget ble tørket over MgSO₄, filtrert og konsentrert for å tilveiebringe et faststoff (17,8
- 10 mg, 88 %). Til en løsning av det faste i pyridin (0,5 ml) ved 0°C ble det tilsatt metansulfonylchlorid (12,6 µl, 0,162 mmol) og reaksjonen ble omrørt ved romtemperatur i 90 min. Metanol ble tilsatt, og reaksjonen ble omrørt i 10 min. Resten ble fortynnet med 25 % isopropanol i kloroform, og vasket med mettet NaHCO₃. Det organiske laget ble tørket over MgSO₄, filtrert og konsentrert, og
- 15 produktet ble deretter renset ved kolonnekromatografi på silikagel ved eluering med en gradient begynnende med diklormetan og som slutter med etylacetat for å tilveiebringe tittelforbindelsen (11 mg, 52 %). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 11,39 (s, 1H) 8,53 (s, 1H) 7,76 (d, J=7,72 Hz, 1H) 7,11-7,42 (m, 5H) 5,63 (d, J=7,72 Hz, 1H) 4,04 (s, 2H) 3,28 (s, 3H) 3,10 (d, J=5,52 Hz, 2H) 2,98
- 20 (s, 3H) 2,90-3,05 (m, 2H) 1,40 (s, 9H).

Eksempel 63. Fremstilling av N-((6-(5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-3-(furan-2-yl)-2-metoksyfenyl)-1H-inden-3-yl)metyl)metansulfonamid (forbindelse IB-L0-2.65).



- 25 **Del A.** Fremstilling av N-((6-(3-brom-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksyfenyl)-1H-inden-3-yl)metyl)metansulfonamid.

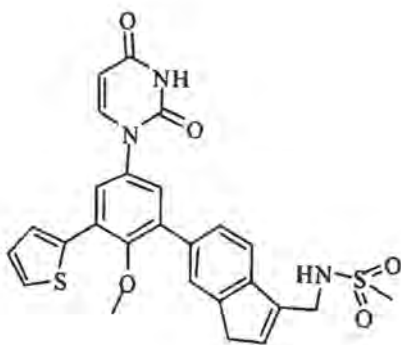
Produktet fra **eksempel 18, del C** (0,242 mg, 0,573 mmol) og produktet fra **eksempel 49, del E** (0,200 mg, 0,57 mmol) ble utsatt for betingelsene

beskrevet i **eksempel 49, del F** for å tilveiebringe tittelforbindelsen som et off-white faststoff (0,104 mg, 35 %).

Del B. Fremstilling av N-((6-(5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-3-(furan-2-yl)-2-metoksyfenyl)-1H-inden-3-yl)metyl)metansulfonamid.

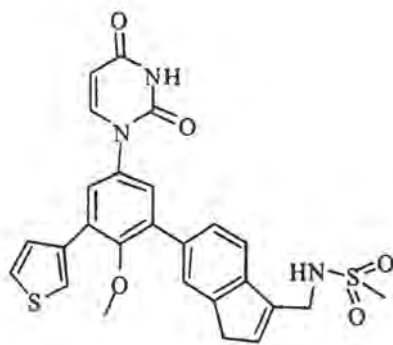
- 5 En løsning av produktet fra **del A** (25,2 mg, 0,049 mmol) i 3:1 v/v THF-vann (1,3 ml) ble kombinert i et mikrobølgerør ved romtemperatur med furan-2-ylboronsyre (6,91 mg, 0,062 mmol) og kaliumfosfat (16,84 mg, 0,097 mmol). Til dette ble det tilsatt 1,1'-bis(di-tert-butyl-fosfino)ferrocenpalladiumdiklorid (1,65 mg, 2,53 μ mol). Røret ble forseglet og den resulterende blandingen ble
- 10 spylt med nitrogen i 4 min., og deretter oppvarmet i 16,5 t i et oljebad ved 50°C. Reaksjonsblandingen ble fordelt mellom fortynnet HCl og etylacetat, og den organiske fasen ble tørket (MgSO₄) og konsentrert i vakuum. Resten ble rensset ved kromatografi på silikagel (etylacetat-heksaner) for å tilveiebringe tittelforbindelsen som et off-white faststoff (11,4 mg, 46 %). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 11,45 (s, 1H) 7,80-7,89 (m, 2H) 7,73-7,79 (m, 2H) 7,56-7,63 (m, 2H) 7,50 (t, J=6,07 Hz, 1H) 7,38 (d, J=2,94 Hz, 1H) 7,09 (d, J=3,31 Hz, 1H) 6,68 (dd, J=3,68, 1,84 Hz, 1H) 6,58 (s, 1H) 5,68 (d, J=7,72 Hz, 1H) 4,19 (d, J=5,15 Hz, 2H) 3,48 (s, 2H) 3,34 (s, 3H) 2,96 (s, 3H).
- 15

- Eksempel 64.** Fremstilling av N-((6-(5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksy-3-(tiofen)-2-yl)fenyl)-1H-inden-3-yl)metyl)metansulfonamid (forbindelse IB-L0-2.63).
- 20



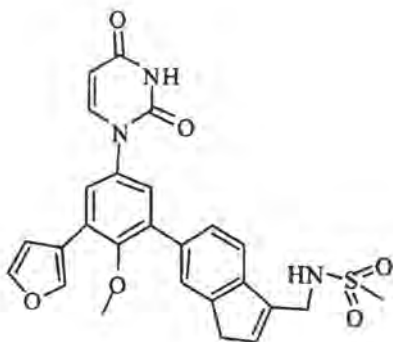
- Produktet fra **eksempel 63, del A** (26,5 mg, 0,051 mmol) ble omsatt med tiofen-2-yl-boronsyre (8,3 mg, 0,065 mmol) som beskrevet i **eksempel 63, del B** for å tilveiebringe tittelforbindelsen som et off-white faststoff (8,6 mg, 32 %).
- 25 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 11,47 (s, 1H) 7,86 (d, J=7,72 Hz, 2H) 7,55-7,78 (m, 5H) 7,50 (t, J=6,25 Hz, 1H) 7,38 (d, J=2,57 Hz, 1H) 7,16-7,21 (m, 1H) 6,58 (s, 1H) 5,69 (d, J=7,72 Hz, 1H) 4,19 (d, J=4,78 Hz, 2H) 3,48 (s, 2H) 3,30 (s, 3H) 2,96 (s, 3H).

Eksempel 65. Fremstilling av N-((6-(5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksy-3-(tiofen)-3-yl)fenyl)-1H-inden-3-yl)metyl)metansulfonamid (forbindelse IB-L0-2.62).



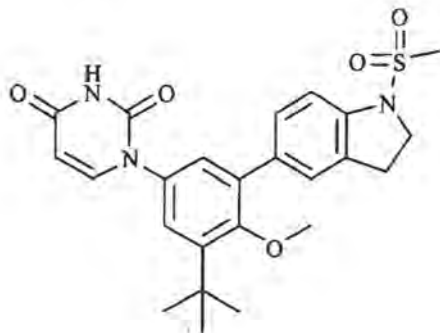
5 Produktet fra **eksempel 63, del A** (25,9 mg, 0,050 mmol) ble omsatt med
tiofen-3-yl-boronsyre (8,1 mg, 0,063 mmol) som beskrevet i **eksempel 63, del**
B for å tilveiebringe tittelforbindelsen som et off-white faststoff (8,6 mg, 33 %).
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 11,45 (d, J=1,84 Hz, 1H) 7,93 (d, J=2,94 Hz,
1H) 7,87 (d, J=7,72 Hz, 1H) 7,53-7,75 (m, 6H) 7,49 (t, J=6,25 Hz, 1H) 7,39 (d,
10 J=2,57 Hz, 1H) 6,57 (s, 1H) 5,68 (dd, J=7,91, 2,02 Hz, 1H) 4,19 (d, J=5,15 Hz,
2H) 3,47 (s, 2H) 3,21 (s, 3H) 2,96 (s, 3H).

Eksempel 66. Fremstilling av N-((6-(5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-3-(furan-3-yl)-2-metoksyfenyl)-1H-inden-3-yl)metyl)metansulfonamid (forbindelse IB-L0-2.67).



15 Produktet fra **eksempel 63, del A** (25,9 mg, 0,050 mmol) ble omsatt med
furan-3-yl-boronsyre (7,2 mg, 0,064 mmol) som beskrevet i **eksempel 63, del**
B for å tilveiebringe tittelforbindelsen som et off-white faststoff (10,6 mg, 45
%). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 11,46 (s, 1H) 7,84 (d, J=8,09 Hz, 1H) 7,80
20 (t, J=1,84 Hz, 1H) 7,68-7,75 (m, 2H) 7,54-7,64 (m, 2H) 7,50 (t, J=6,07 Hz,
1H) 7,35 (d, J=2,57 Hz, 1H) 7,08 (d, J=1,47 Hz, 1H) 6,57 (s, 1H) 5,68 (d,
J=8,09 Hz, 1H) 3,47 (s, 2H) 3,30 (s, 3H) 2,96 (s, 3H).

Eksempel 67. Fremstilling av 1-(3-tert-butyl-4-metoksy-5-(1-(metylsulfonyl)indolin-5-yl)fenyl)pyrimidin-2,4-(1H,3H)-dion (forbindelse IB-L0-2.32).



5 **Del A.** Fremstilling av 5-brom-1-(metylsulfonyl)indolin.

Til DMF (5,0 ml) ble det tilsatt natriumhydrid (53 mg, 1,3 mmol) og løsningen ble omrørt ved romtemperatur i 30 min. 5-bromindolin (240 mg, 1,2 mmol) ble tilsatt og løsningen ble omrørt ved romtemperatur i 30 min. Metansulfonylchlorid (94 µl, 1,2 mmol) ble tilsatt, og løsningen ble omrørt ved romtemperatur, 10 deretter konsentrert i vakuum. Råproduktet ble rensert ved kolonnekromatografi på silikagel ved eluering med 2 % CH₃OH/CHCl₃ for å tilveiebringe tittelforbindelsen (202 mg, 60 %).

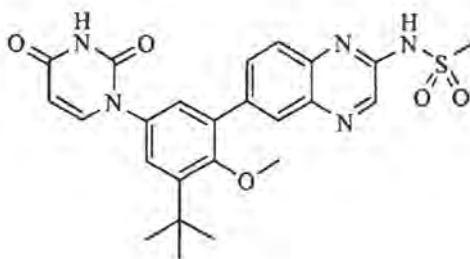
Del B. Fremstilling av 1-(metylsulfonyl)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)indolin.

15 Produktet fra **del A** (192 mg, 0,70 mmol) ble utsatt for betingelsene beskrevet i **eksempel 42, del B** for å tilveiebringe tittelforbindelsen (114 mg, 51 %).

Del C. Fremstilling av 1-(3-tert-butyl-4-metoksy-5-(1-(metylsulfonyl)indolin-5-yl)fenyl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion.

20 Produktet fra **eksempel C** (58 mg, 0,145 mmol) og produktet fra **del B** (56,2 mg, 0,174 mmol) ble utsatt for betingelsene beskrevet i **eksempel 42, del C** for å tilveiebringe tittelforbindelsen som et fargeløst faststoff (12 mg, 18 %). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 11,40 (d, J=1,84 Hz, 1H) 7,76 (d, J=7,72 Hz, 1H) 7,53-7,67 (m, 1H) 7,45 (s, 1H) 7,32-7,41 (m, 2H) 7,23 (dd, J=13,60, 2,57 Hz, 2H) 5,63 (dd, J=8,09, 2,21 Hz, 1H) 3,99 (t, J=8,46 Hz, 2H) 3,29 (s, 3H) 3,18 (t, J=8,46 Hz, 2H) 3,04 (s, 3H).

Eksempel 68. Fremstilling av N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksyfenyl)kinoksalin-2-yl)metansulfonamid (forbindelse IB-L0-2.26).



Del A. Fremstilling av N-(4-brom-2-nitrofenyl)-3-oksobutanamid.

En løsning av diketen (0,32 ml, 4,15 mmol) i toluen (2 ml) ble tilsatt til en 80°C
 løsning av 4-brom-2-nitroanilin (900 mg, 4,15 mmol) i toluen (7 ml) og
 5 løsningen ble oppvarmet ved tilbakeløp i 5 t. Trietylamin (0,58 ml, 4,15 mmol) i
 toluen (2 ml) ble tilsatt og tilbakestrømmingen ble fortsatt i 30 min. Den
 avkjølte løsningen ble konsentrert i vakuum, og råproduktet ble rensed ved
 kolonnekromatografi på silikagel ved eluering med 2:1 heksan/EtOAc for å
 tilveiebringe tittelforbindelsen som et gult faststoff (920 mg, 74 %).

Del B. Fremstilling av 6-bromkinoksalin-2(1H)-on.

Til en løsning av natriumhydroksid (337 mg, 8,4 mmol) i H₂O (2,1 ml) ble det
 tilsatt produktet fra **del A** (423 mg, 1,4 mmol) og omrøringen ble fortsatt ved
 65°C i 1 t. Den avkjølte løsningen ble fortynnet med H₂O (4 ml) og
 natriumborhydrid (31,9 mg, 0,84 mmol) ble tilsatt og omrøringen ble fortsatt
 15 ved romtemperatur i 1,5 t. Is ble tilsatt til løsningen etterfulgt av dråpevis
 tilsetning av 6N HCl helt til det ble surt. De resulterende faststoffene ble
 deretter samlet ved filtrering, vasket med H₂O og tørket i en vakuumovn for å
 tilveiebringe tittelforbindelsen (273 mg, 86 %).

Del C. Fremstilling av 6-brom-2-klorkinoksalin.

20 Til en flaske inneholdende fosforholdig oksyklorid (3,4 ml, 36,5 mmol) ble tilsatt
 produktet fra **del B** (255 mg, 1,1 mmol) og løsningen ble oppvarmet ved 60°C
 over natt. Løsningen ble avkjølt til romtemperatur, helt over is og det
 resulterende faststoffet ble samlet ved filtrering for å tilveiebringe
 tittelforbindelsen (239 mg, 87 %).

Del D. Fremstilling av 6-brom-N-(4-metoksybenzyl)kinoksalin-2-amin.

25 Til en løsning av produktet fra **del C** (2,8 g, 11,5 mmol) i etanol (58 ml) ble det
 tilsatt (4-metoksyfenyl)metanamin (7,5 ml, 57,5 mmol) og løsningen ble omrørt
 ved romtemperatur i 1 t. Løsningsmidlet ble deretter konsentrert i vakuum, og
 råproduktet ble rensed ved kolonnekromatografi på silikagel eluerende med 20
 30 % EtOAc/heksan for å tilveiebringe tittelforbindelsen (1,97 g, 50 %).

Del E. Fremstilling av N-(4-metoksybenzyl)-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)kinoksalin-2-amin.

Produktet fra **del D** (500 mg, 1,45 mmol) ble utsatt for betingelsene beskrevet i **eksempel 42, del B** for å tilveiebringe tittelforbindelsen (378 mg, 66 %).

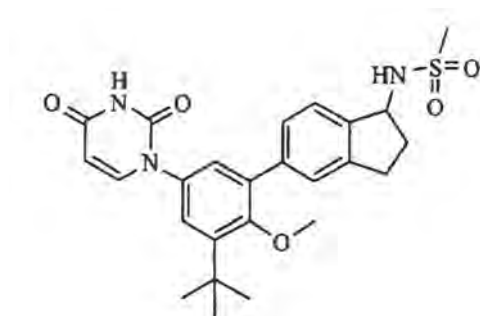
5 **Del F.** Fremstilling av 1-(3-tert-butyl-4-metoksy-5-(2-(4-metoksybenzylamino)kinoksalin-6-yl)fenyl)pyrimidin-2,4 (1H,3H)-dion.

Produktet fra **del E** (133 mg, 0,34 mmol) ble utsatt for betingelsene beskrevet i **eksempel 42, del C** for å tilveiebringe tittelforbindelsen (125 mg, 82 %).

10 **Del G.** Fremstilling av N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksyfenyl)kinoksalin-2-yl)metansulfonamid.

Til en løsning av produktet fra **del F** (87 mg, 0,16 mmol) i CH₂Cl₂ (1,6 ml) og H₂O (0,07 ml) ble det tilsatt DDQ (40,4 mg, 0,18 mmol) og omfattende omrørt ved romtemperatur i 1 t. Løsningen ble filtrert gjennom celitt, og det mørke faststoffet samlet på celitt ble løst opp i 5 ml CH₃OH. Metanolløsningen ble
15 filtrert, løsningsmiddel fjernet i vakuum og det rå mellomproduktet ble løst opp i pyridin (0,6 ml). Metansulfonylchlorid (11 µl, 0,14 mmol) ble tilsatt, og løsningen ble oppvarmet ved 60°C over natt. Den avkjølte løsningen ble konsentrert i vakuum, og råproduktet ble rensert ved kolonnekromatografi på silikagel ved eluering med 2 % CH₃OH/CHCl₃ for å tilveiebringe tittelforbindelsen
20 (7,7 mg, 12 %). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8,42 (s, 1H) 8,29 (s, 1H) 8,13 (s, 1H) 7,88 (d, 1H) 7,54 (s, 1H) 7,19-7,43 (m, 4H) 5,83 (dd, J=7,91, 2,39 Hz, 1H) 3,32 (s, 3H) 3,27 (s, 3H) 1,46 (s, 9H).

