



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2393782 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 213/61 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
C07D 213/89 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2013.02.11
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2012.09.12
(86)	Europeisk søknadsnr	10704746.6
(86)	Europeisk innleveringsdag	2010.02.04
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2011.12.14
(30)	Prioritet	2009.02.06, EP, 09001660
(84)	Utpekte stater	AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO SE SI SK SM TR
	Utpekte samarbeidende stater	AL BA RS
(73)	Innehaver	Chiesi Farmaceutici S.p.A., Via Palermo, 26/A, 43100 Parma, Italia
(72)	Oppfinner	AMARI, Gabriele, Via Palermo 26/A, I-43100 Parma, Italia ARMANI, Elisabetta, Via Palermo 26/A, I-43100 Parma, Italia DELCANALE, Maurizio, Via Palermo 26/A, I-43100 Parma, Italia
(74)	Fullmektig	Acapo AS, Postboks 1880 Nordnes, 5817 BERGEN, Norge

(54)	Benevnelse	Benzosyre(1-fenyl-2-pyridin-4-yl) etylestere som inhibitorer av fosfodiesterase
(56)	Anførte publikasjoner	WO-A-2008/006509 WO-A-2009/018909 WO-A-95/01338 ODINGO J O: "Inhibitors of PDE4: A review of recent patent literature" EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS, INFORMA HEALTHCARE, GB, vol. 15, no. 7, 1 January 2005 (2005-01-01), pages 773-787, XP002413778 ISSN: 1354-3776

Område for oppfinnelsen

Den foreliggende oppfinnelse vedrører inhibitorer av enzymet fosfodiesterase 4 (PDE4). Nærmere bestemt, oppfinnelsen vedrører 1-fenyl-2-pyridinylalkylalkoholderivater, frem-
5 gangsmåte for fremstilling derav, sammensetninger omfattende disse, kombinasjoner og terapeutiske anvendelser derav.

Bakgrunn for oppfinnelsen

10 Luftveisobstruksjon karakteriserer en rekke alvorlige respirasjonssykdommer, en rekke alvorlige respirasjonssykdommer inkluderende astma og kronisk obstruktiv lungesykdom (COPD). Hendelser som fører til luftveisobstruksjon inkluderer ødem i luftveisveggene, øket produksjon av mukus og inflammasjon.

15 Medikamenter for å behandle luftveissykdommer så som astma og COPD administreres for tiden gjennom inhalering. En av fordelene med inhaleringsruten over den systemiske er mulighet for avgivelse av medikamentet direkte ved virkningsstedet, og at man unngår systemiske bieffekter og således tilveiebringer en hurtigere klinisk respons og et høyere terapeutisk forhold.

20 Inhalerte kortikosteroider er for tiden gjeldende opprettholdelsesterapi for astma, og sammen med bronkodilator β_2 -agonister for akutt symptomlindring danner de hovedveien for gjeldende terapi for sykdommen. Gjeldende behandling av COPD er i stor grad symptomatisk ved hjelp av bronkodilaterende terapi med inhalerte anti-kolinerge og inhalerte β_2 -adrenoseptoragonister. Imidlertid, kortikosteroider reduserer ikke inflammatorisk respons i COPD
25 slik de gjør for astma.

En annen klasse terapeutiske midler som er under undersøkelse i lys av deres anti-inflammatoriske effekter for behandling av inflammatoriske respiratoriske sykdommer så
30 som astma og COPD er representert med inhibitorer av fosfodiesteraseenzymene (PDEer), spesielt fosfodiesterase type 4 (heretter benevnt som PDE4).

Forskjellige forbindelser som virker som PDE4-inhibitorer har blitt beskrevet. Imidlertid har
anvendelse av flere PDE4-inhibitorer av første generasjon så som rolipram og piklamilast
35 vært begrenset på grunn av deres uønskede bieffekter som kvalme, utskillelse av magesyre

og emesis på grunn av deres virkning på PDE4 i sentralnervesystemet og grunnet deres virkning på PDE4 i parietale celler i tarmen.

Årsakene til disse bieffektene har blitt grundig undersøkt.

5

Det har blitt funnet at PDE4 eksisterer i to forskjellige former som representerer forskjellige konformasjoner, som ble angitt som høyaffinitet rolipram bindingssete eller HPDE4, spesielt foreliggende i sentralnervesystemet og i parietale celler, og lavaffinitets rolipram bindingssete eller LPDE4 (Jacobitz, S et al Mol. Pharmacol, 1996, 50, 891-899), som finnes i immun- og inflammatoriske celler. Mens begge former synes å oppvise katalytisk aktivitet, så er de forskjellig med hensyn til deres sensitivitet til inhibitorer. Nærmere bestemt, forbindelser med høyere affinitet for LPDE4 synes å være mindre utsatt i å indusere bieffekter så som kvalme, emesis og økt gastrisk sekresjon.

10

15 Forsøk på å adressere LPDE4 har resultert i en liten forbedring i selektivitet for andre generasjons PDE4-inhibitorer så som cilomilast og roflumilast. Imidlertid, selv disse forbindelser tilveiebringes ikke med en god selektivitet mot LPDE4.

Forbindelser med selektiv LPDE4-inhiberingsaktivitet er beskrevet i WO2009/018909.

20

1-fenyl-2-pyridinyl-alkylenalkoholer og deres anvendelse som PDE4-inhibitorer er også beskrevet i WO2008/006509.

PDE4-inhibitorer med en N-(3,5-diklorpyridin-4-yl)-3-syklopropylmetoksy-4-difluor-metoksy-benzamid substruktur er kjent i WO95/01338 og en generell oversikt over PDE4-inhibitorer er gitt i Expert Opin. Ther. Patents 2005, 15(7), 773-787.

25

Den foreliggende oppfinnelse tilveiebringer et sett av potente nye PDE4-inhibitorer med utmerket LPDE4-selektivitet.

30

Det er overraskende blitt funnet at nærvær av sulfonylamid substituenten på benzoatresten betydelig forbedrer effekten.

Videre, det er overraskende blitt funnet at sulfonylamidoderivater ifølge oppfinnelsen, som er (-)-enantiomerer (se karbonatomet markert med stjerne nedenfor) er mer potente enn de korresponderende (+)-enantiomerene og racematene.

35

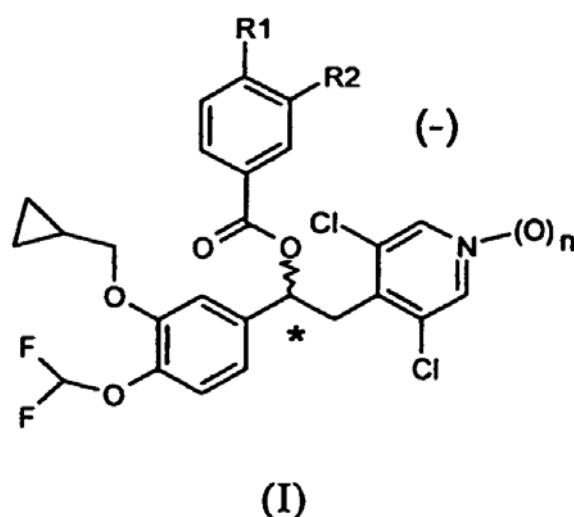
Det er nå blitt funnet at en uventet nyttig terapeutisk effekt, fortrinnsvis en synergistisk effekt, oppnås med behandling av inflammatoriske eller obstruktive sykdommer i respirasjonskanalen idet forbindelsene ifølge oppfinnelsen anvendes i kombinasjon med en langtidsvirkende β_2 -agonist.

5

Sammendrag av oppfinnelsen

Foreliggende oppfinnelse vedrører forbindelser med generell formel (I) som (-)-enantiomerer, som fungerer som inhibitorer av fosfodiesterase 4 (PDE4)-enzymet, og fremgangsmåter for fremstilling derav, sammensetninger omfattende slike og terapeutiske anvendelser derav

10



15 hvor n er 0 eller 1;

R1 og R2 kan være de samme eller forskjellige, og er valgt blant gruppen som består av:

20

- lineær eller forgrenet C_1 - C_6 alkyl, valgfritt substituert med én eller flere halogenatomer;
- OR3 hvor R3 er en lineær eller forgrenet C_1 - C_6 alkyl, valgfritt substituert med én eller flere halogenatomer eller C_3 - C_7 sykloalkylgrupper; og
- $HNSO_2R_4$ hvor R4 er en lineær eller forgrenet C_1 - C_4 alkyl, valgfritt substituert med én eller flere halogenatomer,

25

hvor minst én av R1 og R2 er $HNSO_2R_4$.

Oppfinnelsen omfatter også farmasøytisk akseptable hydrater, solvater, uorganiske eller organiske salter derav, f.eks. natrium, kalium og lysinsalter.

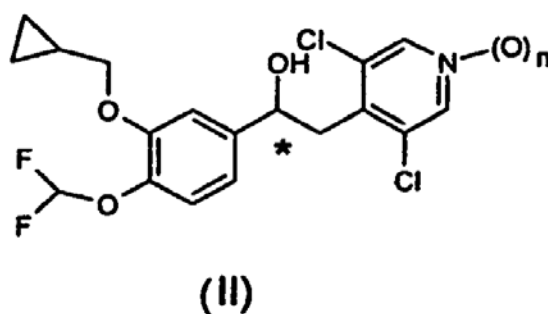
5 Foreliggende oppfinnelse vedrører også en fremgangsmåte for fremstilling av forbindelsene av formel (I) som angitt i Skjema 1, som omfatter å omdanne aldehyd (1) med metyldiklorpyridin (2) for å oppnå racemisk alkohol (3). Den siste kondenseres med en kiralsyre så som (S)-naproksen eller (S)-acetylmandelsyre for å oppnå en diastereomerisk blanding (10) eller (5), respektivt, som vist i ruter 1 eller 2 i skjema 1. Separasjon til de enkelte diastereoisomerer respektivt (11) og (13) eller (6) og (8) utføres med kromatografi, krystallisering eller 10 andre kjente metoder, som etter spalting gir de respektive enantiomeriske alkoholer (-) (12) og (+) (14) eller (+) (7) og (-) (9). Til slutt vil omdanning med en egnet benzosyre (15), gir enantiomerene (+) (14) eller (+) (7) forbindelser med generell formel (I).

15 Den foreliggende oppfinnelse vedrører også en fremgangsmåte for fremstilling av forbindelser av formel (I) hvor n er 0 som angitt i Skjema 1, som omfatter omdanning av enhver enantiomerisk alkohol, for eksempel (+) (14), med en benzosyre (15).

20 Den foreliggende oppfinnelse vedrører også en fremgangsmåte for fremstilling av forbindelser av formel (I) hvor n er 1 som angitt i Skjema 1, som omfatter oksidering av enantiomerisk alkohol (+) (14) ved hjelp av et oksiderende middel så som 3-klorperbenzosyre, pereddiksyre eller hydrogenperoksid for å oppnå alkoholen (+) enantiomeren (7), som ved omdanning med en benzosyre av formel (15) gir forbindelser av formel (I), hvor n er 1.

25 Den foreliggende oppfinnelse vedrører også en fremgangsmåte for fremstilling av forbindelsene av formel (I) hvor n er 1 som angitt i Skjema 1, som omfatter oksidering av estere av formel (I) hvor n er 0 ved hjelp av et oksiderende middel så som 3-klorperbenzosyre, pereddiksyre eller hydrogen peroksid.

30 Den foreliggende oppfinnelse vedrører også mellomproduktforbindelser av generell formel (II)



hvor n er som definert over, og karbonatomet representert med en stjerne nedenfor viser en (S)-konfigurasjon.

5

Den foreliggende oppfinnelse tilveiebringer også farmasøytiske sammensetninger omfattende en forbindelse av formel (I) og én eller flere farmasøytiske akseptable bærere og/eller eksipienter.

- 10 Den foreliggende oppfinnelse tilveiebringer også farmasøytiske preparater egnet for administrering med inhalering.

Den foreliggende oppfinnelse tilveiebringer også kombinasjoner av en forbindelse av formel (I) med en andre komponent valgt blant klasser av langtidsvirkende β_2 -agonister, M3-antagonister og kortikosteroider.

15

Den foreliggende oppfinnelse tilveiebringer også kombinasjoner av en forbindelse av formel (I) med en langtidsvirkende β_2 -agonist valgt blant gruppen som består av karmoterol, GSK-642444, indakaterol, milveterol, arformoterol, formoterol, salbutamol, formoterol, levalbuterol, terbutalin, AZD-3199, BI-1744-CL, LAS-100977, bambuterol, isoproterenol, procaterol, clenbuterol, reproterol, fenoterol og ASF-1020.