Eksempel 69. Fremstilling av N-(5-(3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksyfenyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)metansulfonamid (forbindelse IB-L0-2.44).
25



Del A. Fremstilling av 5-brom-2,3-dihydro-1H-inden-1-ol.

En suspensjon av 5-brom-2,3-dihydro-1H-inden-1-on (2,07 g, 9,81 mmol) i etanol (49 ml) ble behandlet med natriumborhydrid (186 mg, 4,90 mmol) alt på én gang. Etter noen få minutter ble løsningen varmet opp noe, og alle faststoffene ble oppløst. Etter omrøring ved romtemperatur i 1 t ble blandingen konsentrert i vakuum for å fjerne etanol. Den oppnådde gummien ble fordelt mellom etylacetat og vann. Det organiske laget ble deretter ekstrahert med mettet natriumbikarbonatløsning (2x) og mettet natriumkloridløsning. Tørking (Na_2SO_4) og konsentrering i vakuum ga tittelforbindelsen (3,05 g, 98 %) som en fargeløs olje, som krystalliserte ved pumping under høyt vakuum over natt.

10 **Del B.** Fremstilling av 1-azido-5-brom-2,3-dihydro-1H-inden.

En løsning av produktet fra **del A** (1,01 g, 4,73 mmol) i toluen (8,1 ml) ble behandlet med difenylfosforoylazid (1,23 ml, 1,56 g, 5,67 mmol) etterfulgt av avkjøling til 0°C. Løsningen ble dråpevis behandlet med DBU (855 μl , 863 mg, 5,67 mmol) etterfulgt av omrøring ved 0°C i 2 t, deretter oppvarmet til romtemperatur i 48 t. Blandingene ble fortynnet med etylacetat og ekstrahert med vann og 1M sitronsyreløsning, og deretter med mettet natriumkloridløsning. Tørking (Na_2SO_4) og konsentrering i vakuum ga en brun olje, som ble renset ved flashkromatografi, eluerende med 5-50 % etylacetat i heksaner. Disse prosedyrene ga tittelforbindelsen (889 mg, 79 %) som en lys gul olje.

Del C. Fremstilling av 5-brom-2,3-dihydro-1H-inden-1-amin.

Til en -15°C løsning av 1M litiumaluminiumhydrid i THF (0,84 ml, 0,84 mmol) i THF (0,88 ml) ble det dråpevis tilsatt en løsning av produktet fra **del B** (200 mg, 0,84 mmol) og løsningen ble oppvarmet til romtemperatur og omrørt over natt. Løsningen ble deretter avkjølt til -10°C og 4:1 H_2O (0,5 ml) ble dråpevis tilsatt. Løsningen ble deretter omrørt ved romtemperatur i 4 t, filtrert gjennom celitt og filtratet konsentrert i vakuum for å tilveiebringe tittelforbindelsen (151 mg, 85 %).

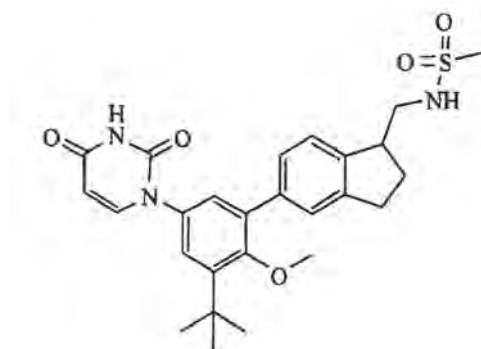
Del D. Fremstilling av N-(5-brom-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)metansulfonamid.

30 Til en løsning av produktet fra **del C** (150 mg, 0,71 mmol) i pyridin (3,5 ml) ble det tilsatt metansulfonylchlorid (61 μl , 0,78 mmol) og løsningen ble omrørt ved romtemperatur over natt. Løsningen ble deretter konsentrert i vakuum, og råproduktet ble renset ved kolonnekromatografi på silikagel eluerende med 20 % EtOAc/heksan for å tilveiebringe tittelforbindelsen (111 mg, 54 %).

35 **Del E.** Fremstilling av N-(5-(3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-2-metoksyfenyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)metansulfonamid.

Produktet fra **del D** (109 mg, 0,38 mmol) ble utsatt for betingelsene beskrevet for **eksempel 42, del B** og **del C** for å tilveiebringe tittelforbindelsen (39 mg, 60 %). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 11,39 (d, J=1,84 Hz, 1H) 7,77 (d, J=7,72 Hz, 1H) 7,58 (d, J=8,82 Hz, 1H) 7,39 -7,48 (m, 3H) 7,27 (d, J=2,57 Hz, 1H) 7,19-7,23 (m, 1H) 5,63 (dd, J=8,09, 2,21 Hz, 1H) 4,86 (q, J=7,97 Hz, 1H) 3,27 (s, 3H) 3,04 (s, 3H) 2,90-3,01 (m, 1H) 2,71-2,90 (m, 1H) 2,52-2,62 (m, 1H) 1,85-1,98 (m, 1H) 1,40 (s, 9H).

Eksempel 70. Fremstilling av N-((5-(3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksyfenyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)metyl)metansulfonamid (forbindelse IB-L0-2.17).



Del A. Fremstilling av (E)-5-brom-1-(metoksymetylen)-2,3-dihydro-1H-inden.

Til en suspensjon av (metoksymetyl)trifenylfosfoniumklorid (39,7 g, 116 mmol) i THF (210 ml) ved -20°C ble dråpevis tilsatt 1M kalium t-butoksid (95 ml, 95 mmol) og løsningen ble omrørt ved -20°C i 20 min. Til denne løsningen ble det dråpevis tilsatt en løsning av 5-brom-2,3-dihydro-1H-inden-1-on (10,0 g, 47,4 mmol) i THF (230 ml) og omrøringen ble fortsatt ved -20°C i 30 min., og deretter oppvarmet til romtemperatur og omrørt i 2 t. Løsningen ble filtrert gjennom celitt, og filtratet ble konsentrert i vakuum for å tilveiebringe råproduktet som ble rensed ved kromatografi på en silikagelpatron eluerende med CH₂Cl₂/heksan for å tilveiebringe tittelforbindelsen (10,56 g, 93 %).

Del B. Fremstilling av 5-brom-2,3-dihydro-1H-inden-1-karbaldehyd.

Til en løsning av produktet fra **del A** (1,44 g, 6,0 mmol) i CH₂Cl₂ (30 ml) ved -78°C ble det dråpevis tilsatt 1M borontribromid i CH₂Cl₂ (13,8 ml, 13,8 mmol) og omrøringen ble fortsatt ved -78°C i 4 t. Løsningen ble helt i en is-mettet, natriumbikarbonatblanding og omfattende omrørt. Lagene ble deretter separert og det vandige laget ble ekstrahert med CH₂Cl₂ (2x), de organiske ekstraktene ble kombinert, tørket (Na₂SO₄) og konsentrert i vakuum for å tilveiebringe

råproduktet som ble rensset ved kolonnekromatografi på silikagel eluerende med 10 % EtOAc/heksan for å tilveiebringe tittelforbindelsen (604 mg, 45 %).

Del C. Fremstilling av 1-(5-brom-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-N-(4-metoksybenzyl)-metanamin.

5 Til en løsning av produktet fra **del B** (300 mg, 1,3 mmol) i CH₃OH (18,5 ml) ble det tilsatt 4-metoksybenzylamin (0,17 ml, 1,3 mmol) og dekarboran (49 mg, 0,4 mmol) og omrøringen ble fortsatt ved romtemperatur i 1 t, løsningsmidlet ble deretter konsentrert i vakuum, og råproduktet ble rensset ved kolonnekromatografi på silikagel eluerende med 3 % CH₃OH/CHCl₃ for å
10 tilveiebringe tittelforbindelsen (264 mg, 57 %).

Del D. Fremstilling av N-((5-brom-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)metyl)-N-(4-metoksybenzyl)metansulfonamid.

Til en løsning av produktet fra **del C** (88 mg, 0,25 mmol) i CH₂Cl₂ (1,0 ml) ble det tilsatt trietylamin (39 µl, 0,28 mmol) og metansulfonylchlorid (22 µl, 0,28
15 mmol) og omrøringen ble fortsatt ved romtemperatur i 1 t, løsningsmidlet ble deretter konsentrert i vakuum og råproduktet ble rensset ved kolonnekromatografi på silikagel eluerende med EtOAc/heksan for å tilveiebringe tittelforbindelsen (55 mg, 51 %).

Del E. Fremstilling av N-(4-metoksybenzyl)-N-((5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)metyl)metansulfonamid.
20

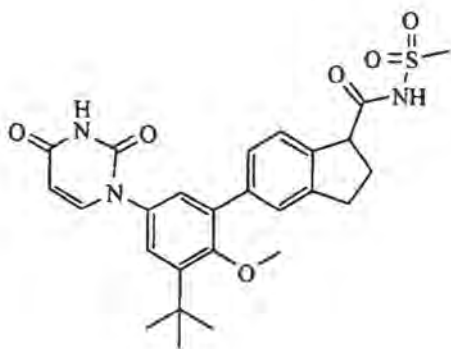
Produktet fra **del D** (1,15 g, 2,71 mmol) ble utsatt for betingelsene beskrevet i **eksempel 42, del B** for å tilveiebringe tittelforbindelsen (840 mg, 66 %).

Del F. Fremstilling av N-((5-(3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksyfenyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)metyl)metansulfonamid.

25 Produktet fra **del E** (840 mg, 2,1 mmol) ble utsatt for betingelsene beskrevet i **eksempel 42, del C** og det isolerte materialet (1,28 g, 2,07 mmol) ble løst opp i CH₂Cl₂ (10 ml) og trifluoreddiksyre (10 ml) ble sakte tilsatt. Etter omrøring ved romtemperatur i 1 t, ble løsningsmidlet konsentrert i vakuum og råproduktet ble suspendert i 10 % NaHCO₃, ekstrahert med CH₂Cl₂ (3x), og de
30 organiske ekstraktene ble kombinert, tørket (Na₂SO₄), og løsningsmidlet ble konsentrert i vakuum for å tilveiebringe råproduktet som ble rensset ved kolonnekromatografi på silikagel eluerende med 2 % CH₂OH/CHCl₃ for å tilveiebringe tittelforbindelsen (0,84 g, 81 %). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 11,39 (d, J=1,84 Hz, 1H) 7,77 (d, J=8,09 Hz, 1H) 7,29-7,59 (m, 3H) 7,25 (d, J=2,94 Hz, 1H) 7,10-7,22 (m, 2H) 5,63 (dd, J=7,72, 1,84 Hz, 1H) 3,93 (s, 3H)
35

3,26 (s, 2H) 3,23-3,40 (m, 1H) 2,89 (s, 3H) 2,71-3,09 (m, 2H) 2,14-2,32 (m, 1H) 1,75-1,95 (m, 1H) 1,40 (s, 9H).

Eksempel 71. Fremstilling av 5-(3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksyfenyl)-N-(metylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-karboksamid (forbindelse IB-L0-2.34).



Del A. Fremstilling av 5-brom-2,3-dihydro-1H-inden-1-karboksylsyre.

Til en løsning av produktet fra **eksempel 70, del B** (300 mg, 1,3 mmol) og 2-metyl-2-penten (8 ml) i tertbutanol (32 ml) ble det tilsatt en løsning av natriumkloritt (1,36 g, 0,12 mmol) i H₂O (12 ml) inneholdende natriumdihydrogenfosfat (1,07 g, 8,9 mmol) og blandingen ble omfattende omrørt i 20 min. ved romtemperatur. Løsningsmidlene ble konsentrert i vakuum og resten ble fortynnet med H₂O, ekstrahert med EtOAc (3x), ekstrakter kombinert, tørket (Na₂SO₄), og konsentrert i vakuum for å tilveiebringe tittelforbindelsen (180 mg, 56 %).

Del B. Fremstilling av 5-brom-N-(metylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-karboksamid.

Til en løsning av produktet fra **del A** (100 mg, 0,42 mmol) i CH₂Cl₂ (1,7 ml) ble det tilsatt karbonyldiimidazol (67,3 mg, 0,42 mmol) og reaksjonen ble deretter omrørt i 2 t ved romtemperatur. Metansulfonamid (39,5 mg, 0,42 mmol) og DBU (62,5 mg, 0,42 mmol) ble tilsatt, og omrøringen ble fortsatt ved romtemperatur i 2 t. Løsningen ble fortynnet med CH₂Cl₂, vasket med 1N HCl, saltvann, tørket (Na₂SO₄), konsentrert i vakuum og råproduktet ble rensed ved kolonnekromatografi på silikagel eluerende med 20 % EtOAc/heksan for å tilveiebringe tittelforbindelsen (121 mg, 92 %).

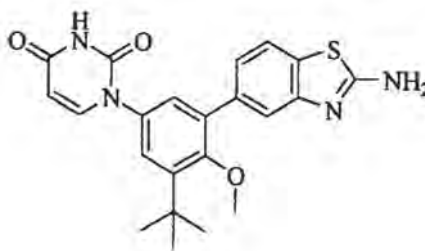
Del C. Fremstilling av N-(metylsulfonyl)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-karboksamid.

Produktet fra **del B** (159 mg, 0,5 mmol) ble utsatt for betingelsene beskrevet i **eksempel 42, del B** for å tilveiebringe tittelforbindelsen (144 mg, 79 %).

Del D. Fremstilling av 5-(3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksyfenyl)-N-(metylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-karboksamid.

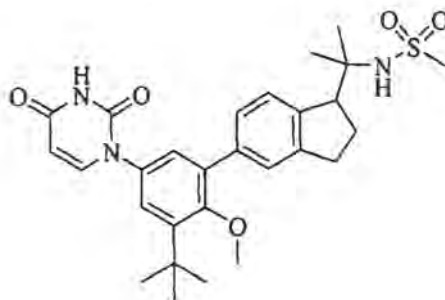
Produktet fra **del C** (134 mg, 0,34 mmol) ble utsatt for betingelsene beskrevet i **eksempel 42, del C** for å tilveiebringe tittelforbindelsen (14 mg, 8 %). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8,11 (m, 1H) 7,08-7,57 (m, 7H) 5,80 (dd, $J=7,91$, 2,39 Hz, 1H) 4,07 (dd, $J=9,01$, 6,07 Hz, 1H) 3,33 (s, 3H) 3,08 (s, 3H) 2,91-3,22 (m, 1H) 2,35-2,74 (m, 1H) 1,44 (s, 9H) 1,17-1,34 (m, 1H) 0,60-1,00 (m, 1H).

Eksempel 72. Fremstilling av 1-(3-(2-aminobenzo[d]tiazol-6-yl)-5-tert-butyl-5-metoksyfenyl)pyrimidin-2,4-(1H,3H)-dion (forbindelse IB-L0-2.39).



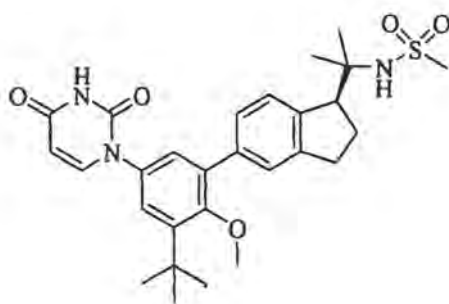
Tittelforbindelsen ble fremstilt ved anvendelse av prosedyrene beskrevet for fremstilling av **eksempel 53**, substituerende 5-brom[d]tiazol-2-amin i 6-brom[d]tiazol-2-amin. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11,40 (d, $J=1,84$ Hz, 1H) 8,40 (s, 2H) 7,84 (d, $J=8,09$ Hz, 1H) 7,78 (d, $J=7,72$ Hz, 1H) 7,54 (d, $J=1,47$ Hz, 1H) 7,27-7,32 (m, 3H) 5,64 (dd, $J=8,09$, 2,21 Hz, 1H) 3,27 (s, 3H) 1,41 (s, 9H).

Eksempel 73. Fremstilling av N-(2-(5-(3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksyfenyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)propan-2-yl)metansulfonamid (forbindelse IB-L0-2.29).



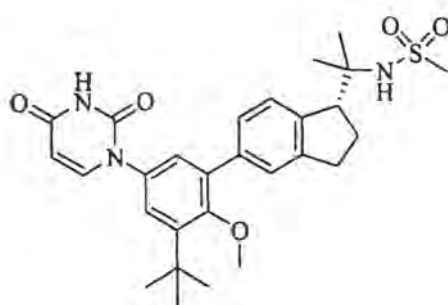
Til en løsning av produktet fra **eksempel 45, del D** (20 mg, 0,038 mmol) i 1:1 benzen:MeOH (0,6 ml) ble det tilsatt platina(V)oksid (1 mg). Den resulterende blandingen ble omrørt under 1 atm H₂ ved romtemperatur i 1 t, og deretter filtrert gjennom celitt og konsentrert i vakuum. Råproduktet ble deretter renset ved kolonnekromatografi på silikagel ved anvendelse av 3 % MeOH i CHCl₃ som elueringsmiddel for å tilveiebringe tittelforbindelsen som et faststoff (14 mg, 70 %). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 11,39 (s, 1H) 7,77 (d, J=7,72 Hz, 1H) 7,58 (d, J=8,09 Hz, 1H) 7,28-7,38 (m, 2H) 7,21-7,26 (m, 2H) 7,07 (s, 1H) 5,63 (d, J=7,72 Hz, 1H) 3,61 (dd, J=8,64, 5,33 Hz, 1H) 3,25 (s, 3H) 3,00 (s, 3H) 2,75-2,98 (m, 2H) 1,97-2,21 (m, 2H) 1,40 (s, 9H) 1,24 (d, J=8,46 Hz, 6 H).