20

Den foreliggende oppfinnelse tilveiebringer også kombinasjoner av en forbindelse av formel (I) med en M3-antagonist valgt blant gruppen som består av aclidinium, tiotropium, ipratropium og oksitropium.

25

Den foreliggende oppfinnelse tilveiebringer også kombinasjoner av en forbindelse av formel (I) med et kortikosteroid valgt blant gruppen som består av deksametason, flutikason, flutikason furoat, prednisolon, betametason, budesonid, mometason, mometason furoat, triamcinolon acetonid, ciclesonid, TPI-1020, beklometason, beklometason dipropionat, prednison, deflazakort, hydrokortison, QAE-397 og flunisolid.

30

I en foretrukket utførelse tilveiebringer foreliggende oppfinnelse kombinasjoner av en forbindelse av formel (I) med formoterol eller karmoterol.

- 5 Den foreliggende oppfinnelse tilveiebringer forbindelser av formel (I) for anvendelse som et medikament.

Også tilveiebrakt er anvendelse av forbindelsene av formel (I) for fremstilling av et medikament for å hindre eller behandle enhver sykdom hvor aktiviteten av PDE4-reseptorene er implisert og inhibering av PDE4-reseptoraktiviteten er ønskelig.

10

Den foreliggende søknad beskriver også en fremgangsmåte for hindring eller behandling av enhver sykdom hvor aktiviteten av PDE4-reseptorene er implisert og inhibering av PDE4-reseptoraktiviteten er ønskelig, hvor fremgangsmåtene omfatter å administrere til en pasient i behov derav en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse av formel (I).

15

De ovenfor angitte anvendelser eller fremgangsmåter omfatter en forbindelse av formel (I) enten alene eller kombinert med andre aktive ingredienser blant de som er rapportert tidligere.

20

Ovenfor angitte sykdommer hvor aktiviteten av PDE-reseptorene og inhibering av PDE4-reseptorene er implisert, omfatter sykdommer av respirasjonskanalen, karakterisert med luftveisobstruksjon så som astma og COPD.

- 25 Videre, oppfinnelsen vedrører også anvendelse av forbindelsene av formel (I) for *in vitro* inhibering av PDE4.

Oppfinnelse vedrører også en anordning som kan være en enkelt- eller multidoseringstørrpulver inhalator, en måledoseringsinhalator eller en mykstøvsnebulisator omfattende en forbindelse av formel (I).

30

Oppfinnelsen vedrører også et kitt omfattende de farmasøytiske sammensetninger av forbindelsene av formel (I), alene eller i kombinasjon med en ytterligere farmasøytisk ingrediens, i samblanding med én eller flere farmasøytisk akseptable bærere og/eller eksipienter, og en anordning som kan være en enkelt- eller multidoseringstørrpulver inhalator, en måledoseringsinhalator eller en mykstøvsnebulisator

35

Definisjoner

Termen «halogenatomer» som anvendt heri inkluderer fluor, klor, brom og jod.

- 5 Som anvendt heri, uttrykket «lineær eller forgrenet C₁-C_x-alkyl» hvor x er et heltall større enn 1, så som C₁-C₆ eller C₁-C₄-alkyl, refererer til rettkjedet eller forgrenet kjede alkylgrupper hvor antall karbonatomer er i området 1 til x (f.eks. 1 til 6 eller 1 til 4). Eksempler på alkylgrupper kan således inkludere metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, t-butyl, pentyl, heksyl og lignende.

10

Valgfritt, i nevnte grupper, kan én eller flere hydrogenatomer erstattes av halogenatomer, fortrinnsvis klor og fluor.

15

Som anvendt heri, uttrykket «C₃-C₇-sykloalkyl» refererer til sykliske ikke-aromatiske hydrokarbongrupper inneholdende 3 til 7 ringkarbonatomer. Eksempler på slike kan inkludere syklopropyl, syklobutyl, syklopentyl, sykloheksyl og sykloheptyl.

20

Med mindre annet er tilveiebrakt, idet man refererer til kirale forbindelser, betyr en grad av renhet «i hovedsak ren» her at minst større enn ca. 97% kiral renhet, fortrinnsvis større enn 99% og mest foretrukket større enn 99.9%.

Figur

25

Figuren viser eksistens av en synergisk virkning for en foretrukket utførelse ifølge foreliggende oppfinnelse.

OA = ovoalbumin

C1 = 3-syklopropylmetoksy-4-metansulfonylamino-benzosyre 1-(3-syklopropylmetoksy-4-difluormetoksy-fenyl)-2-(3,5-diklor-pyridin-4-yl)-etylester

30

CARM = karmoterol

Detaljert beskrivelse av oppfinnelsen

35

Oppfinnelsen vedrører forbindelser som virker som inhibitorer av enzymet fosfodiesterase 4 (PDE4).

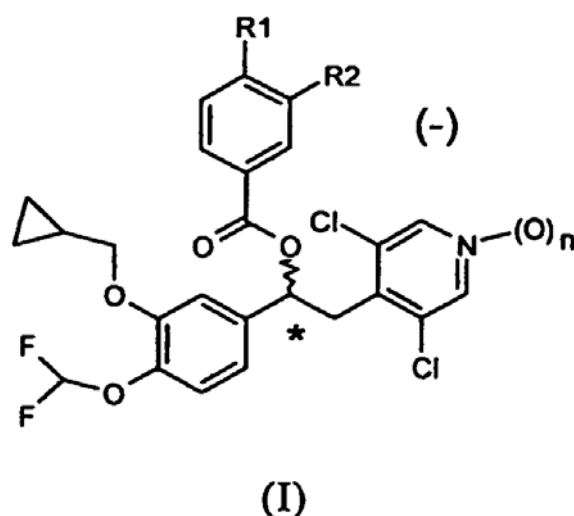
Nevnte forbindelser inhiberer omdanning av sykliske nukleotider, spesielt syklisk adenosin monofosfat (cAMP) til deres inaktive 5'-mononukleotidformer.

I luftveiene fører de fysiologiske responser til forhøyete intracellulære nivåer av sykliske nukleotider, spesielt cAMP, til undertrykkelse av aktiviteten av immun- og pro-inflammatoriske celler så som mastceller, makrofager, T-lymfocytter, eosinofiler og neutrofiler, som resulterer i en nedgang i frigivelse av inflammatoriske mediatorer som inkluderer cytokiner så som IL-1, IL-3 og tumornekrosefaktor-alfa (TNF- α). Det fører også til relaksasjon av glatt muskelvev i luftveiene og en reduksjon i ødem.

Det katalytiske setet til PDE4 har tidligere blitt identifisert: det består i hovedsak av en hydrofob region med to sub-lommer, f.eks. S_0 og S_1 , og en hydrofil region inneholdende metallionene Zn^{2+} og Mg^{2+} , som deretter omfatter sub-lommen S_2 som er spredt rundt metallionene og en sub-lomme S_3 med forgreninger tilnærmet 90° fra midten av den hydrofobiske lomme. Det meste av de kjente forbindelsene er tilveiebrakt med en enhet som er i stand til å interagere med sub-lommene S_0 og S_1 av den hydrofobiske region så som en substituert katekolgruppe og med en annen enhet i stand til indirekte å interagere med metallionene av S_2 -sublommen, for eksempel en heteroring så som pyridin eller pyrrolidon.

Den foreliggende oppfinnelse vedrører forbindelser som kan opprettholde interaksjon med sub-lommene. S_0 og S_1 ved hjelp av en substituert katekolenhet og interaksjonen med metallionregionen ved hjelp av pyridinringen som andre kjente PDE4-inhibitorer, men som til forskjell fra disse har nærvær av en sulfonylaminobenzosyregruppe, som muliggjør at de etablerer en ytterligere interaksjon med sub-lommen S_3 .

Nærmere bestemt vedrører foreliggende oppfinnelse forbindelser med generell formel (I) som definert tidligere, inkluderende farmasøytisk akseptable uorganiske og organiske salter, hydrater, solvater eller addisjonskomplekser derav.



Foretrukne grupper av forbindelser av formel (I) er de hvor:

- | | |
|----|--|
| 5 | <ul style="list-style-type: none"> - R1 er HNSO₂R₄, R2 er OR₃ og n er 0; - R1 er HNSO₂R₄, R2 er OR₃ og n er 1; - R1 er HNSO₂R₄, hvor R₄ er metyl, R2 er OR₃, hvor R₃ er syklopropylmetyl og n er 0; - R1 er HNSO₂R₄, hvor R₄ er metyl, R2 er OR₃, hvor er syklopropylmetyl og n er 1; |
| 10 | <ul style="list-style-type: none"> - R1 er lineær eller forgrenet C₁-C₆ alkyl, R2 er HNSO₂R₄ og n er 0; - R1 er metyl, R2 er HNSO₂R₄, hvor R₄ er metyl og n er 0; - R1 er lineær eller forgrenet C₁-C₆ alkyl, R2 er HNSO₂R₄ og n er 1; - R1 er metyl, R2 er HNSO₂R₄, hvor R₄ er metyl og n er 1; - R2 er lineær eller forgrenet C₁-C₆ alkyl, R1 er HNSO₂R₄ og n er 0; |
| 15 | <ul style="list-style-type: none"> - R2 er metyl, R1 er HNSO₂R₄, hvor R₄ er metyl og n er 0; - R2 er lineær eller forgrenet C₁-C₆ alkyl, R1 er HNSO₂R₄ og n er 1; - R2 er metyl, R1 er HNSO₂R₄, hvor R₄ er metyl og n er 1; - R1 er OR₃, R2 er HNSO₂R₄ og n er 0; - R1 er OR₃, R2 er HNSO₂R₄ og n er 1; |
| 20 | <ul style="list-style-type: none"> - R1 er OR₃, hvor R₃ er syklopropylmetyl, R2 er HNSO₂R₄ og R₄ er metyl og n er 1; - R1 er OR₃, R2 er HNSO₂R₄ og n er 1; - både R1 og R2 er HNSO₂R₄ og n er 0; - både R1 og R2 er HNSO₂R₄, hvor R₄ er metyl og n er 0; - både R1 og R2 er HNSO₂R₄ og n er 1; |
| 25 | <ul style="list-style-type: none"> - både R1 og R2 er HNSO₂R₄, hvor R₄ er metyl og n er 1. |

Det vil være åpenbart for den fagkyndige at forbindelsene av generell formel (I) minst inneholder ett asymmetrisk senter, for tiden representert ved karbonatomer med en stjerne nedenfor, og eksisterer derfor som optiske stereoisomerer.

- 5 Foreliggende oppfinnelse vedrører forbindelser av formel (I) som er (-)-enantiomerer med konfigurasjon (S) ved karbonatomer representert med en stjerne nedenfor.

Foreliggende oppfinnelse vedrører også mellomproduktforbindelser av formel (II) hvor karbonatomet representert med en stjerne nedenfor viser en (S)-konfigurasjon.

10

Forbindelsene av formel (I) viser en *in vitro* inhibitorisk aktivitet mot PDE4-enzymet i nM-området og de oppviser en betydelig aktivitet i lungene ved intra-trakeal administrering i en dyremodell for COPD.

- 15 De kan også oppvise forlenget pulmonare nivå i lungene, og er ikke-detekterbart i plasma, som er en indeks på en kort systemisk virkning.

I samsvar med foretrukne utførelser, foreliggende oppfinnelse tilveiebringer forbindelsene av formel (I) rapportert nedenfor:

20

Forbindelse	Kjemisk navn
C1	(-)-3-syklopropylmetoksy-4-metansulfonylamino-benzosyre 1-(3-syklopropylmetoksy-4-difluormetoksyfenyl)-2-(3,5-diklor-pyridin-4-yl)-etyler
C2	(-)-3-syklopropylmetoksy-4-metansulfonylamino-benzosyre 1-(3-syklopropylmetoksy-4-difluormetoksyfenyl)-2-(3,5-diklor-1-oksy-pyridin-4-yl)-etyler
C3	(-)-4-syklopropylmetoksy-3-metansulfonylamino-benzosyre 1-(3-syklopropylmetoksy-4-difluormetoksyfenyl)-2-(3,5-diklor-1-oksy-pyridin-4-yl)-etyler
C4	(-)-3,4-bis-metansulfonylamino-benzosyre 1-(3-syklopropyl-metoksy-4-difluormetoksyfenyl)-2-(3,5-diklor-1-oksy-pyridin-4-yl)-etyler
C5	(-)-3-metansulfonylamino-4-metyl-benzosyre 1-(3-syklopropyl-metoksy-4-difluormetoksyfenyl)-2-(3,5-diklor-1-oksy-pyridin-4-yl)-etyler
C6	(-)-4-metansulfonylamino-3-metyl-benzosyre 1-(3-syklopropylmetoksy-4-difluormetoksyfenyl)-2-(3,5-diklor-1-oksy-pyridin-4-yl)-etyler