Eksempel 74. Fremstilling av (S)-N-(2-(5-(3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksyfenyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)propan-2-yl)metansulfonamid (forbindelse IB-L0-2.22).



Produktet fra **eksempel 73** (10 mg) ble utsatt for chiral kromatografi (Chiralpak AD-H kolonne; eluerende med 1:3 2-PrOH:heksaner (0,1 % TFA)). Isolering av den tidligere eluerende komponenten ga tittelforbindelsen (4,4 mg). ¹H NMR som var identisk med produktet fra **eksempel 103**.

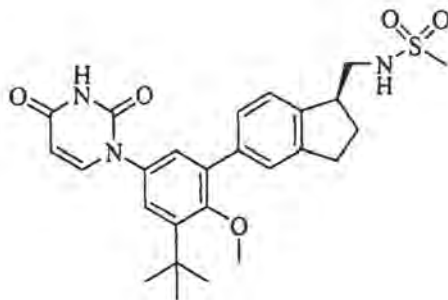
Eksempel 75. Fremstilling av (R)-N-(2-(5-(3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksyfenyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)propan-2-yl)metansulfonamid (forbindelse IB-L0-2.37).



Produktet fra **eksempel 73** (10 mg) ble utsatt for chiral kromatografi (Chiralpak AD-H kolonne; eluerende med 1:3 2-PrOH:heksaner (0,1 % TFA)).

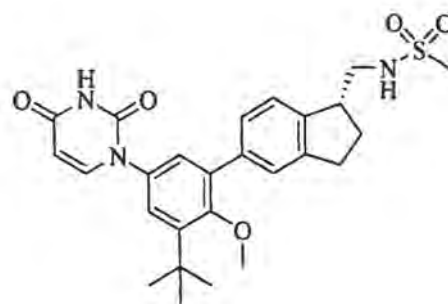
Isolering av den senere eluerende komponenten ga tittelforbindelsen (4,2 mg).
¹H NMR identisk med produktet i **eksempel 73**.

Eksempel 76. Fremstilling av (S)-N-((5-(3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksyfenyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)metyl)metansulfonamid (forbindelse (IB-L0-2.9)).



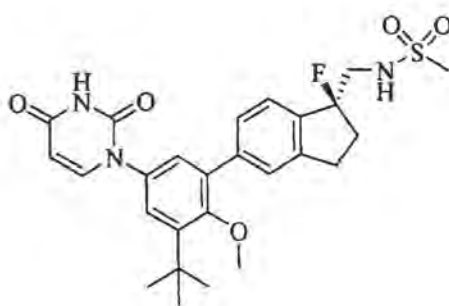
Produktet fra **eksempel 70, del F** (20 mg) ble utsatt for chiral kromatografi (Chiralpak AD-H kolonne; eluerende med 1:4 2-PrOH:heksaner (0,1 % TFA)).
 Isolering av den tidligere eluerende komponenten ga tittelforbindelsen (5,3 mg). ¹H NMR identisk med produktet i **eksempel 70, del F**.

Eksempel 77. Fremstilling av (R)-N-((5-(3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksyfenyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)metyl)metansulfonamid (forbindelse IB-L0-2.15).



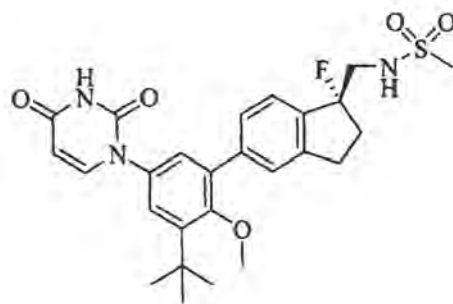
Produktet fra **eksempel 70, del F** (20 mg) ble utsatt for chiral kromatografi (Chiralpak AD-H kolonne; eluerende med 1:4 2-PrOH:heksaner (0,1 % TFA)).
 Isolering av den tidligere eluerende komponenten ga tittelforbindelsen (5,7 mg). ¹H NMR identisk med produktet i **eksempel 70, del F**.

Eksempel 78. Fremstilling av (S)-N-((5-(3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksyfenyl)-1-fluor-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)metyl)metansulfonamid (forbindelse IB-L0-2.20).



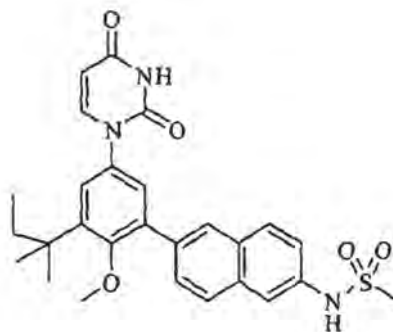
Produktet fra **eksempel 61, del H** ble utsatt for betingelsene beskrevet i **eksempel 74** for å tilveiebringe tittelforbindelsen. ^1H NMR identisk med produktet i **eksempel 61, del H**.

- 5 **Eksempel 79.** Fremstilling av (R)-N-((5-(3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksyfenyl)-1-fluor-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)metyl)metansulfonamid (forbindelse IB-L0-2.10).



- 10 Produktet fra **eksempel 61, del H** ble utsatt for betingelsene beskrevet i **eksempel 104** for å tilveiebringe tittelforbindelsen. ^1H NMR identisk med produktet i **eksempel 61, del H**.

Eksempel 80. Fremstilling av N-(6-(5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksy-3-tert-pentylfenyl)naftalen-2-yl)metansulfonamid (forbindelse IB-L0-2,52).



15

Del A. Fremstilling av 1-3(tert-butyl-5-jod-4-metoksyfenyl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion.

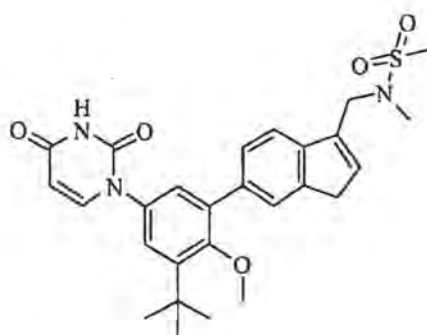
2-tert-amylfenol (5,0 g, 30 mmol) ble omsatt ifølge prosedyren i **eksempel C, del A, del B** og **del C** for å tilveiebringe tittelproduktet som et fargeløst faststoff (6,7 g, 56 % totalt utbytte i tre trinn).

Del B. Fremstilling av N-(6-(5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksy-3-tert-pentylfenyl)naftalen-2-yl)metansulfonamid.

Produktet fra **del A** (100 mg, 0,241 mmol), produktet fra **eksempel 2A, del B** (92 mg, 0,266 mmol), natriumkarbonat (38,4 mg, 0,362 mmol) og 1,1'-bis(difenylfosfino)ferrocen-palladium(II)dikloriddiklormetankompleks (9,9 mg, 0,012 mmol) ble løst opp i en toluen (4 ml) og etanol (4 ml)

løsningsmiddelblanding som ble spylt med nitrogen i 10 min., og deretter ble blandingen oppvarmet til 85°C i 18 t. Til løsningen ble det tilsatt CH₂Cl₂ (20 ml) etterfulgt av 1N vandig HCl (10 ml), og det organiske laget separerte 3-merkaptopropylsilikagel (100 mg) og magneisumsulfat ble tilsatt. Løsningen ble konsentrert og rensset ved kolonnekromatografi på silikagel ved anvendelse av 3 % MeOH i CH₂Cl₂ som elueringsmiddel for å tilveiebringe tittelforbindelsen som et fargeløst faststoff (71 mg, 58 %). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 11,41 (s, 1H), 10,04 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,95 (t, J=8,7 Hz, 2H), 7,79 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,73 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,69 (dd, J=8,81, 6 Hz, 1H), 7,42 (dd, J=8,8, 2,2 Hz, 1H), 7,37 (d, J=2,6 Hz, 1H), 7,25 (d, J=2,6 Hz, 1H), 5,65 (dd, J=8,1, 1,6 Hz, 1H), 3,22 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 1,84 (m, 2H), 1,38 (s, 6H), 0,73 (t, J=7,5 Hz, 3H).

Eksempel 81. Fremstilling av N-((6-(3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksyfenyl)-1H-inden-3-yl)metyl)-N-metylmetsulfonamid (forbindelse IB-L0-2.16).



Del A. Fremstilling av N-metyl-N-((6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)-1H-inden-3-yl)metyl)metansulfonamid.

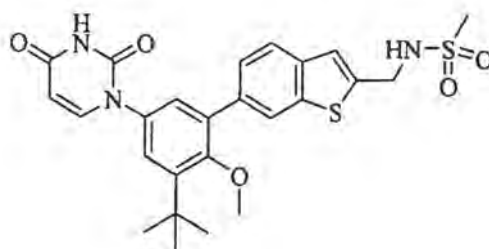
Til en løsning av produktet fra **eksempel 49, del E** (210 mg, 0,60 mmol) i vannfri THF (5 ml) ble det tilsatt en 1,0M løsning av litium bis(trimetylsilyl)amid

i toluen (0,60 ml, 0,60 mmol), og den resulterende blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 5 min. Jodmetan (0,075 ml, 1,20 mmol) ble tilsatt, og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2 t, og ble fordelt mellom etylacetat og vann. Det organiske laget ble deretter vasket med saltvann, tørket med natriumsulfat, filtrert og konsentrert i vakuum. Resten ble deretter renset ved kolonnekromatografi på silikagel eluerende med en gradient av etylacetat/i heksan (10 % til 25 %) for å tilveiebringe tittelforbindelsen som et faststoff (125 mg, 57 %).

Del B. Fremstilling av N-((6-(3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1-(2H)-yl)-2-metoksyfenyl)-1H-inden-3-yl)metyl)-N-metylmetansulfonamid.

En blanding av produktet fra **eksempel C** (60,0 mg, 0,15 mmol), produktet fra **del A** (54,5 mg, 0,15 mmol), kaliumfosfat (66,9 mg, 0,315 mmol), PA-Ph (CAS 97739-46-3, 1,32 mg, 4,5 µmol) og tris(dibenzylidenacetone)dipalladium(0) (1,37 mg, 1,5 µmol) i tetrahydrofuran (3,0 ml) og vann (1,0 ml) ble spylt med N₂ i 30 min. Blandingens ble deretter omrørt ved 50°C i 2 t, og deretter fordelt mellom etylacetat og 1M HCl. Det organiske laget ble vasket med mettet natriumbikarbonat, saltvann, tørket med natriumsulfat og filtrert. Filtratet ble behandlet med 3-merkaptopropylfunksjonalisert silikagel, filtrert gjennom celitt og konsentrert til vakuum. Råproduktet ble renset ved kolonnekromatografi på C-18 reversfase silikagel ved anvendelse av en løsningsmiddelgradient av 10-100 % acetonitril i vann (0,1 % TFA) for å tilveiebringe tittelforbindelsen som et faststoff (19 mg, 24 %). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 11,40 (d, J=1,84 Hz, 1H) 7,78 (d, J=7,72 Hz, 1H) 7,65 (m, 2H) 7,49 (dd, J=7,72, 1,47 Hz, 1H) 7,26 (m, 2,57 Hz, 2H) 6,63 (s, 1H) 5,64 (dd, J=7,72, 2,21 Hz, 1H) 4,26 (s, 2H) 3,51 (s, 2H) 3,26 (s, 3H) 3,01 (s, 3H) 2,72 (s, 3H) 1,41 (s, 9H).

Eksempel 82. Fremstilling av N-((6-(3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksyfenyl)benzo[b]tiofen-2-yl)metyl)metansulfonamid (forbindelse IB-L0-2.40).



Del A. Fremstilling av etyl-6-brombenzo[b]tiofen-2-karboksylat.

Til en løsning av 4-brom-2-fluorbenzaldehyd (1,02 g, 4,83 mmol) i DMSO (4 ml), ble det tilsatt etyl-2-merkptoacetat (0,58 ml, 5,31 mmol), etterfulgt av Et₃N (1,35 ml, 9,65 mmol), og blandingen ble oppvarmet ved 80°C i 3 t. Den resulterende mørke blandingen ble helt i vann (50 ml) og ekstrahert med EtOAc (2 x 50 ml). De kombinerte organiske ekstraktene ble deretter vasket med 10 % NaCl, tørket over vannfri Na₂SO₄, filtrert og konsentrert i vakuum, for å tilveiebringe tittelforbindelsen som et lysegult voksaktig faststoff (1,29 g, 94 %).

Del B. Fremstilling av (6-brombenzo[b]tiofen-2-metanol.

Til en løsning av produktet fra **del A** (0,82 g, 2,88 mmol) i Et₂O (20 ml) ved 0°C ble det tilsatt 1M løsning av litiumaluminiumhydrid i Et₂O (3,165 ml, 3,16 mmol) dråpevis, og den resulterende oppslemmingen ble omrørt mellom 5-10°C i 1 t. Oppslemmingen ble behandlet med 0,3 ml H₂O, 0,3 ml 15 % aq. NaOH, 0,7 ml H₂O, omrørt i 30 min., filtrert og konsentrert i vakuum for å tilveiebringe tittelforbindelsen som et fargeløst faststoff (0,58 g, 83 %).

Del C. Fremstilling av 6-brom-2-(brommetyl)benzo[b]tiofen.

En blanding av produktet fra **del B** (85 mg, 0,35 mmol), N-bromsuksinimid (74 mg, 0,413 mmol) og trifenyfosfin (106 mg, 0,403 mmol) i CH₂Cl₂ (2 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 2 t. Reaksjonsblandingen ble deretter fortynnet med 50 ml CH₂Cl₂, vasket med vann, 10 % NaHCO₃ og 10 % NaCl, tørket over vannfri MgSO₄, filtrert og konsentrert i vakuum. Resten ble rensset ved kolonnekromatografi på silikagel eluerende med 9:1 heksan:EtOAc for å tilveiebringe tittelforbindelsen som et hvitt faststoff (96 mg, 89 %).

Del D. Fremstilling av N-(4-metoksybenzyl)metansulfonamid.

Til en løsning av (4-metoksyfenyl)metanamin (1,317 g, 9,60 mmol) i CH₂Cl (10 ml) ble det tilsatt metansulfonylchlorid (0,34 ml, 4,36 mmol) dråpevis. Blandingen ble deretter omrørt ved romtemperatur i 2 t. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med 50 ml CH₂Cl₂ vasket med 1N H₃PO₄, 10 % NaCl, tørket over vannfri MgSO₄, filtrert og konsentrert i vakuum for å tilveiebringe tittelforbindelsen som et hvitt faststoff (0,84 g, 89 %).

Del E. Fremstilling av N-((6-brombenzo[b]tiofen-2-yl)metyl)-N-(4-metoksybenzyl)-metansulfonamid.

En løsning av produktet fra **del D** (0,223 g, 1,037 mmol) i EtOH (2 ml) og 1,0M NaOH (1,1 ml, 1,1 mmol) ble tilsatt til en oppslemming inneholdende produktet fra **del C** (0,317 g, 1,037 mmol) i EtOH (4 ml). Den resulterende

oppslemmingen ble oppvarmet ved tilbakeløp i 1 t, og deretter konsentrert ved vakuum for å tilveiebringe et deigaktig faststoff. Resten ble fordelt mellom 40 ml vann og 40 ml EtOAc. Det organiske laget ble deretter vasket med 1N H₃PO₄, 10 % NaHCO₃, 10 % NaCl, tørket over vannfri Na₂SO₄, filtrert og konsentrert i vakuum for å tilveiebringe en gul olje. Råproduktet ble deretter rensset ved kolonnekromatografi på silikagel eluerende med CH₂Cl₂ for å tilveiebringe tittelforbindelsen som et fargeløst faststoff (0,15 g, 33 %).

Del F. Fremstilling av N-(4-metoksybenzyl)-N-((6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)benzo[b]tiofen-2-yl)metyl)metansulfonamid.

Produktet fra **del E** (0,15 g, 0,34 mmol) ble utsatt for betingelsene beskrevet for fremstilling i **eksempel 42, del B** for å tilveiebringe tittelforbindelsen som et fargeløst faststoff (0,121 g, 73 %).

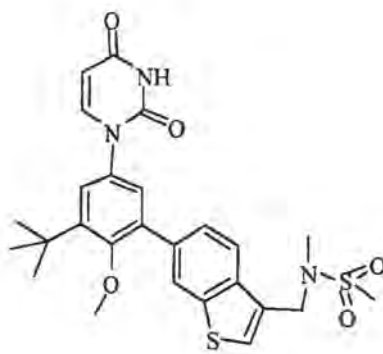
Del G. Fremstilling av N-((6-(3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksyfenyl)benzo[b]tiofen-2-yl)metyl)-N-(4-metoksybenzyl)metansulfonamid.

Produktet fra **del F** (24 mg, 0,049 mmol) ble utsatt for betingelsene beskrevet for fremstilling i **eksempel 42, del C** for å tilveiebringe tittelforbindelsen som et fargeløst faststoff (20 mg, 65 %).

Del H. Fremstilling av N-((6-(3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-2-metoksyfenyl)benzo[b]tiofen-2-yl)metyl)metansulfonamid.

En løsning av produktet fra **del G** (14 mg, 0,022 mmol) i CH₂Cl₂ (0,3 ml) og TFA (0,3 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 4 t og deretter konsentrert i vakuum. Resten ble fordelt mellom 10 ml CH₂Cl₂ og 2 ml 10 % aq. NaHCO₃ og det organiske laget ble deretter konsentrert i vakuum. Råproduktet ble rensset ved kolonnekromatografi på silikagel eluerende med 99:1 CH₂Cl₂:MeOH for å tilveiebringe tittelforbindelsen som et fargeløst faststoff (5 mg, 44 %). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 11,40 (s, 1H) 8,09 (s, 1H) 7,82-7,97 (m, 3H) 7,79 (d, J=7,72 Hz, 1H) 7,47-7,63 (m, 1H) 7,40 (s, 1H) 7,26-7,34 (m, 1H) 5,64 (d, J=7,72 Hz, 1H) 4,48 (d, J=5,88 Hz, 2H) 3,23 (s, 3H) 2,95 (s, 3H) 1,41 (s, 9H).

Eksempel 83. Fremstilling av N-((6-(3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksyfenyl)benzo[b]tiofen-3-yl)metyl)-N-metylmetsulfonamid (forbindelse IB-L0-2.21).



Del A. Fremstilling av N-((6-brombenzo[b]tiofen-3-yl)metyl)-N-metylmetansulfon-amid.

En blanding av produktet fra **eksempel 46, del D** (0,100 g, 0,382 mmol), N-metylmetan-sulfonamid (45,9 mg, 0,421 mmol) og kaliumkarbonat (0,127 g, 0,918 mmol) i N,N-dimetylacetamid (5 ml). Blandingen ble omrørt ved 80°C i 11 t, avkjølt til romtemperatur og fordelt mellom dietyleter og vann (3x), tørket over MgSO₄, filtrert og konsentrert i vakuum for å tilveiebringe tittelforbindelsen som et fargeløst voksaktig faststoff (0,128 g, kvant.).

Del B. Fremstilling av N-metyl-N-((6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)benzo[b]tiofen-3-yl)metyl)metansulfonamid.

Produktet fra **del A** (0,128 g, 0,382 mmol) ble utsatt for betingelsene beskrevet for fremstilling i **eksempel 42, del B** for å tilveiebringe tittelforbindelsen som et fargeløst, krystallinsk faststoff (0,120 g, 82 %).

Del C. Fremstilling av N-((6-(3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksyfenyl)benzo[b]tiofen-3-yl)metyl)-N-metylmetansulfonamid.

Produktet fra **del B** (50,6 mg, 0,133 mmol) ble utsatt for betingelsene beskrevet for fremstilling i **eksempel 49, del F** for å tilveiebringe tittelforbindelsen som et fargeløst faststoff (61,5 mg, 88 %). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 11,41 (s, 1H) 8,17 (d, J=1,47 Hz, 1H) 8,09 (d, J=8,09 Hz, 1H) 7,74-7,85 (m, 2H) 7,63 (dd, J=8,46, 1,47 Hz, 1H) 7,29-7,36 (m, 2H) 5,65 (d, J=7,72 Hz, 1H) 4,52 (s, 2H) 3,24 (s, 3H) 3,03 (s, 3H) 2,70 (s, 3H) 1,42 (s, 9H).

Følgende forbindelser ble fremstilt ved anvendelse av overnevnte diskusjon:

N-(2-(3-tert.butyl-5-(2,4-dioksotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksyfenyl)-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)-N-(metylsulfonyl)metansulfonamid (forbindelse IA-L0-2.10). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1,45 (s, 9H) 2,73 (t, J=662 Hz, 2H) 3,48 (s, 3H) 3,56 (s, 6H) 3,83 (t, J=6,80 Hz, 2H) 4,05 (s, 1H) 7,38 (dd,

$J=8,46$, 1,84 Hz, 1H) 7,46 (d, $J=2,57$ Hz, 1H) 7,71 (d, $J=8,46$ Hz, 1H) 7,76 (d, $J=2,57$ Hz, 1H) 7,82 (d, $J=1,84$ Hz, 1H) 10,41 (s, 1H).

N-((6-(3-tert-butyl-2-klor-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)fenyl)benzo[b]tiofen-3-yl)metyl)metansulfonamid (forbindelse IB-L0-2.35). ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1,52 (s, 9H) 2,95 (s, 3H) 4,44 (d, $J=5,88$ Hz, 2H) 5,68 (d, $J=8,09$ Hz, 1H) 7,40 (d, $J=2,57$ Hz, 1H) 7,46 (dd, $J=8,09$, 1,47 Hz, 1H) 7,56 (d, $J=2,57$ Hz, 1H) 7,62 (t, $J=6,07$ Hz, 1H) 7,72 (s, 1H) 7,83 (d, $J=8,09$ Hz, 1H) 8,01 (m, 2H) 11,46 (s, 1H).

1-(3-tert-butyl-5-(2-klorbenzo[d]tiazol-6-yl)-4-metoksyfenyl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion (forbindelse IB-L0-2.38). ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 1,41 (s, 9H) 3,24 (s, 3H) 5,65 (dd, $J=8,09$, 2,21 Hz, 1H) 7,34 (s, 2H) 7,73 (dd, $J=8,64$, 1,65 Hz, 1H) 7,79 (d, $J=8,09$ Hz, 1H) 8,07 (d, $J=8,46$ Hz, 1H) 8,30 (d, $J=1,84$ Hz, 1H) 11,42 (d, $J=1,84$ Hz, 1H).

N-(2-(3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksyfenyl)kinolin-6-yl)metansulfonamid (forbindelse IB-L0-2.48).

1-(3-tert-butyl-4-metoksy-5-(1-okso-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)fenyl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion (forbindelse IB-L0-2.50).

N,N'-(6,6'-(5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksy-1,3-fenyl)bis(naftalen-6,2-diyl))dimetansulfonamid (forbindelse IB-L0-2.76). ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 3,08 (s, 6H) 3,13 (s, 3H) 5,72 (d, $J=8,18$ Hz, 1H) 7,43 (dd, $J=8,46$, 1,84 Hz, 2H) 7,59 (s, 2H) 7,79 (m, 4H) 7,96 (m, 5H) 8,14 (s, 2H) 10,05 (s, 2H) 11,48 (s, 1H).

HCV polymeraseinhibisjonsanalyse

Enten to ganger seriefortynninger (fraksjonsinhibisjonsanalyse) eller et snevrere område av fortynninger som omfatter IC_{50} av inhibitoren (tett bindingsanalyse) av inhibitorene ble inkubert med 20 mM Tris-Cl pH 7,4, 2 mM MnCl_2 , 1 mM ditiotreitol, 1 nM etylendiamintetraeddiksyre (EDTA), 60 til 125 μM GTP og 20 til 50 nM $\Delta 21$ NS5B (HCV stamme 1B (BK, Genbank aksesjonsnummer M58335, eller H77, Genbank aksesjonsnummer AF011751)) i 15 min. ved romtemperatur. Reaksjonen ble initiert ved tilsetning av 20 μM CTP, 20 μM ATP, 1 μM ^3H -UTP (10 mCi/ μmol), 5 nM templat RNA og 0,1 U/ μl RNase inhibitor (RNasin, Promega), og latt forløpe i 2-4 t ved romtemperatur.

Reaksjonsvolumet var 50 μl . Reaksjonen ble avsluttet ved tilsetning av 1 volum 4 mM spermin i 10 mM Tris-Cl pH 8,0, 1 mM EDTA. Etter inkubasjon i minst 15 min. ved romtemperatur, ble presipitert RNA oppfanget ved filtrering gjennom et GF/B-filter (Millipore) i et 96-brønnformat. Filterplaten ble vasket tre ganger

med 200 µl hver av 2 mM spermin, 10 mM Tris-Cl pH 8,0, 1 mM EDTA, og 2 ganger med etanol. Etter lufttørking ble 30 µl Microscint 20 scintillasjonscocktail (Packard) tilsatt til hver brønn, og oppnådd cpm ble bestemt ved scintillasjonstelling. IC₅₀-verdiene ble beregnet med en to-variabel ikke-lineær regresjonsligning ved anvendelse av en ikke-inhibert kontroll, og en fullstendig inhibert kontrollprøve for å bestemme minimum og maksimum til kurven. Tett-bindingsanalyser ble utført på de forbindelsene som utviser IC₅₀-verdier som er mindre enn 0,005 µM i fraksjonsinhibisjonsanalysen for å mer nøyaktig måle IC₅₀-verdiene. Oppnådd cpm ble plottet vs. inhibitor konsentrasjon og tilpasset ligning 1 ved anvendelse av ulineær regresjon (ref. 1) for å oppnå IC₅₀-verdiene:

$$\text{Oppnådd cpm} = A[\sqrt{\{(IC_{50} + I_t - E_t)^2 + 4 * IC_{50} * E_t\}} - (IC_{50} + I_t - E_t)] \quad (\text{ligning 1})$$

hvor $A = V_{\max}[S]/2(K_m + [S])$; I_t = total inhibitor konsentrasjon og E_t = total aktiv konsentrasjon av enzymet.

Ref. Morrison, J. F. og S. R. Stone, 1985. Approaches to the study and analysis of the inhibition of enzymes by slow- and tight-binding inhibitors. Comments Mol. Cell. Biophys. 2: 347-368.

Sekvensen til anvendt templat RNA var: 5'-GGGCGAAUUG GGCCCUCUAG AUGCAUGCUC GAGCGGCCGC CAGUGUGAUG GAUAUCUGCA GAAUUCGCCC UUGGUGGCUC CAUCUUAGCC CUAGUCACGG CUAGCUGUGA AAGGUCCGUG AGCCGCUUGA CUGCAGAGAG UGCUGAUACU GGCCUCUCUG CAGAUCAAGUC-3'

Når testet i overnevnte metode, inhiberer forbindelsene ifølge denne oppfinnelsen HCV-polymerase 1A og/eller 1B. Teksten i tabellen nedenfor er som følger: A--IC₅₀ ≤ 0,01 µM; B -- 0,1 µM ≥ IC₅₀ > 0,01 µM; C-- 1 µM ≥ IC₅₀ > 0,1 µM; og D -- IC₅₀ > 1 µM; ND – ikke bestemt.

Tabell IC₅₀

forbindelse	1a	1b	forbindelse	1a	1b
			IA-L0-2.1	C	C
IA-L0-2.2	B	B	IA-L0-2.3	C	C
IA-L0-2.4	B	B	IA-L0-2.5	C	C
IA-L0-2.6	C	C	IA-L0-2.7	C	C
IA-L0-2.8	B	B	IA-L0-2.9	A	A
IA-L0-2.10	D	D	IB-L0-2.1	C	C
IB-L0-2.2	C	C	IB-L0-2.3	A	A
IB-L0-2.4	A	A	IB-L0-2.5	B	B
IB-L0-2.6	B	B	IB-L0-2.7	B	B
IB-L0-2.8	B	B	IB-L0-2.9	A	A
IB-L0-2.10	A	B	IB-L0-2.11	A	A
IB-L0-2.12	A	B	IB-L0-2.13	A	B
IB-L0-2.14	A	A	IB-L0-2.15	A	B
IB-L0-2.16	A	B	IB-L0-2.17	A	B
IB-L0-2.18	A	B	IB-L0-2.19	A	B

forbindelse	1a	1b	forbindelse	1a	1b
IB-L0-2.20	A	B	IB-L0-2.21	B	B
IB-L0-2.22	B	B	IB-L0-2.23	B	A
IB-L0-2.24	B	B	IB-L0-2.25	B	B
IB-L0-2.26	B	B	IB-L0-2.27	B	B
IB-L0-2.28	B	B	IB-L0-2.29	B	B
IB-L0-2.30	B	B	IB-L0-2.31	B	B
IB-L0-2.32	B	B	IB-L0-2.33	B	B
IB-L0-2.34	B	B	IB-L0-2.35	B	B
IB-L0-2.36	B	C	IB-L0-2.37	C	C
IB-L0-2.38	C	B	IB-L0-2.39	C	C
IB-L0-2.40	C	C	IB-L0-2.41	C	C
IB-L0-2.42	C	C	IB-L0-2.43	C	C
IB-L0-2.44	C	C	IB-L0-2.45	C	C
IB-L0-2.46	C	C	IB-L0-2.47	D	D
IB-L0-2.48	D	D	IB-L0-2.49	D	D
IB-L0-2.50	B	B	IB-L0-2.51	A	B
IB-L0-2.52	A	B	IB-L0-2.53	A	B
IB-L0-2.54	A	B	IB-L0-2.55	A	B
IB-L0-2.56	A	B	IB-L0-2.57	A	B
IB-L0-2.58	A	B	IB-L0-2.59	A	B
IB-L0-2.60	A	B	IB-L0-2.61	A	B
IB-L0-2.62	B	B	IB-L0-2.63	B	B
IB-L0-2.64	B	B	IB-L0-2.65	B	A
IB-L0-2.66	B	B	IB-L0-2.67	B	B
IB-L0-2.68	B	B	IB-L0-2.69	B	B
IB-L0-2.70	B	C	IB-L0-2.71	C	C
IB-L0-2.72	C	C	IB-L0-2.73	C	C
IB-L0-2.74	C	C	IB-L0-2.75	C	D
IB-L0-2.76	C	D	IB-L0-2.77	D	D
IB-L0-2.78	D	D	IB-L0-2.79	B	B

HCV polymerasereplikonanalyse

To stabile subgenomiske replikoncellelinjer ble anvendt for karakterisering av forbindelsen i cellekultur: én oppnådd fra genotype 1a-H77 og én oppnådd fra genotype 1b-Con1 (oppnådd fra Apath, LLC, St. Louis, MO). Alle replikonkonstruksjoner var bisistrone subgenome replikoner lik de som er beskrevet av Bartenschlager og medarbeidere (Lohmann et al., Replication of Subgenomic Hepatitis C Virus RNAs in Hepatoma Cell Line, SCIENCE 285: 110-3 (1999)). Genotype 1a replikonkonstruksjonen inneholder NS3-NS5B kodende region oppnådd fra H77-stammen av HCV (1a-H77) (Blight et al., Efficient Replication of Hepatitis C Virus Genotype 1a RNAs in Cell Culture, J. VIROL. 77:3181-90 (2003)). Replikonet har også en firefly luciferasereporter og en neomycin fosfotransferase (Neo) selekterbar markør. Disse to kodende regionene, separert av FMDV 2a protease, omfatter det førte sistronet av den bisistroniske replikonkonstruksjonen, idet det andre sistronet inneholder NS3-NS5B kodende region med tillegg av adaptive mutasjoner E1202G, K1691R, K2040R og S22041. 1b-Con1 replikonkonstruksjonen er identisk med 1a-H77 replikonet, unntagelse av at NS3-NS5B kodende region ble oppnådd fra 1b-Con1-stammen, og de adaptive mutasjonene er E1202G, T12801 og S22041. Replikoncellelinjene ble opprettholdt i Dulbeccos modifiserte Eagles medium (DMEM) inneholdende 10 % (v/v) føtalt bovint serum (FBS), 100 IU/ml penicillin, 100 mg/ml streptomycin (Invitrogen) og 200 mg/ml G418 (Invitrogen).

De inhibitoriske effektene av forbindelsene på HCV replikasjonen ble bestemt ved måling av aktivitetene til luciferasereporter genet. Kort fortalt, replikoninneholdende celler ble sådd ut i 96-brønn plater i en tetthet på 5000 celler pr. brønn i 100 µl DMEM inneholdende 5 % FBS. 16-24 timer senere ble forbindelsene fortynnet i dimetylsulfoksid (DMSO) for å danne en 200x batch i en serie på åtte halv-logg fortynninger. Fortynningsseriene ble deretter ytterligere fortynnet 100x i medium inneholdende 5 % FBS. Medium med inhibitoren ble tilsatt til over natt cellekulturplater som allerede inneholder 100 µl DMEM med 5 % FBS. I analyser som måler den inhibitoriske aktiviteten i nærvær av humant plasma, ble mediet fra over natt cellekulturplater erstattet med DMEM inneholdende 40 % humant plasma og 5 % FBS. Cellene ble deretter inkubert i tre dager i vevskulturinkubatorer, og ble deretter lysert for RNA-ekstraksjon. For luciferaseanalysen ble 30 µl passiv lyseringsbuffer (Promega) tilsatt til hver brønn, og deretter ble platene inkubert i 15 min. med risting for å lysere cellene. Luciferaseløsningen (50 til 100 µl, Promega) ble tilsatt til hver brønn, og luciferaseaktiviteten ble målt med et Victor II luminometer (Perkin-

Elmer). Prosent inhibisjon av HCV RNA replikasjonen ble beregnet for hver konsentrasjon av forbindelse, og EC_{50} -verdien ble beregnet ved anvendelse av ulineær regresjonskurvetilpasning til 4-parameter logistikklikningen og GraphPad Prism 4 programvare.