De ovenfor nevnte forbindelser har hensiktsmessig blitt identifisert som (-)-enantiomerer som, imidlertid, har (S)-konfigurasjon ved karbonatomet markert med en stjerne. Så sådan, de samme forbindelser kan også identifiseres med følgende tabell:

Forbindelse	Kjemisk navn
C1	3-syklopropylmetoksy-4-metansulfonylamino-benzosyre 1-(S)-(3-syklopropylmetoksy-4-difluormetoksyfenyl)-2-(3,5-diklor-pyridin-4-yl)-etylester
C2	3-syklopropylmetoksy-4-metansulfonylamino-benzosyre 1-(S)-(3-syklopropylmetoksy-4-difluormetoksyfenyl)-2-(3,5-diklor-1-oksy-pyridin-4-yl)-etylester
C3	4-syklopropylmetoksy-3-metansulfonylamino-benzosyre 1-(S)-(3-syklopropylmetoksy-4-difluormetoksyfenyl)-2-(3,5-diklor-1-oksy-pyridin-4-yl)-etylester
C4	3,4-bis-metansulfonylamino-benzosyre 1-(S)-(3-syklopropyl-metoksy-4-difluormetoksyfenyl)-2-(3,5-diklor-1-oksy-pyridin-4-yl)-etylester
C5	3-metansulfonylamino-4-metyl-benzosyre 1-(S)-(3-syklopropyl-metoksy-4-difluormetoksyfenyl)-2-(3,5-diklor-1-oksy-pyridin-4-yl)-etylester
C6	4-metansulfonylamino-3-metyl-benzosyre 1-(S)-(3-syklopropylmetoksy-4-difluormetoksyfenyl)-2-(3,5-diklor-1-oksy-pyridin-4-yl)-etylester

5

Hensiktsmessig, forbindelsene ifølge oppfinnelsen er karakterisert med selektivitet mot LPDE4 som er høyere enn mot HPDE4, som oppnådd med bestemmelse av deres IC₅₀-verdier.

- 10 I tilfelle LPDE4, IC₅₀ er den molare konsentrasjon av testforbindelsen som produserer 50% inhibering av cAMP-forsvinning, undersøkt som beskrevet i Cortijo J et al Br J Pharmacol 1993, 108: 562-568. I tilfellet HPDE4, IC₅₀ er den molare konsentrasjon av testforbindelsen som produserer 50% inhibering av bindingen av [H³] rolipram, undersøkt som beskrevet i Duplantier AJ et al J Med Chem 1996; 39: 120-125.

15

Fortrinnsvis, HPDE4/LPDE4 IC₅₀-forholdet for forbindelsene ifølge oppfinnelsen er høyere enn 5, mer fortrinnsvis høyere enn 10, enda mer foretrukket høyere enn 20, og mest foretrukket høyere enn 100.

- 20 Forbindelsene av formel (I) kan fremstilles konvensjonelt i samsvar med kjente metoder. Noen av fremgangsmåtene som kan anvendes er beskrevet nedenfor og rapportert i skjema 1.

Fremgangsmåte for fremstilling av forbindelser av formel (I)

I samsvar med en bestemt utførelse av foreliggende oppfinnelse kan forbindelsene av formel (I) fremstilles, for eksempel, ved å følge de syntesereaksjonsveier som beskrevet i Skjema

5 1.

Racemisk alkohol (3) kan fremstilles ved å omdanne aldehyd (1) med metyldiklorpyridin (2).

10 Rute 1 – racemisk alkohol (3) kan separeres til (-) (12) og (+) (14) enantiomerer med kjente metoder, så som ved omdanning av den racemiske blanding med et egnet kiralt hjelpemiddel og således oppnå en blanding av diastereoisomerer. Slike diastereoisomerer kan separeres ved krystallisering eller med kromatografi eller ved hjelp av enzymer i samsvar med kjente metoder. Deretter kan det kirale hjelpemiddel fjernes fra diastereoisomerene og gi den ønskede kirale alkohol som en enkelt enantiomer. Alternativt, den alkoholiske racemiske blanding kan resolveres ved hjelp av kromatografi med en kiral stasjonær fase, i

15 samsvar med kjente metoder (Ref: «Enantiomer Separation: Fundamentals and Practical Methods» F. Toda, Springer-Verlag 204; «Drug Stereochemistry: Analytical Methods and Pharmacology», Irving W. Wainer, CRC Press, 1993).

20 Nærmere bestemt, racemisk alkohol (3) kan kondenseres med en kiral syre så som (S)-naproksen og den oppnådde diastereomeriske blanding (10) kan separeres til to enkle diastereoisomerer (11) og (13) med kromatografi. Etter spalting av de enkelte diastereomeriske estere ved hydrolyse i et vandig oppløsningsmiddel eller ved alkoholyse i et alkoholisk oppløsningsmiddel, ved anvendelse av sure eller basiske betingelser, kan

25 enantiomerisk rene alkoholmellomprodukter (-) (12) og (+) (14) oppnås.

Rute 2 – racemat (4), oppnådd ved oksidering av racemat (3) utført i samsvar med konvensjonelle metoder, kan omdannes med en kiral syre så som (S)-acetylmandelsyre for å oppnå en blanding av to diastereoisomerer (5). Ved triturering med dietyleter og krystallisering i

30 oppløsningsmiddel så som en isopropanol, etanol eller metanol, eller med kromatografisk separering, kan enkelte diastereomeriske estere (6) og (8) oppnås.

Etter spalting av de enkelte diastereomeriske estere med hydrolyse i et vandig oppløsningsmiddel eller med alkoholyse i et alkoholisk oppløsningsmiddel, ved anvendelse av sure eller

35 basiske betingelser, kan enantiomerisk rene alkoholmellomprodukter (+) (7) og (-) (9) oppnås.

- Forbindelser med generell formel (I) hvor n er 0 kan fremstilles ved å omdanne den egnete enantiomeriske alkohol (+) (14) med benzosyre (15) i nærvær av en egnet sterk base så som litium diisopropylamid (LDA), NaH eller dimetylamino­pyridin (DMAP) og i nærvær av et kondenserende middel så som 1-etyl-3-[3-dimetylamino­propyl]karbodiimid hydroklorid (EDC) eller N-hydroksybenzotriazol (HOBT) i et oppløsningsmiddel så som diklormetan. Andre oppløsningsmidler kan benyttes, så som dimetylformamid (DMF), tetrahydrofuran (THF), kloroform, dioksan eller ethvert annet egnet aprotisk oppløsningsmiddel kjent for de fagkyndige innen feltet. I en bestemt utførelse kan reaksjonen utføres i fravær av oppløsningsmidler.
- 10 Forbindelser av formel (I) hvor n er 1 kan fremstilles ved å oksidere korresponderende forbindelser av formel (I) hvor n er 0 ved hjelp av et oksiderende middel så som 3-klorperbenzosyre, peredditsyre eller hydrogenperoksid i oppløsningsmidler så som kloroform, diklormetan eller eddiksyre (rute B).
- 15 Alternativt, forbindelser av formel (I) hvor n er 1 kan også fremstilles ved først å oksidere alkohol-enantiomerer (+) (14), ved hjelp av ovenfor nevnte operative betingelser, for således å oppnå alkohol-enantiomerer (+) (7). Påfølgende reaksjon mellom den gitte alkohol-enantiomerer med en benzosyre av formel (15) tilveiebringer således ovenfor nevnte forbindelser av formel (I), hvor n er 0 (rute A).
- 20 Separasjon av (+) (7) og (-) (9) enantiomerene fra racemisk alkohol (4), kan deretter oppnås ved oksidering av racemisk alkohol (3), kan utføres med kjente metoder, som beskrevet ovenfor for separasjon av enantiomerer av racemisk alkohol (3).
- 25 Den fagkyndige vil være klar over at valgfrie variasjoner av syntesetrinnene rapportert i skjema 1 kan anvendes for fremstilling av forbindelsene ifølge oppfinnelsen.
- Vi vil spesielt påpeke at rekkefølgen av reaksjonene som kan utføres for å få de ønskede forbindelsene eller mellomprodukter derav, og likeledes valg av operasjonsbetingelser kan tilpasses, inkluderende oppløsningsmidler, valgfrie oksiderende midler, kondenserende midler, og lignende.
- 30 Som et eksempel, i tilfelle kjemisk reaktive substituent­er foreliggende i enhver av utgangsmaterialene eller mellomprodukter derav, idet dette kan gi opphav til uønskede side­reaksjoner, kan hensiktsmessig beskyttelse av disse substituent­er utføres før reaksjonen finner sted.
- 35

Analogt, påfølgende avbeskyttelse må deretter utføres, for igjen å oppnå de ovenfor kjemiske reaktive substituenten eller grupper i sin frie form.

- 5 Beskyttelse og avbeskyttelse av funksjonelle grupper er beskrevet i " Protective Groups in Organic Chemistry" 3rd edition, T.W. Greene and P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience (1999) og " Protecting Groups", P.J. Kocienski, Georg Thieme Verlag (1994).

- 10 I samsvar med foreliggende fremgangsmåte for fremstilling av forbindelsene ifølge oppfinnelsen, og varianter derav, kan utgangsmaterialene av formel (1) og (2) og likeledes ytterligere reaktanter (for eksempel av formel (15)), hjelpemidler for kiralitet, oppløsningsmidler eller andre midler som benyttes, er kjente eller kan enkelt fremstilles i samsvar med kjente metoder.

- 15 Den foreliggende oppfinnelse tilveiebringer også farmasøytiske sammensetninger av forbindelser av formel (I) i samblanding med én eller flere farmasøytisk akseptable bærere, for eksempel de som er beskrevet i Remington's Pharmaceutical Sciences Handbook, XVII Ed., Mack Pub., NY., U.S.A.

- 20 Eksempler inkluderer fortynningsmidler (så som sukrose, mannitol, laktose, stivelse) og kjente eksipienter, inkluderende suspenderende midler, solubilisierende midler, buffermidler, bindemidler, desintegrerende midler, konserverende midler, fargemidler, smaksmidler, smøremidler og lignende. Tidsfrigivelseskapsler, tabletter og geler er også fordelaktig ved administrering av forbindelsene ifølge oppfinnelsen.

- 25 Administrering av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan utføres i samsvar med pasientens behov, for eksempel oralt, nasalt, parenteralt, for eksempel subkutanøst, intravenøst, intramuskulært, intrasternalt og ved infusjon, ved inhalering, rektalt, vaginalt, topikalt, lokalt, transdermalt og ved okular administrering. Forskjellige faststoff orale doseringsformer kan anvendes for administrering av forbindelsene ifølge oppfinnelsen inkluderende slike
30 faststoff-former som tabletter, gelcaps, kapsler, kaplets, granuler, lozenger og bulkpulvere.

- 35 Forskjellige væskeformige orale doseringsformer kan også anvendes for administrering av forbindelsene ifølge oppfinnelsen, inkluderende vandige og ikke-vandige løsninger, emulsjoner, suspensjoner, sirupper og eliksirer. Slike doseringsformer kan også inneholde kjente egnede inerte fortynningsmidler, så som vann og kjente egnede eksipienter så som konserveringsmidler, fuktmidler, søtningsmidler, smaksmidler, og likeledes midler for å emulsifisere og/eller suspendere forbindelsene ifølge oppfinnelsen. Forbindelsene ifølge oppfinnelsen

kan injiseres, for eksempel, intravenøst, i form av en isoton steril løsning. Andre kjente preparater er også mulig.

5 Stikkpiller for rektal administrering av kjente forbindelser ifølge oppfinnelsen kan fremstilles ved å blande forbindelsen med en egnet eksipient så som kakaosmør, salicylater og polyetylenglykoler.

10 Formuleringer for vaginal administrering kan være i form av kremer, gel, pasta, skum eller sprayform inneholdende, i tillegg til den aktive ingrediens, konvensjonelle bærere.

For topikal administrering kan farmasøytiske sammensetninger være i form av kremer, salver, linimenter, lotion, emulsjoner, suspensjoner, geler, løsninger, pastaer, pulvere, sprayer og dråper egnet for administrering til hud, øye, øre eller nese. Topikal administrering kan også involvere transdermal administrering, for eksempel ved hjelp av midler av transdermale lapper.