- 5 Når testet i overnevnte metode, inhiberte forbindelsene ifølge denne oppfinnelsen HCV polymerase 1A og/eller 1B. Teksten i tabellen nedenfor er som følger: A-- $EC_{50} \leq 0,01 \mu\text{M}$; B -- $0,1 \mu\text{M} \geq EC_{50} > 0,01 \mu\text{M}$; C-- $1 \mu\text{M} \geq EC_{50} > 0,1 \mu\text{M}$; og D -- $EC_{50} > 1 \mu\text{M}$; ND – ikke bestemt.

Tabell EC₅₀

forbindelse	1a	1b	forbindelse	1a	1b
			IA-L0-2.1	D	D
IA-L0-2.2	C	B	IA-L0-2.3	C	C
IA-L0-2.4	D	C	IA-L0-2.5	D	D
IA-L0-2.6	D	D	IA-L0-2.7	D	C
IA-L0-2.8	C	B	IA-L0-2.9	A	A
IA-L0-2.10	ND	ND	IB-L0-2.1	D	C
IB-L0-2.2	D	D	IB-L0-2.3	A	A
IB-L0-2.4	ND	A	IB-L0-2.5	B	A
IB-L0-2.6	C	B	IB-L0-2.7	C	B
IB-L0-2.8	ND	B	IB-L0-2.9	A	A
IB-L0-2.10	A	A	IB-L0-2.11	B	A
IB-L0-2.12	B	A	IB-L0-2.13	B	A
IB-L0-2.14	C	B	IB-L0-2.15	C	B
IB-L0-2.16	C	A	IB-L0-2.17	B	A
IB-L0-2.18	C	B	IB-L0-2.19	B	B
IB-L0-2.20	C	B	IB-L0-2.21	C	B
IB-L0-2.22	C	B	IB-L0-2.23	C	B
IB-L0-2.24	B	B	IB-L0-2.25	C	B
IB-L0-2.26	D	C	IB-L0-2.27	C	B
IB-L0-2.28	D	C	IB-L0-2.29	C	B
IB-L0-2.30	C	B	IB-L0-2.31	C	B
IB-L0-2.32	C	B	IB-L0-2.33	C	C
IB-L0-2.34	D	C	IB-L0-2.35	D	C
IB-L0-2.36	C	B	IB-L0-2.37	D	C
IB-L0-2.38	D	D	IB-L0-2.39	D	C
IB-L0-2.40	D	C	IB-L0-2.41	C	C
IB-L0-2.42	C	C	IB-L0-2.43	D	C
IB-L0-2.44	D	D	IB-L0-2.45	D	C
IB-L0-2.46	ND	ND	IB-L0-2.47	ND	ND
IB-L0-2.48	ND	ND	IB-L0-2.49	ND	ND
IB-L0-2.50	C	C	IB-L0-2.51	B	A

forbindelse	1a	1b	forbindelse	1a	1b
IB-L0-2.52	B	A	IB-L0-2.53	B	B
IB-L0-2.54	B	B	IB-L0-2.55	B	A
IB-L0-2.56	C	A	IB-L0-2.57	C	B
IB-L0-2.58	B	A	IB-L0-2.59	C	B
IB-L0-2.60	C	B	IB-L0-2.61	C	B
IB-L0-2.62	C	B	IB-L0-2.63	C	B
IB-L0-2.64	C	A	IB-L0-2.65	C	B
IB-L0-2.66	C	B	IB-L0-2.67	C	B
IB-L0-2.68	D	C	IB-L0-2.69	C	B
IB-L0-2.70	D	C	IB-L0-2.71	C	B
IB-L0-2.72	D	C	IB-L0-2.73	C	C
IB-L0-2.74	D	C	IB-L0-2.75	D	D
IB-L0-2.76	ND	ND	IB-L0-2.77	ND	ND
IB-L0-2.78	ND	ND	IB-L0-2.79	C	C

Patentkrav

1. Krystallinsk form av N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksyfenyl)naftalen-2-yl)metansulfonamid eller en krystallinsk form av et salt av N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksyfenyl)naftalen-2-yl)metansulfonamid.
5
2. Den krystallinske form ifølge krav 1, hvor den krystallinske form er valgt fra gruppen bestående av et solvat, et hydrat og et løsningsmiddel-fri krystallinsk form.
10
3. Den krystallinske form ifølge krav 1, hvor den krystallinske form er valgt fra gruppen bestående av:
 - krystallinsk N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksyfenyl)) naftalen-2-yl)metansulfonamid etanol solvat;
 - 15 krystallinsk N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksyfenyl) naftalen-2-yl)metansulfonamid acetonitril solvat;
 - krystallinsk N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksyfenyl) naftalen-2-yl)metansulfonamid etylacetat solvat;
 - krystallinsk N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksyfenyl) naftalen-2-yl)metansulfonamid 2-propanol solvat;
 - 20 krystallinsk N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksyfenyl) naftalen-2-yl)metansulfonamid metanol solvat;
 - krystallinsk N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksyfenyl) naftalen-2-yl)metansulfonamid 1-propanol solvat;
 - 25 krystallinsk løsningsmiddel fri N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksyfenyl)naftalen-2-yl)metansulfonamid;
 - krystallinsk N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksyfenyl) naftalen-2-yl)metansulfonamid hydrat;

krystallinsk N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksyfenyl) naftalen-2-yl)metansulfonamid mononatriumsalt;

krystallinsk N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksyfenyl) naftalen-2-yl)metansulfonamid dinatriumsalt;

5 krystallinsk N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksyfenyl) naftalen-2-yl)metansulfonamid monokaliumsalt;

krystallinsk N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksyfenyl) naftalen-2-yl)metansulfonamid monocholin salt;

10 krystallinsk N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksyfenyl) naftalen-2-yl)metansulfonamid dicholin salt.

4. Den krystallinske form ifølge krav 1, hvor den krystallinske form er valgt fra gruppen bestående av

15 krystallinsk mønster A N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksy-fenyl)naftalen-2-yl)metansulfonamid mononatriumsalt,

krystallinsk mønster B N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksy- fenyl)naftalen-2-yl)metansulfonamid mononatriumsalt og

20 krystallinsk mønster C N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksy- fenyl)naftalen-2-yl)metansulfonamid mononatriumsalt.

5. Den krystallinske form ifølge krav 1, hvor den krystallinske form er krystallinsk mønster B N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksyfenyl)naftalen-2-yl)metansulfonamid mononatriumsalt.

25

6. Den krystallinske form ifølge krav 1, hvor den krystallinske form er valgt fra gruppen bestående av:

30 krystallinsk N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksyfenyl) naftalen-2-yl)metansulfonamid etanol solvat som har et røntgen pulverdiffraksjonsmønster omfattende én eller flere topper

valgt fra gruppen bestående av $8,3 \pm 0,2$, $9,7 \pm 0,2$, $10,6 \pm 0,2$, $13,6 \pm 0,2$, $17,2 \pm 0,2$, $19,2 \pm 0,2$, $22,7 \pm 0,2$, $26,9 \pm 0,2$ og $29,4 \pm 0,2$ grader 2θ ;

5 krystallinsk N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksyfenyl) naftalen-2-yl)metansulfonamid acetonitril solvat som har et røntgen pulverdiffraksjonsmønster omfattende én eller flere toppe valgt fra gruppen bestående av $5,3 \pm 0,2$, $8,3 \pm 0,2$, $9,7 \pm 0,2$, $10,5 \pm 0,2$, $13,8 \pm 0,2$, $17,2 \pm 0,2$, $19,1 \pm 0,2$ og $19,5 \pm 0,2$ grader 2θ ;

10 krystallinsk N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksyfenyl) naftalen-2-yl)metansulfonamid etylacetat solvat som har en røntgen pulverdiffraksjonsmønster omfattende én eller flere toppe valgt fra gruppen bestående av $7,9 \pm 0,2$, $9,3 \pm 0,2$, $9,7 \pm 0,2$, $10,6 \pm 0,2$, $18,7 \pm 0,2$, $38,5 \pm 0,2$ og $44,7 \pm 0,2$ grader 2θ ;

15 krystallinsk N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksyfenyl) naftalen-2-yl)metansulfonamid 2-propanol solvat som har et røntgen pulverdiffraksjonsmønster omfattende én eller flere toppe valgt fra gruppen bestående av $8,2 \pm 0,2$, $9,3 \pm 0,2$, $10,1 \pm 0,2$, $16,3 \pm 0,2$, $18,1 \pm 0,2$, $18,6 \pm 0,2$, $19,4 \pm 0,2$, $21,6 \pm 0,2$ og $22,5 \pm 0,2$ grader 2θ ;

20 krystallinsk N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksyfenyl) naftalen-2-yl)metansulfonamid metanol solvat som har et røntgen pulverdiffraksjonsmønster omfattende én eller flere toppe valgt fra gruppen bestående av $8,4 \pm 0,2$, $9,7 \pm 0,2$, $10,1 \pm 0,2$, $13,8 \pm 0,2$, $17,4 \pm 0,2$, $19,3 \pm 0,2$ og $19,6 \pm 0,2$ grader 2θ ;

25 krystallinsk N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksyfenyl) naftalen-2-yl)metansulfonamid 1-propanol solvat som har et røntgen pulverdiffraksjonsmønster omfattende én eller flere toppe valgt fra gruppen bestående av $8,2 \pm 0,2$, $9,3 \pm 0,2$, $10,1 \pm 0,2$, $15,7 \pm 0,2$, $16,2 \pm 0,2$, $18,4 \pm 0,2$, $19,3 \pm 0,2$, $21,6 \pm 0,2$ og $22,8 \pm 0,2$ grader 2θ ;

30 krystallinsk løsningsmiddel fri N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksyfenyl)naftalen-2-yl)metansulfonamid som har et røntgen pulverdiffraksjonsmønster

omfattende én eller flere topper valgt fra gruppen bestående av $6,2 \pm 0,2$, $7,9 \pm 0,2$, $9,9 \pm 0,2$, $16,2 \pm 0,2$ og $18,3 \pm 0,2$ grader 2θ ;

5 krystallinsk N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksyfenyl) naftalen-2-yl)metansulfonamid hydrat som har et røntgen pulverdiffraksjonsmønster omfattende én eller flere topper valgt fra gruppen bestående av $6,4 \pm 0,2$, $12,9 \pm 0,2$, $17,9 \pm 0,2$ og $18,9 \pm 0,2$ grader 2θ ;

10 krystallinsk mønster A N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksy-fenyl)naftalen-2-yl)metansulfonamid mononatriumsalt som har et røntgen pulverdiffraksjonsmønster omfattende én eller flere topper valgt fra gruppen bestående av $4,6 \pm 0,2$, $10,4 \pm 0,2$, $12,0 \pm 0,2$, $15,6 \pm 0,2$, $18,6 \pm 0,2$, $22,8 \pm 0,2$ og $23,9 \pm 0,2$ grader 2θ ;

15 krystallinsk mønster B N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksy- fenyl)naftalen-2-yl)metansulfonamid mononatriumsalt som har et røntgen pulverdiffraksjonsmønster omfattende topper ved $5,4 \pm 0,2$, $10,8 \pm 0,2$, $16,3 \pm 0,2$ og $22,1 \pm 0,2$ grader 2θ ;

20 krystallinsk mønster C N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksy- fenyl)naftalen-2-yl)metansulfonamid mononatriumsalt som har et røntgen pulverdiffraksjonsmønster omfattende én eller flere topper valgt fra gruppen bestående av $5,0 \pm 0,2$, $12,0 \pm 0,2$, $17,5 \pm 0,2$, $18,8 \pm 0,2$ og $22,7 \pm 0,2$ grader 2θ ;

25 krystallinsk N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksyfenyl)-naftalen-2-yl)metansulfonamid dinatriumsalt som har et røntgen pulverdiffraksjonsmønster omfattende én eller flere topper valgt fra gruppen bestående av $4,8 \pm 0,2$, $9,6 \pm 0,2$, $10,5 \pm 0,2$, $13,0 \pm 0,2$, $14,6 \pm 0,2$, $15,4 \pm 0,2$, $16,8 \pm 0,2$ og $23,0 \pm 0,2$ grader 2θ ;

30 krystallinsk N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksyfenyl) naftalen-2-yl)metansulfonamid monokaliumsalt som har et røntgen pulverdiffraksjonsmønster omfattende én eller flere topper valgt fra gruppen bestående av $5,0 \pm 0,2$, $9,9 \pm 0,2$, $11,3 \pm 0,2$, $13,3 \pm 0,2$,

16,9±0,2, 18,1±0,2, 19,1±0,2, 20,0±0,2, 21,1±0,2, 23,5±0,2, 24,8±0,2
og 25,7±0,2 grader 2θ;

5 krystallinsk mønster A N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1 (2H)-yl)-2-metoksy- fenyl)naftalen-2-yl)metansulfonamid monocholin salt som har et røntgen pulverdiffraksjonsmønster omfattende én eller flere topper valgt fra gruppen bestående av 10,9±0,2, 12,1±0,2, 13,4±0,2, 15,5±0,2, 17,0±0,2, 17,8±0,2, 18,3±0,2, 19,5±0,2 og 21,9±0,2 grader 2θ;

10 krystallinsk mønster B N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksy- fenyl)naftalen-2-yl)metansulfonamid monocholin salt som har et røntgen pulverdiffraksjonsmønster omfattende én eller flere topper valgt fra gruppen bestående av 8,0±0,2, 9,4±0,2, 11,0±0,2, 13,0±0,2, 13,7±0,2, 15,9±0,2, 17,0±0,2, 18,3±0,2, 18,9±0,2, 19,8±0,2 og 22,1±0,2 grader
15 2θ; og

krystallinsk N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksyfenyl) naftalen-2-yl)metansulfonamid dicholin salt som har et røntgen pulverdiffraksjonsmønster omfattende én eller flere topper valgt fra gruppen bestående av 8,6±0,2, 11,0±0,2, 12,9±0,2, 17,0±0,2,
20 17,5±0,2, 18,9±0,2, 19,8±0,2 og 21,9±0,2 grader 2θ.

7. Den krystallinske form ifølge krav 1, hvor den krystallinske form er valgt fra gruppen bestående av:

25 krystallinsk mønster A N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksy- fenyl)naftalen-2-yl)metansulfonamid mononatriumsalt som har et røntgen pulverdiffraksjonsmønster omfattende én eller flere topper valgt fra gruppen bestående av 4,6±0,2, 10,4±0,2, 12,0±0,2, 15,6±0,2, 16,0±0,2, 18,6±0,2, 22,8±0,2, 23,3±0,2, 23,9±0,2 og 28,3±0,2 grader 2θ;

30 krystallinsk mønster B N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksy- fenyl)naftalen-2-yl)metansulfonamid mononatriumsalt som har et røntgen pulverdiffraksjonsmønster omfattende én eller flere topper valgt fra

gruppen bestående av $5,4 \pm 0,2$, $10,8 \pm 0,2$, $14,4 \pm 0,2$, $16,3 \pm 0,2$, $17,0 \pm 0,2$, $18,8 \pm 0,2$, $19,2 \pm 0,2$, $19,6 \pm 0,2$, $21,6 \pm 0,2$, $22,1 \pm 0,2$, $23,7 \pm 0,2$, $28,8 \pm 0,2$, $29,1 \pm 0,2$ og $31,8 \pm 0,2$ grader 2θ ; og

5 krystallinsk mønster C N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksy- fenyl)naftalen-2-yl)metansulfonamid mononatriumsalt som har et røntgen pulverdiffraksjonsmønster omfattende én eller flere topper valgt fra gruppen bestående av $5,0 \pm 0,2$, $12,0 \pm 0,2$, $17,5 \pm 0,2$, $17,8 \pm 0,2$, $18,8 \pm 0,2$ og $22,7 \pm 0,2$ grader 2θ .

10 8. Den krystallinske form ifølge krav 1, hvor den krystallinske form er:

krystallinsk mønster B N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksy- fenyl)naftalen-2-yl)metansulfonamid mononatriumsalt som har et røntgen pulverdiffraksjonsmønster omfattende én eller flere topper valgt fra
15 gruppen bestående av $5,4 \pm 0,2$, $10,8 \pm 0,2$, $14,4 \pm 0,2$, $16,3 \pm 0,2$, $17,0 \pm 0,2$, $18,8 \pm 0,2$, $19,2 \pm 0,2$, $19,6 \pm 0,2$, $21,6 \pm 0,2$, $22,1 \pm 0,2$, $23,7 \pm 0,2$, $28,8 \pm 0,2$, $29,1 \pm 0,2$ og $31,8 \pm 0,2$ grader 2θ .

9. Et preparat omfattende (a) én eller flere krystallinske former ifølge hvilket som helst et av kravene 1 til 8; (b) ett eller flere tilsetningsmidler; og,
20 eventuelt, (c) et eller flere ytterligere terapeutiske midler.

10. Preparat ifølge krav 9, hvor det ytterligere terapeutiske midlet er valgt fra gruppen bestående av HCV inhibitorer og anti-HIV midler.

25 11. Preparat ifølge krav 9, hvor det éne eller flere ytterligere terapeutiske midler er valgt fra gruppen bestående av HCV proteaseinhibitorer og anti-HIV midler.

12. Preparat ifølge krav 9, hvor det ene eller flere ytterligere terapeutiske
30 midler er HCV inhibitorer.

13. Preparat ifølge krav 9, omfattende krystallinsk mønster B N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksyfenyl)naftalen-2-yl)metansulfonamid mononatriumsalt og én eller flere ytterligere terapeutiske

midler valgt fra gruppen bestående av HCV inhibitorer og anti-HIV midler.

14. Preparat ifølge krav 9, omfattende krystallinsk mønster B N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksyfenyl)naftalen-2-yl)metansulfonamid mononatriumsalt og én eller flere HCV inhibitorer.

15. Den krystallinske form ifølge hvilket som helst et av kravene 1 til 8 eller preparatet ifølge hvilket som helst et av kravene 9 til 14 for anvendelse i hemmende replikasjon av et ribonukleinsyre (RNA) virus.

16. Den krystallinske form eller preparat ifølge krav 15, hvor RNA viruset er hepatitt C virus (HCV).

17. Den krystallinske form ifølge et hvilket som helst et ifølge kravene 1 til 8 eller preparatet ifølge hvilket som helst et av kravene 9 til 14 for anvendelse i behandling av hepatitt C hos et pattedyr med behov for slik behandling.

18. Krystallinsk mønster B N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksyfenyl)naftalen-2-yl)metansulfonamid mononatriumsalt og, eventuelt, et eller flere ytterligere terapeutiske midler, for anvendelse i behandling av hepatitt C hos et pattedyr med behov for slik behandling.

19. Krystallinsk mønster B N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksyfenyl)naftalen-2-yl)metansulfonamid mononatriumsalt, ribavirin og en HCV inhibitor, for anvendelse i behandling av hepatitt C hos et pattedyr med behov for slik behandling.

20. Krystallinsk mønster B N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksyfenyl)naftalen-2-yl)metansulfonamid mononatriumsalt og en HCV inhibitor, for anvendelse i behandling av hepatitt C hos et pattedyr med behov for slik behandling.

21. En fremgangsmåte for fremstilling av krystallinsk mønster A N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksyfenyl)naftalen-2-yl)metansulfonamid mononatriumsalt omfattende:

tilsetning av 1M vandig NaOH til N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksyfenyl)naftalen-2-yl)metansulfonamid;

5 tilsåing av den resulterende suspensjonen med krystallinsk N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksyfenyl)naftalen-2-yl)metansulfonamid, dinatriumsalt; og

ekvilibrering av den resulterende suspensjonen ved omgivelsesbetingelser.

10 22. Fremgangsmåte ifølge krav 21, hvor det krystallinske dinatriumsaltet blir fremstilt ved en fremgangsmåte omfattende:

suspendering av forbindelse N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksyfenyl)naftalen-2-yl)metansulfonamid i 1M vandig NaOH i et molart forhold på forbindelse:NaOH på 1:10;

15 oppvarmning av suspensjonen til 36°C, hvilket gir en løsning; og

avkjøling av løsningen til omgivelsestemperatur for å danne krystallinsk N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksyfenyl)naftalen-2-yl)metansulfonamid, dinatriumsalt.

20 23. Fremgangsmåte ifølge krav 21, hvor det krystallinske dinatriumsaltet blir fremstilt ved en fremgangsmåte omfattende:

suspendering av forbindelse N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksyfenyl)naftalen-2-yl)metansulfonamid i etanol;

25 tilsetning av 2,1 mol ekvivalent NaOH i 5:1 volum/volum etanol/H₂O til suspensjonen;

konsentrering av reaksjonsblandingen; og

tilsetning av acetonitril for å fremkalle krystallisering av N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksyfenyl)naftalen-2-yl)metansulfonamid, dinatriumsalt.

24. En fremgangsmåte for fremstilling av krystallinsk mønster B N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksyfenyl)naftalen-2-yl)metansulfonamid mononatriumsalt omfattende:

5 suspendering av krystallinsk mønster A N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin- (2H)-yl)-2-metoksyfenyl)naftalen-2-yl)metansulfonamid mononatriumsalt i et organisk løsningsmiddel valgt fra gruppen bestående av acetonitril, etanol, 1-propanol og 2-propanol ved romtemperatur for å danne krystallinsk mønster B N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-
10 metoksyfenyl)naftalen-2-yl)metansulfonamid mononatriumsalt.

25. Fremgangsmåte ifølge krav 24, hvor krystallinsk mønster A mononatriumsalt blir fremstilt ved en fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 21 til 23.

15 26. En fremgangsmåte for fremstilling av krystallinsk mønster B N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin- (2H)-yl)-2-metoksyfenyl)naftalen-2-yl)metansulfonamid mononatriumsalt omfattende;
tilsåing av en løsning av N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksyfenyl)naftalen-2-yl)metansulfonamid med krystallinsk
20 mønster B N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksyfenyl)naftalen-2-yl)metansulfonamid mononatriumsalt.

27. Fremgangsmåte ifølge krav 26 omfattende:

25 oppløsning av N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksyfenyl)naftalen-2-yl)metansulfonamid i DMSO ved ca. 68°C;

tilsetning av ca. 0,08 ekvivalenter etter vekt av NaOH oppløst i 1:1 volum/volum 2-propanol/vann og omtrent et likt volum av 35,2:1 volum/volum 2-propanol/vann;

30 tilsåing av løsningen med 0,01 ekvivalenter krystallinsk mønster B N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-diokso-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoksyfenyl)naftalen-2-yl)metansulfonamid mononatriumsalt frø oppslemmet i 35,2:1 volum/volum 2-propanol/vann;

inkubering av krystalliseringsoppslemningen ved ca. 68°C i ca. 1,5 timer;

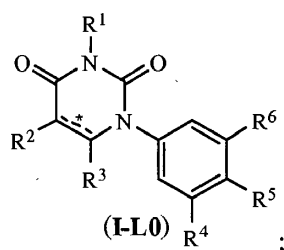
tilsetning av 35,2:1 volum/volum 2-propanol/vann ved ca. 68°C i ca. 7 timer;

avkjøling av krystalliseringsoppslemningen til ca. 0°C over ikke mindre enn 7 timer; og

isolering av krystallene ved filtrering.

28. Fremgangsmåte ifølge krav 27 som videre omfatter tørking av krystallene ved ca. 50°C under et vakuum på omtrent 7,7 cm kvikksølv.

29. En fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse tilsvarende i struktur til formel **I-L0**:



==*

er valgt fra gruppen bestående av enkel karbon-karbon binding og dobbel karbon- karbon binding;

R¹ er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, metyl og nitrogen-beskyttelsesgruppe;

R² er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, halogen, hydroksy, metyl, cyklopropyl og cyklobutyl;

R³ er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, halogen, okso og metyl;

R⁴ er valgt fra gruppen bestående av halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, nitro, cyano, azido, alkylloksy, alkenylloksy, alkynylloksy, amino, aminokarbonyl, aminosulfonyl, alkylsulfonyl, karbocyklyl og heterocyklyl, hvor:

(a) amino, aminokarbonyl og aminosulfonyl eventuelt er substituert med:

(1) én eller to substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av alkyl, alkenyl, alkynyl og alkylsulfonyl, eller

(2) to substituenten som, sammen med aminonitrogen, danner en enkel-ring heterocyklyl og

5 (b) alkyl, alkenyl, alkynyl, alkylloksy, alkenyloksy, alkynyloksy og alkylsulfonyl, er eventuelt substituert med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av halogen, okso, nitro, cyano, azido, hydroksy, amino, alkylloksy, trimetylsilyl, karbocyklyl og heterocyklyl, hvor:

10 amino er eventuelt substituert med:

(1) én eller to substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av alkyl, alkenyl, alkynyl, alkylkarbonyl, alkylsulfonyl, alkylloksykarbonyl, karbocyklyl, heterocyklyl, karbocyklylalkyl og heterocyklylalkyl, eller

15 (2) to substituenten som, sammen med aminonitrogen, danner en enkel-ring heterocyklyl og

(c) karbocyklyl og heterocyklyl er eventuelt substituert med opptil tre substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av alkyl, alkenyl, alkynyl, halogen, okso, nitro, cyano, azido, hydroksy, amino, alkylloksy, trimetylsilyl, karbocyklyl og heterocyklyl, hvor:

20 amino er eventuelt substituert med:

(1) én eller to substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av alkyl, alkenyl, alkynyl, alkylkarbonyl, alkylsulfonyl, alkylloksykarbonyl, karbocyklyl, heterocyklyl, karbocyklylalkyl og heterocyklylalkyl, eller

25 (2) to substituenten som, sammen med aminonitrogen, danner en enkel-ring heterocyklyl;

R⁵ er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, hydroksy, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkylloksy, alkenyloksy, alkynyloksy, alkylsulfonyloksy, karbocyklylsulfonyloksy, halogenalkylsulfonyloksy og halogen;

30 **R⁶** er valgt fra gruppen bestående av kondensert 2-ring karbocyklyl og kondensert 2-ring heterocyklyl, hvor hver slik substituent eventuelt er

substituert med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av **R^E, R^F, R^G, R^H, R^I, R^J og R^K**;

hver **R^E** er uavhengig valgt fra gruppen bestående av halogen, nitro, hydroksy, okso, karboksy, cyano, amino, imino, azido og aldehydo, hvor:

5 amino er eventuelt substituert med én eller to substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av alkyl, alkenyl og alkynyl;

hver **R^F** er uavhengig valgt fra gruppen bestående av alkyl, alkenyl og alkynyl, hvor:

10 hver slik substituent er eventuelt substituert med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av karboksy, hydroksy, halogen, amino, imino, nitro, azido, okso, aminosulfonyl, alkylsulfonyl, alkylloksykarbonyl, alkenylloksykarbonyl, alkynylloksykarbonyl, alkylkarbonyloksy, alkenylkarbonyloksy, alkynylkarbonyloksy, alkylloksy, alkenylloksy, alkynylloksy, karbocyklyl, heterocyklyl, cyano og aminokarbonyl, hvor:

15 amino, imino, aminosulfonyl, aminokarbonyl, karbocyklyl og heterocyklyl er eventuelt substituert med én eller to substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av alkyl, alkenyl, alkynyl, alkylsulfonyl, alkenylsulfonyl, alkynylsulfonyl, alkylsulfonylamino, hydroksy og alkylloksy,

20 hvor:

aminodelen av alkylsulfonylamino er eventuelt substituert med en substituent valgt fra gruppen bestående av alkyl, alkenyl og alkynyl;

25 hver **R^G** er uavhengig valgt fra gruppen bestående av karbocyklyl og heterocyklyl, hvor:

30 hver slik substituent er eventuelt substituert med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av alkyl, alkenyl, alkynyl, karboksy, hydroksy, halogen, amino, nitro, azido, okso, aminosulfonyl, alkylloksykarbonyl, alkenylloksykarbonyl, alkynylloksykarbonyl, alkylkarbonyloksy, alkenylkarbonyloksy,

alkynylkarbonyloksy, alkylloksy, alkenylloksy, alkynylloksy, karbocyklyl, heterocyklyl, cyano og aminokarbonyl, hvor:

5 amino, aminosulfonyl og aminokarbonyl er eventuelt substituert med én eller to substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av alkyl, alkenyl, alkynyl, alkylsulfonyl, alkenylsulfonyl og alkynylsulfonyl;

hver **R^H** er uavhengig valgt fra gruppen bestående av alkylloksy, alkenylloksy, alkynylloksy, alkylsulfonyloksy, alkenylsulfonyloksy og alkynylsulfonyloksy, hvor:

10 hver slik substituent er eventuelt substituert med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av karboksy, hydroksy, halogen, amino, nitro, azido, okso, aminosulfonyl, alkylloksykarbonyl, alkenylloksykarbonyl, alkynylloksykarbonyl, alkylkarbonyloksy, alkenylkarbonyloksy, alkynylkarbonyloksy, alkylloksy, alkenylloksy, alkynylloksy, karbocyklyl, heterocyklyl, cyano og
15 aminokarbonyl, hvor:

amino, aminosulfonyl og aminokarbonyl er eventuelt substituert med én eller to substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av alkyl, alkenyl, alkynyl, alkylsulfonyl, alkenylsulfonyl og alkynylsulfonyl;

20 hver **R^I** er uavhengig valgt fra gruppen bestående av alkylkarbonyl, alkenylkarbonyl, alkynylkarbonyl, aminokarbonyl, alkylloksykarbonyl, karbocyklylkarbonyl og heterocyklylkarbonyl, hvor:

(a) alkylkarbonyl, alkenylkarbonyl og alkynylkarbonyl er eventuelt substituert med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av karboksy, hydroksy, halogen, amino, nitro, azido, okso, aminosulfonyl, alkylloksykarbonyl, alkenylloksykarbonyl, alkynylloksykarbonyl, alkylkarbonyloksy, alkenylkarbonyloksy, alkynylkarbonyloksy, alkylloksy, alkenylloksy, alkynylloksy, karbocyklyl, heterocyklyl, cyano og aminokarbonyl og
25

(b) aminokarbonyl er eventuelt substituert med én eller to substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av alkyl, alkenyl, alkynyl, alkylloksyalkyl, karbocyklyl, heterocyklyl, alkylsulfonyl og alkylsulfonylamino, hvor:
30

karbocyklyl og heterocyklyl er eventuelt substituert med én eller to substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av halogen, alkyl og okso;

hver **R^J** er uavhengig valgt fra gruppen bestående av
 5 karbocyklylsulfonylamino, heterocyklylsulfonylamino, alkylkarbonylamino, alkenylkarbonylamino, alkynylkarbonylamino, alkyloksykarbonylamino, alkenyloksykarbonylamino, alkynyloksykarbonylamino, alkylsulfonylamino, alkenylsulfonylamino, alkynylsulfonylamino, aminokarbonylamino, alkyloksykarbonylaminoimino,
 10 alkylsulfonylaminoimino, alkenylsulfonylaminoimino og alkynylsulfonylaminoimino, hvor:

(a) aminodelen av slike substituenten er eventuelt substituert med en substituent uavhengig valgt fra gruppen bestående av karbocyklylalkyl, heterocyklylalkyl, alkylkarbonyloksy, aminokarbonylalkyl, alkyl, alkenyl,
 15 alkynyl, alkylkarbonyl, alkenylkarbonyl, alkynylkarbonyl, alkyloksykarbonyl, alkyloksyalkyloksykarbonyl, alkylkarbonyloksyalkyl og alkylsulfonyl, hvor:

(1) karbocyklyldelen av karbocyklylalkyl og heterocyklyldelen av heterocyklylalkyl er eventuelt substituert med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av alkyl, alkenyl, alkynyl,
 20 karboksy, hydroksy, alkyloksy, alkenyloksy, alkynyloksy, halogen, nitro, cyano, azido, okso og amino og

(2) aminodelen av aminokarbonylalkyl er eventuelt substituert med én eller to substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av alkyl, alkenyl og alkynyl,
 25

(b) alkyl, alkenyl og alkynyl -delen av slike substituenten er eventuelt substituert med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av karboksy, halogen, okso, amino, alkyloksykarbonyl, alkylkarbonyloksy, hydroksy, alkyloksy, karbocyklyl, heterocyklyl og cyano, hvor:
 30

amino er eventuelt substituert med én eller to substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av alkyl, alkenyl, alkynyl, alkyloksy, alkenyloksy og alkynyloksy, hvor:

alkyl er eventuelt substituert med én eller flere hydroksy;

(c) karbocyklyl og heterocyklyl -deler av slike substituent er eventuelt substituert med én eller flere substituent uavhengig valgt fra gruppen bestående av alkyl, alkenyl, alkynyl, karboksy, hydroksy, alkyloksi, alkenyloksy, alkynyloksy, halogen, nitro, cyano, azido og amino, hvor:

amino er eventuelt substituert med én eller to substituent uavhengig valgt fra gruppen bestående av alkyl, alkenyl og alkynyl; og

hver R^k er uavhengig valgt fra gruppen bestående av aminosulfonyl, alkylsulfonyl, alkenylsulfonyl og alkynylsulfonyl, hvor:

(a) alkylsulfonyl, alkenylsulfonyl og alkynylsulfonyl er eventuelt substituert med én eller flere substituent uavhengig valgt fra gruppen bestående av karboksy, hydroksy, halogen, amino, nitro, azido, okso, aminosulfonyl, alkyloksykarbonyl, alkenyloksykarbonyl, alkynyloksykarbonyl, alkylkarbonyloksy, alkenylkarbonyloksy, alkynylkarbonyloksy, alkyloksi, alkenyloksy, alkynyloksy, karbocyklyl, heterocyklyl, cyano og aminokarbonyl, hvor:

amino, aminosulfonyl og aminokarbonyl er eventuelt substituert med én eller to substituent uavhengig valgt fra gruppen bestående av alkyl, alkenyl og alkynyl; og

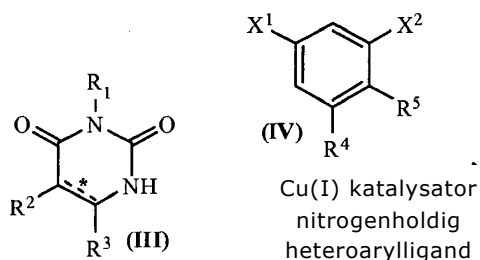
(b) aminosulfonyl er eventuelt substituert med én eller to substituent uavhengig valgt fra gruppen bestående av alkyl, alkenyl og alkynyl,

hvor fremgangsmåten omfatter omsetning av en forbindelse med formel **III** med en forbindelse med formel **IV** i nærvær av

(1) kobber (I) salt katalysator og

(2) nitrogenholdig heteroaryl ligand,

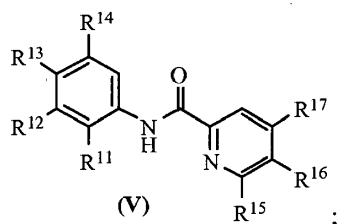
hvor **X¹** er halogen; og **X²** er valgt fra gruppen bestående av klor, brom og jod



30. Fremgangsmåte ifølge krav **29**, hvor fremgangsmåten blir utført i nærvær av en base.

31. Fremgangsmåte ifølge krav **30**, hvor basen er valgt fra gruppen bestående av kaliumsalt, natriumsalt og cesiumsalt.