For behandling av sykdommer i respirasjonskanalen administreres forbindelsene ifølge oppfinnelsen fortrinnsvis med inhalering.

20 Inhalerbare preparater inkluderer inhalerbare pulvere, drivmiddelinnholdende måle-aerosoler eller drivmiddelfrie inhalerbare formuleringer.

For administrering som et tørt pulver, kan kjente enkelt- eller multidoseringsinhalatorer benyttes. I et slikt tilfelle kan pulveret fylles i gelatin, plast eller annen kapsel, kassett eller blisterpakke eller i et reservoar.

25 Et fortynningsmiddel eller bærer, generelt kjemisk inert til forbindelsene ifølge oppfinnelsen, for eksempel laktose eller ethvert annet additiv egnet for å forbedre respirasjonsfraksjonen, kan tilsettes til pulverforbindelsene ifølge oppfinnelsen.

30 Inhaleringsaerosoler inneholdende drivmiddelgass så som hydrofluoralkaner kan inneholde forbindelsene ifølge oppfinnelsen enten i løsning eller i dispergert form. Drivmiddeldrevne formuleringer kan også inneholde andre ingredienser så som ko-oppløsningsmidler, stabiliserende midler og valgfritt andre eksipienter.

35 Drivmiddelfrie inhalerbare formuleringer omfattende forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan være i form av løsninger eller suspensjoner i en vandig, alkoholisk eller hydroalkoholisk

medium og de kan avgis ved kjente jet- eller ultralydnebuliserende midler eller med myk-støv nebuliserer så som Respimat®.

- 5 Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan administreres som eneste aktive middel eller i kombinasjon med ett eller flere andre farmasøytisk aktive ingredienser inkluderende de som for tiden anvendes i behandling av respirasjonsforstyrrelser, for eksempel β_2 -agonister, kortikosteroider og M3-antagonister.

- 10 Doseringene av forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan avhenge av en rekke faktorer inkluderende den bestemte sykdom som skal behandles, alvorligheten av symptomene, administrasjonsrute, frekvens produseringsintervall, den bestemte forbindelse som benyttes, effektivitet, toksikologisk profil, og farmakokinetisk profil til forbindelsen.

- 15 Fortrinnsvis, forbindelsene av formel (I) kan administreres for eksempel, i en dosering omfattende mellom 0,001 og 1000 mg/dag, fortrinnsvis mellom 0,1 og 500 mg/dag.

Idet de administreres med inhaleringsrute, kan doseringen av forbindelsene av formel (I) fortrinnsvis omfatte mellom 0,01 og 20 mg/dag, fortrinnsvis mellom 0,1 og 10 mg/dag.

- 20 Fortrinnsvis, forbindelsene av formel (I) alene eller kombinert med andre aktive ingredienser kan administreres for hindring og/eller behandling av enhver obstruktiv respirasjonssykdom så som astma, kronisk bronkitt og kronisk obstruktiv lungesykdom (COPD).

- 25 Imidlertid kan forbindelsene av formel (I) administreres for hindring og/eller behandling av enhver sykdom hvor aktiviteten av PDE4-reseptoren er implisert og inhibering av PDE4-reseptoraktivitet er ønskelig, eller en sykdomstilstand som er mediert av PDE4-aktivitet (for eksempel en sykdomstilstand hvor PDE4 er overuttrykt eller overaktiv). Eksempler på slike sykdommer inkluderer: allergisk sykdomstilstander så som atopisk dermatitt, urticaria, allergisk rinitt, allergisk konjunktivitt, vernal konjunktivitt, øsinofil granulom, psoriasis, 30 inflammatorisk artritt, reumatoid artritt, septisk sjokk, ulceraktiv kolitt, Crohns sykdom, reperfusjonsskade av myokardium og hjerne, kronisk glomerulonefrititt, endotoksisk sjokk, cystisk fibrose, arteriell restinose, aterosklerose, keratose, reumatoid spondylitt, osteoartritt, pyrese, diabetes mellitus, pneumokoniose, toksisk og allergisk kontakteksem, atopisk eksem, seborrheisk eksem, lichen simpleks, solbrenthet, svie i anogenitalområde, alopecia 35 areata, hypertrofiske sår, discoid lupus erytematosus, systemisk lupus erytematosus, follikular og pyodertrias i stort område, endogen og eksogen akne, akne rosacea, Beghets

sykdom, anafylaktoid purpura nefrititt, inflammatorisk tarmsykdom, leukemi, multippel sklerose, gastrointestinal sykdom, autoimmun sykdom og lignende.

De kan også inkludere neurologiske og psykiatriske forstyrrelser så som Alzheimers sykdom, multippel sklerose, amyolaterosklerose (ALS), multippelsystem atrofi (MSA), schizofreni, Parkinsons sykdom, Huntingtons sykdom, Picks sykdom, depresjon, slag, og ryggmargssykdom.

Foreliggende oppfinnelse vil nå bli beskrevet ytterligere ved hjelp av påfølgende eksempler:

Eksempel 1

Fremstilling av 1-(3-syklopropylmetoksy-4-difluormetoksy-fenyl)-2-(3,5-diklor-pyridin-4-yl)-etanol (3)

En løsning av 3-syklopropylmetoksy-4-difluormetoksy-benzaldehyd (5,00 g) og 3,5-diklor-4-metylpriidin (2,57 g) i 50 ml tørr THF ble avkjørt til -30°C.

Faststofformig kalium t-butoksid (tBuOK, 1,96 g) ble tilsatt porsjonsvis mens temperaturen ble opprettholdt mellom -30°C og -20°C, og man oppnådde en mørk rød løsning. Etter fullføring av tilsetningen ble blandingen omrørt ved -30°C i 1 t. En mettet vandig løsning av NH₄Cl (50 ml) ble deretter tilsatt til reaksjonsblanding, hvor temperaturen ble opprettholdt mellom -5°C og -10°C. Fargen på reaksjonsblanding ble gul.

Blanding ble deretter ekstrahert med EtOAc. Det organiske sjikt ble tørket over Na₂SO₄ og oppløsningsmiddel ble evaporert av. Resten ble behandlet med 30 ml av en blanding av petroleumseter/ EtOAc =8/2; presipitatet ble filtrert og tørket, og det ble oppnådd 4,83 g av tittelforbindelsen som benyttet i det neste trinn uten ytterligere rensing.
MS/ESI+ 404-406 [MH]⁺.