32. Fremgangsmåte ifølge krav **29**, hvor den nitrogenholdige heteroaryl liganden omfatter en pikolinamidforbindelse tilsvarende i struktur som formel **V**:



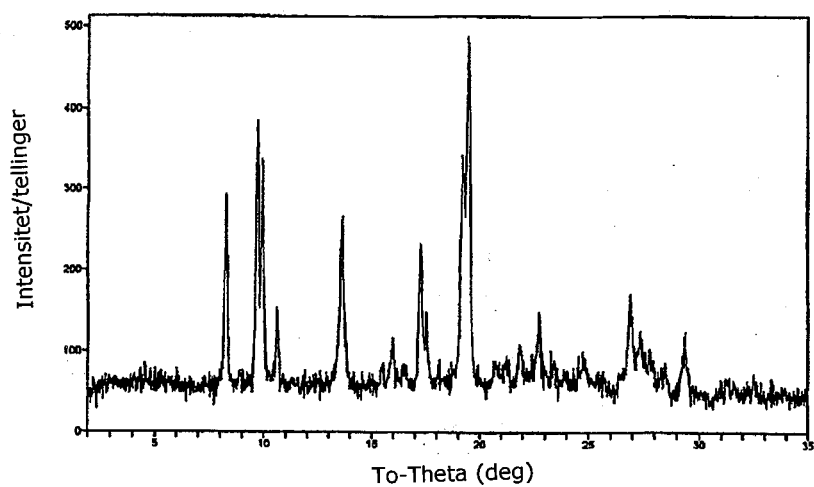
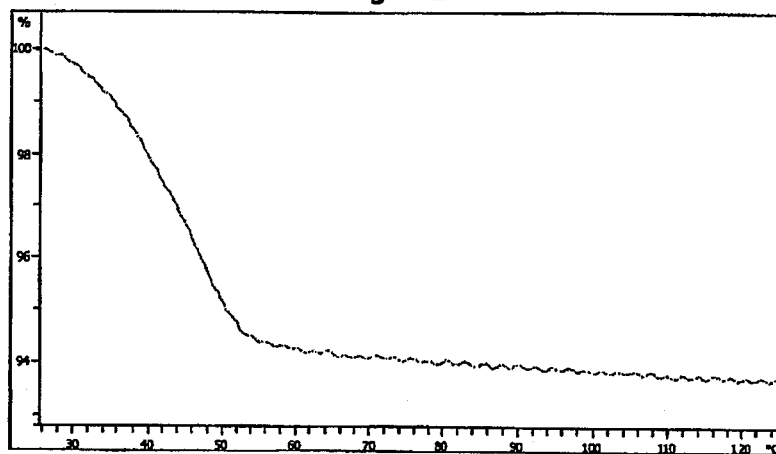
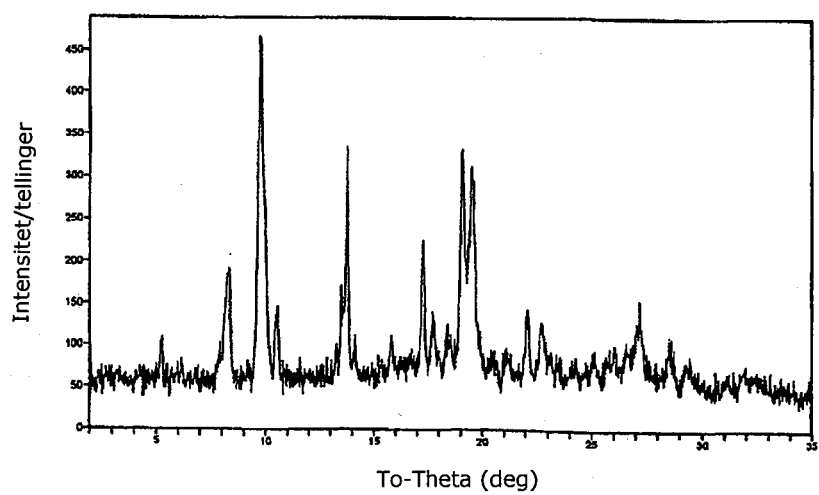
og

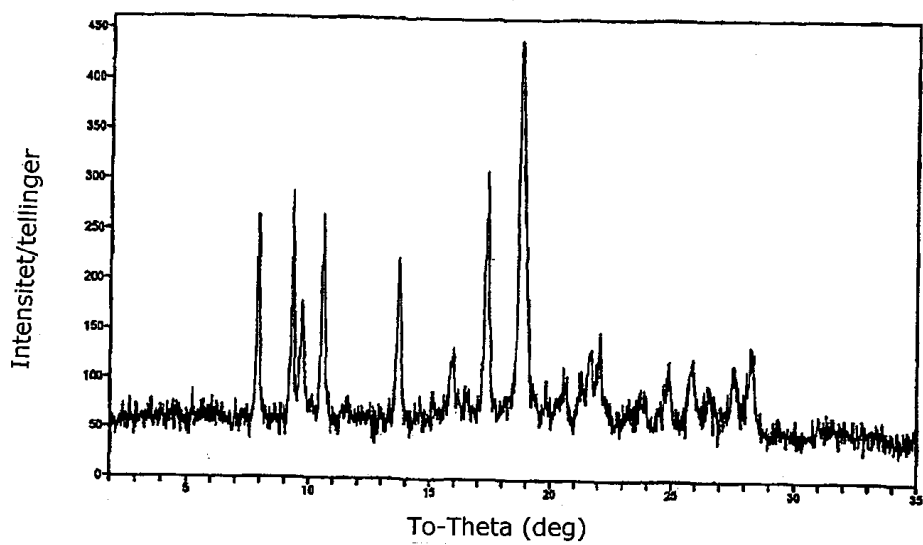
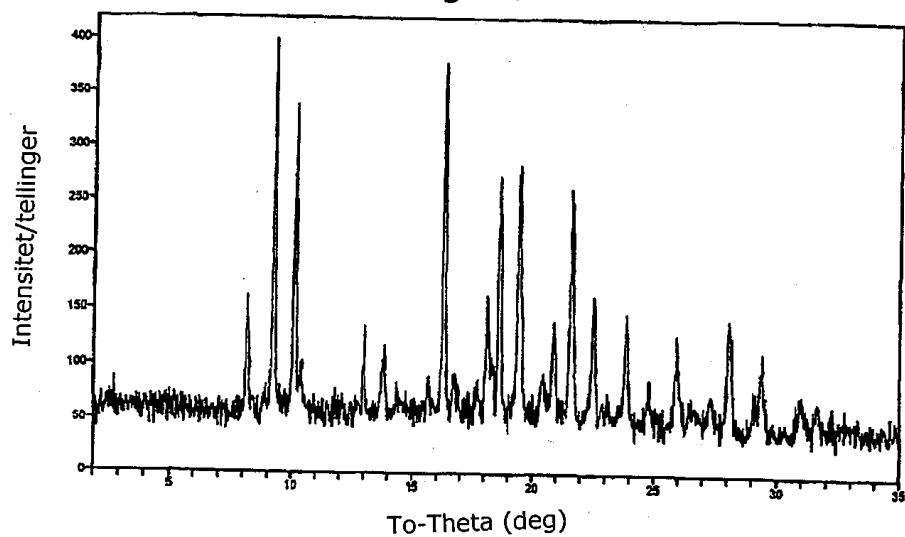
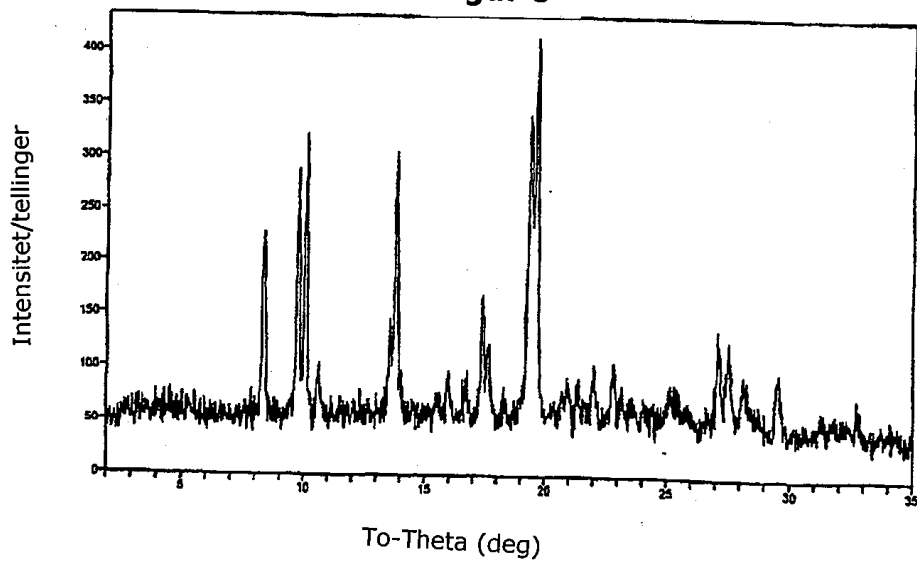
R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶ og R¹⁷ er uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, C₁₋₄-perfluoralkyl, C₁₋₄-alkyloksy, C₁₋₄-halogenalkyl, klor og cyano.

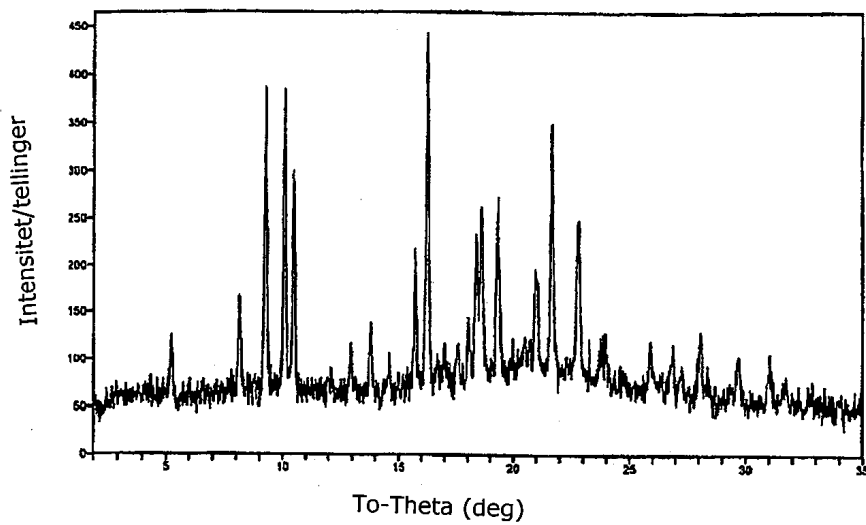
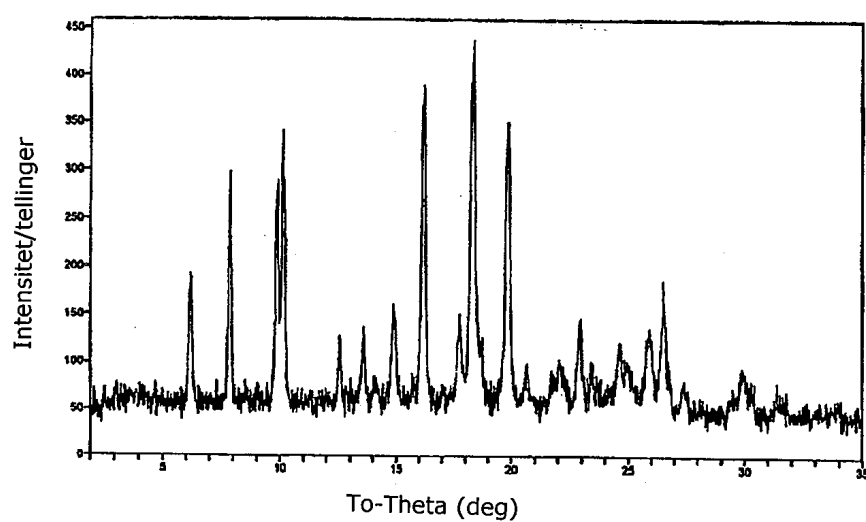
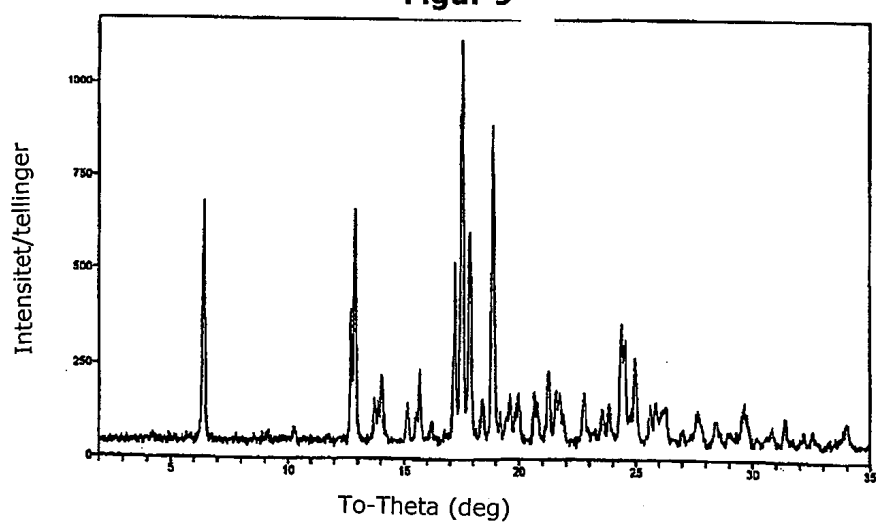
33. Fremgangsmåte ifølge krav **32**, hvor den nitrogenholdige heteroarylliganden er valgt fra gruppen bestående av 8-hydroxykinolin, 2-(2-pyridyl)-benzimidazol, N-(4-cyano-fenyl)pikolinamid og N-(2-cyanofenyl)pikolinamid.

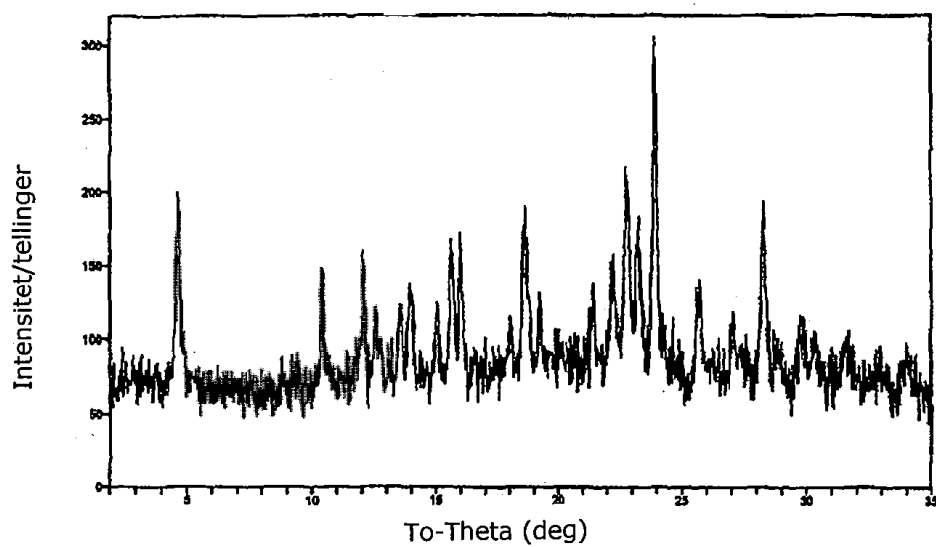
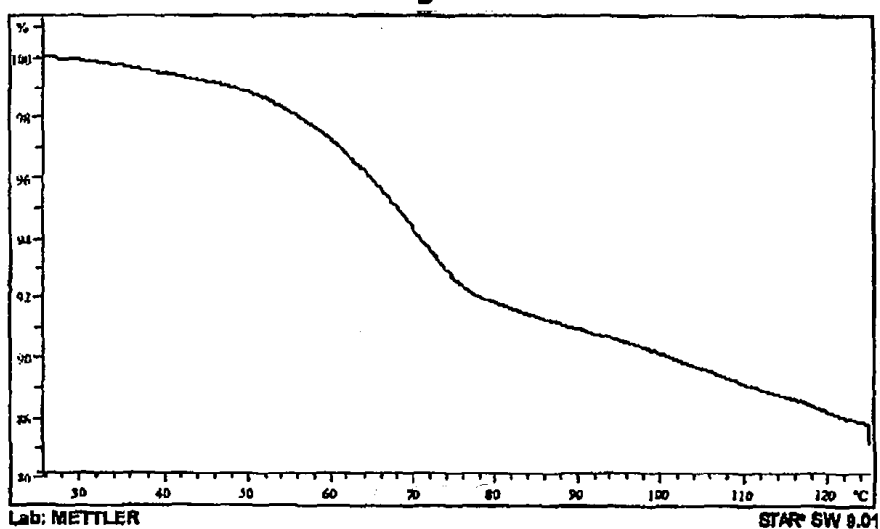
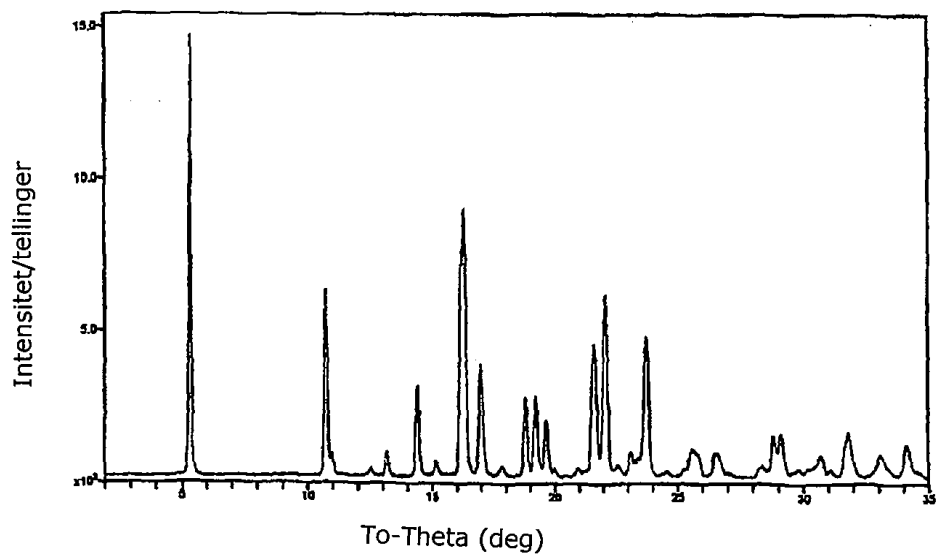
34. Fremgangsmåte ifølge krav **29**, hvor kobberkatalysatoren er valgt fra gruppen bestående av CuI, CuBr, CuCl, Cu₂O og CH₃C(O)OCu.

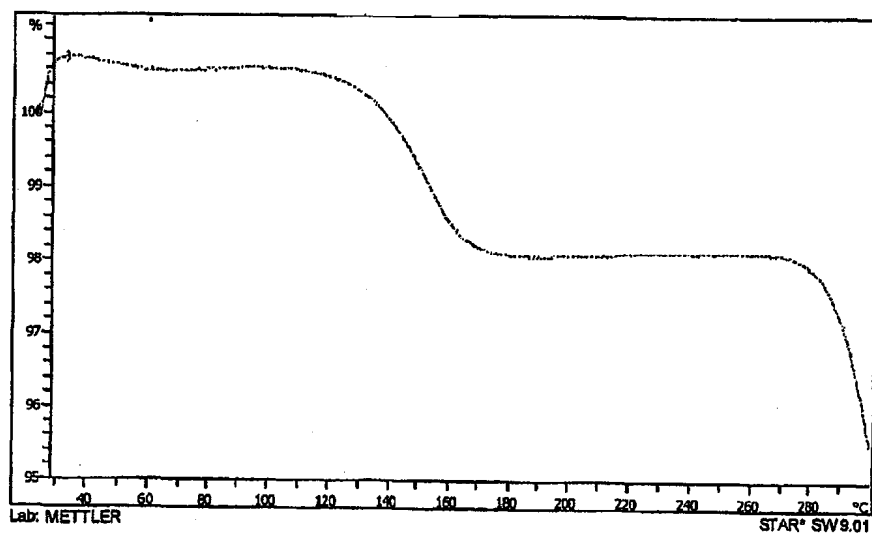
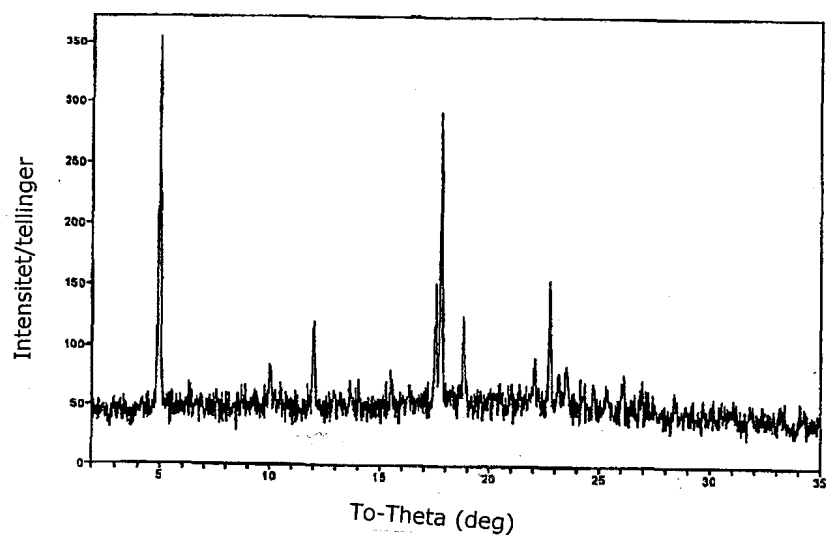
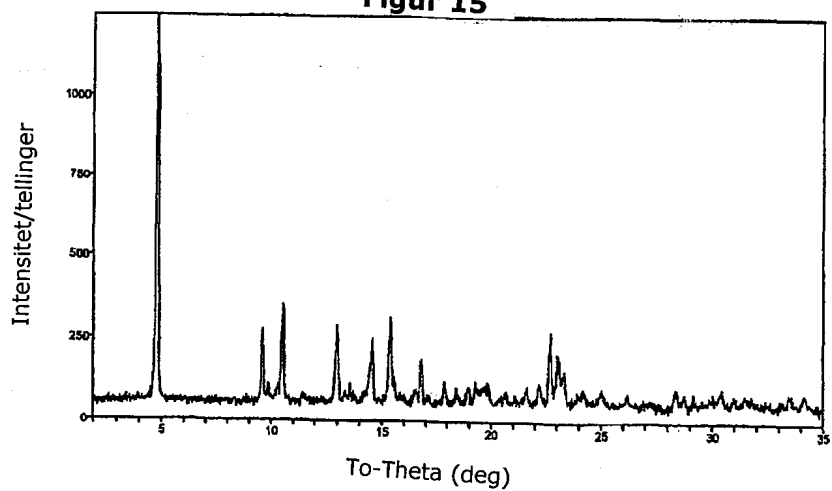
250

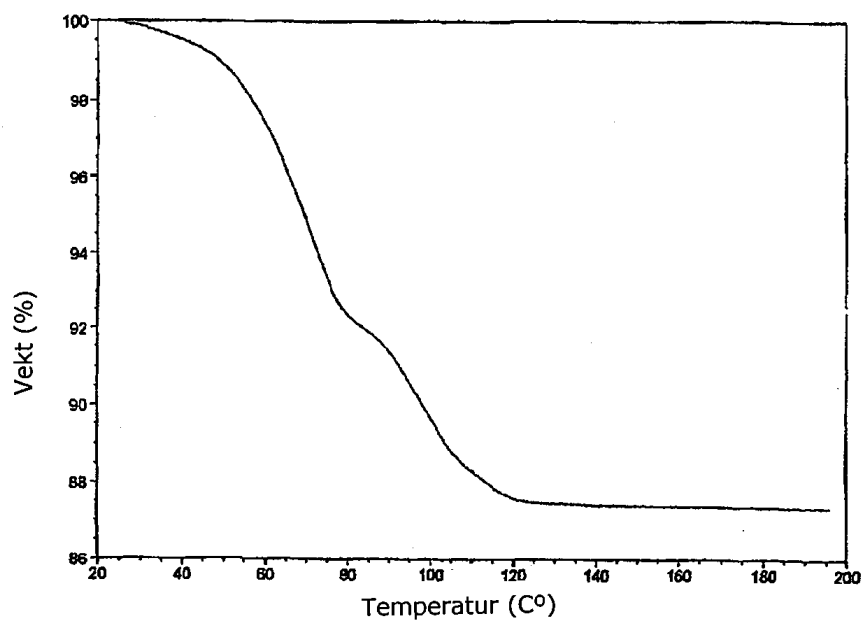
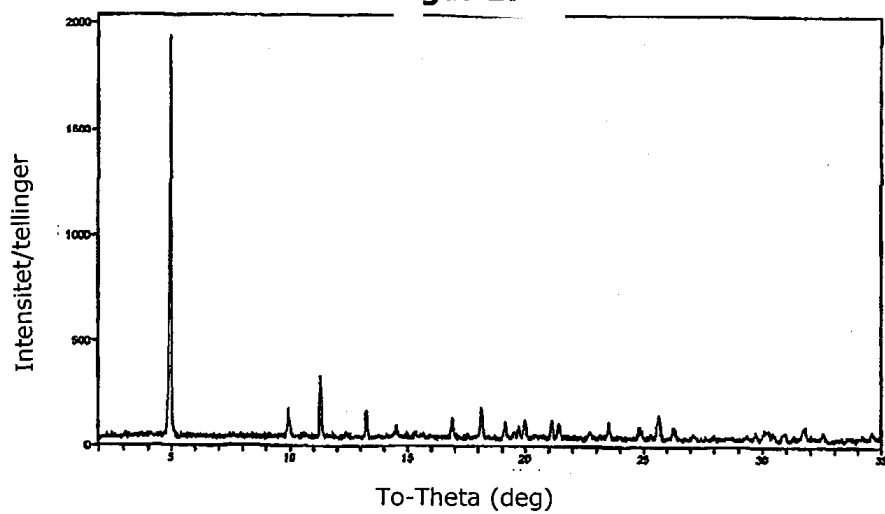
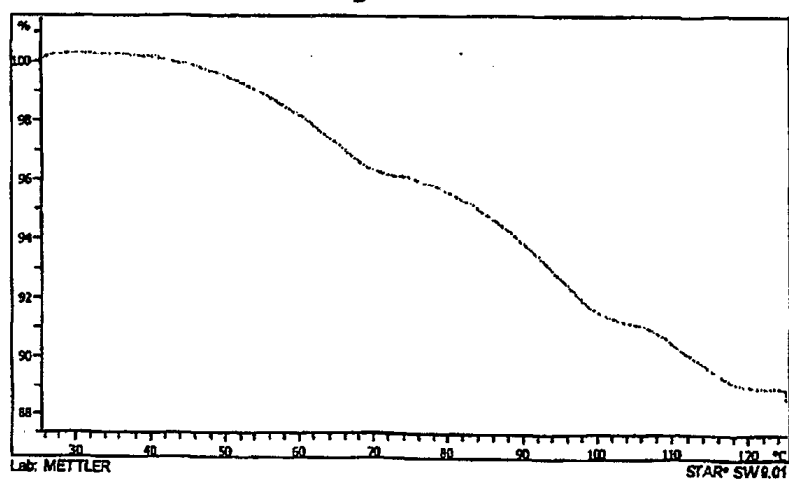
Figur 1**Figur 2****Figur 3**

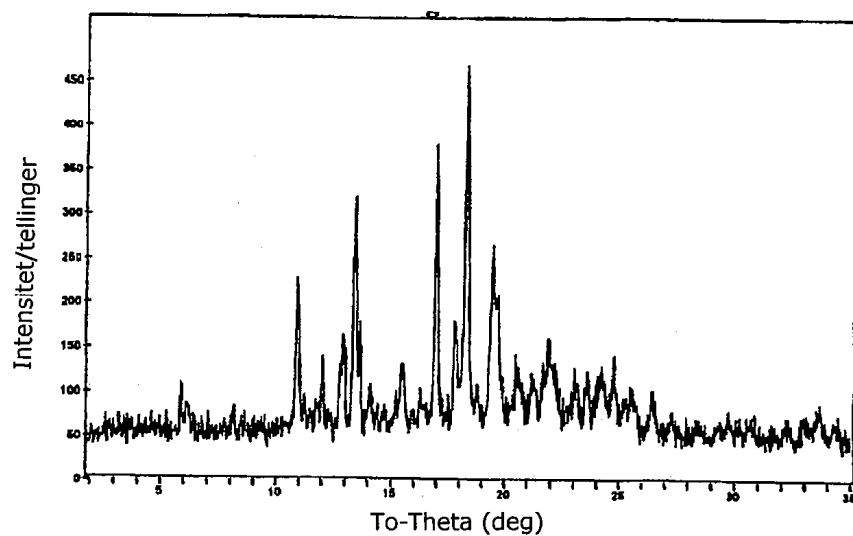
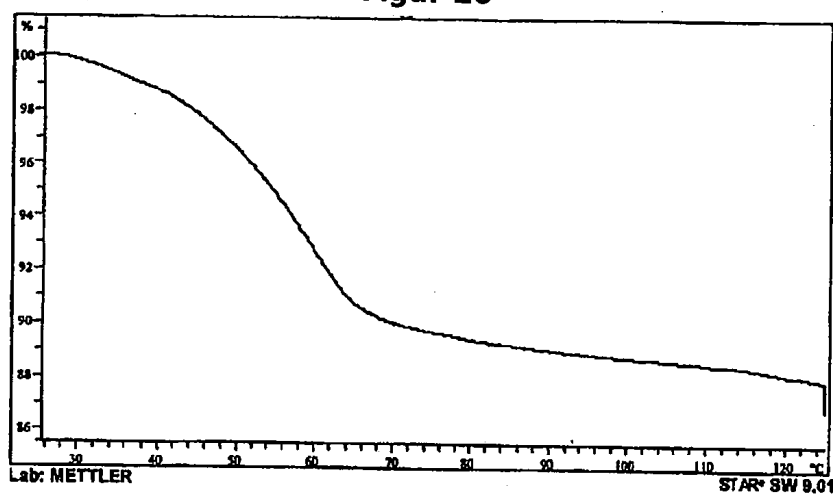
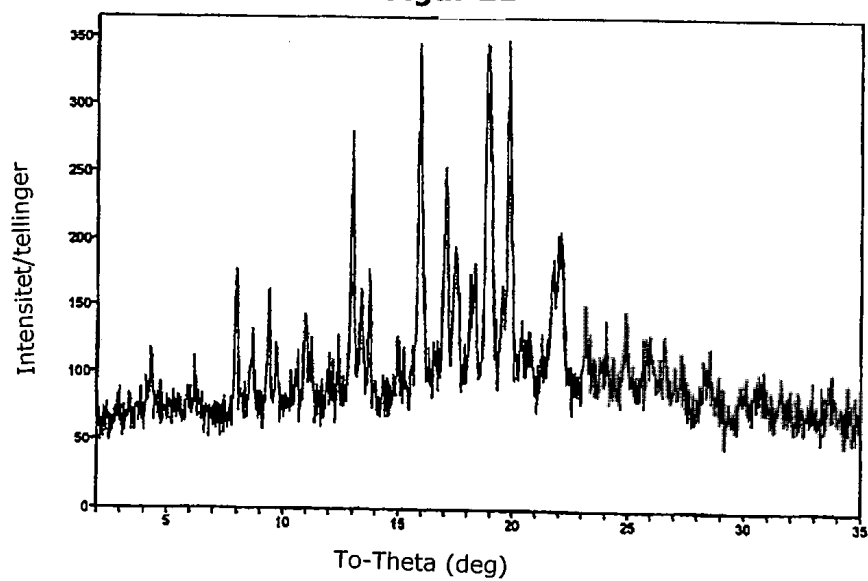
Figur 4**Figur 5****Figur 6**

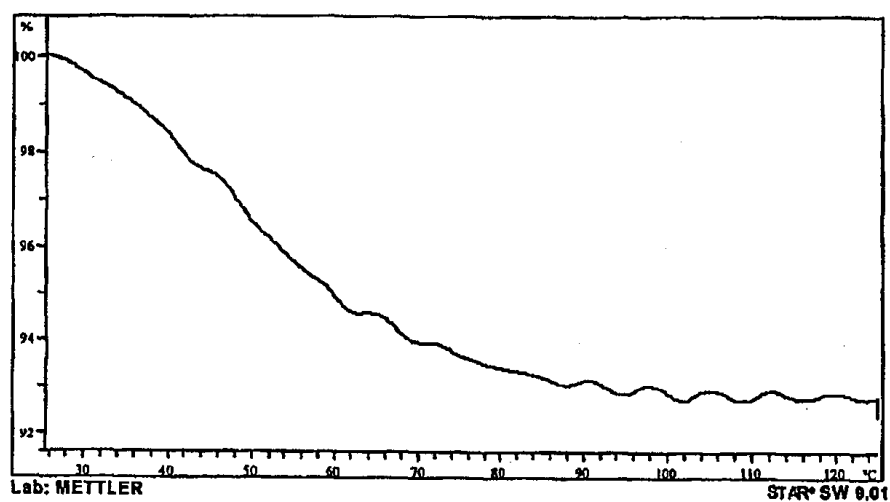
Figur 7**Figur 8****Figur 9**

Figur 10**Figur 11****Figur 12**

Figur 13**Figur 14****Figur 15**

Figur 16**Figur 17****Figur 18**

Figur 19**Figur 20****Figur 21**

Figur 22**Figur 23**