Eksempel 2

Fremstilling av 1-(3-syklopropylmetoksy-4-difluormetoksyfenyl)-2-(3,5-diklor-1-oksy-pyridin-4-yl)-etanol (4)

Forbindelse (3) (13,0 g) ble oppløst i CH₂Cl₂ (250 ml) og deretter ble m-klor perbenzosyre (16,5 g) tilsatt, og den resulterende løsning ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer. Na₂S₂O₃

(25,4 g) ble tilsatt, og blandingen ble kraftig omrørt ved r.t. i 1 time. Faststoffresten ble filtrert av, løsningen ble vasket med 1N NaOH (3x100 ml) og den organiske fase ble tørket over Na₂SO₄ og oppløsningsmiddel ble evaporert av og ga 10,3 g av det ønskede produkt (4) som et hvitt faststoff som ble anvendt i de neste trinn uten ytterligere rensing.

5 MS/ESI+ 420-422 [MH]⁺

Eksempel 3

10 Fremstilling av acetoksy-fenyl-eddiksyre 1-(3-syklopropylmetoksy-4-difluormetoksy-fenyl)-2-(3,5-diklor-1-oksy-pyridin-4-yl)-etylester (5, blanding av diastereoisomerer)

Forbindelse (4) (19,95 g), (S)-acetylmandelsyre (9,22g), 1-etyl-3-[3-dimetyl-amino propyl]-karbodiimid hydroklorid (18 g) og 4-dimetylaminopyridin (2,89 g) ble oppløst, under N₂-atmosfære, i tørr CH₂Cl₂ (300 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur
15 natten over. En 5% vandig løsning av NaHCO₃ (200 ml) ble tilsatt og den vandige fase ble ekstrahert med CH₂Cl₂ (3 x 100 ml). De kombinerte organiske faser ble tørket over Na₂SO₄ og oppløsningsmiddelet ble evaporert under redusert trykk og ga tittelforbindelsen (5) som blanding av to diastereoisomerer (32 g); og separering av de to diastereoisomerer er beskrevet i eksempler 4 og 6.

20

Eksempel 4

Fremstilling av (+)-Acetoksy-fenyl-eddiksyre 1-(3-syklopropylmetoksy-4-difluormetoksy-fenyl)-2-(3,5-diklor-1-oksy-pyridin-4-yl)-etylester (6)

25

Den ubearbejdede diastereomeriske blanding (5) (32g) ble trituret med Et₂O (100 ml), sonikert og filtrert. Prosedyren ble repetert fire ganger for å oppnå en faststoffblanding anriket i diastereoisomerer (6). Faststoffet ble krystallisert fra iPrOH (80 ml) og filtrert og ga 9,65 g av forbindelse (6) med diastereomerisk renhet >95%. Den diastereomeriske renhet
30 ble bestemt med HPLC-analyser og med analytisk kiral HPLC utført på Chiracel OD kolonne (isokratisk eluering med heksan:isopropanol 40:60, strømningshastighet 0,45 ml/min, retensjonstid = 27,2 min).

MS/ESI⁺ 596, 598 [MH]⁺

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 8,57 (s, 2 H), 7,27 – 7,44 (m, 5 H), 6,91 – 7,18 (m, 1
35 H), 7,03 (t, 1 H), 6,71 - 6,79 (m, 2 H), 5,95 (dd, 1 H), 5,85 (s, 1 H), 3,72 (dd, 1 H), 3,60 (dd, 1 H), 3,41 (dd, 1 H), 3,23 (dd, 1 H), 2,13 (s, 3 H), 1,07 - 1,31 (m, 1 H), 0,48 - 0,72 (m, 2 H),

0,21 - 0,44 (m, 2 H)

$[\alpha]_D = +14^\circ$ (c=0,54, MeOH)

Eksempel 5

5

Fremstilling av (+)-1-1(3-syklopropylmetoksy-4-difluormetoksyfenyl)-2-(3,5-diklor-1-oksy-pyridin-4-yl)-etanol (7)

Forbindelse (6) (6,42 g) ble suspendert i metanol (350 ml) og deretter ble en mettet løsning
 10 av NaHCO_3 (175 ml) tilsatt. Den hvite suspensjon ble kraftig omrørt ved romtemperatur
 natten over. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med CH_2Cl_2 (700 ml) og vasket med en 5%
 vandig løsning av NaHCO_3 (300 ml); den vandige fase ble ekstrahert med CH_2Cl_2 (2 x 300
 ml), de kombinerte organiske sjikt ble tørket over Na_2SO_4 og oppløsningsmiddel ble
 15 evaporert under vakuum. Det ubearbeidete hvite faststoff som ble oppnådd ble triturert med
 Et_2O (2 x 100 ml) og filtrert og ga 3,88 g av forbindelse (7) med enantiomerisk renhet >99%.
 Den enantiomeriske renhet ble bestemt med analytisk kiral HPLC utført på Chiracel OD
 kolonne (isokratisk eluering med heksan:isopropanol 30:70, gjennomstrømning 0,35 ml/min,
 retensjonstid = 22,3 min).

MS/ESI⁺ 420-422 [MH]⁺

20 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 8,51 (s, 2 H), 7,11 (d, 1 H), 7,05 (d, 1 H), 6,88 (dd, 1
 H), 7,01 (t, 1 H), 5,59 (d, 1 H), 4,84 (dd, 1 H), 3,89 (dd, 1 H), 3,84 (dd, 1 H), 3,18 (dd, 1 H),
 3,02 (dd, 1 H), 1,03 - 1,35 (m, 1 H), 0,46 - 0,67 (m, 2 H), 0,24 - 0,46 (m, 2 H)
 $[\alpha]_D = +68^\circ$ (c=0,5, MeOH)

25 Eksempel 6

Fremstilling av (+)-acetoksy-fenyl-eddiksyre 1-(3-syklopropylmetoksy-4-difluormetoksy-fenyl)-2-(3,5-diklor-1-oksy-pyridin-4-yl)-etylester (8)

30 Den ubearbeidete diastereomeriske blanding (5) ble triturert med Et_2O (100 ml), sonikert og
 filtrert. Prosedyren ble repetert fire ganger, og filtratene ble samlet og evaporert under
 redusert trykk og ga en faststoffblanding anriket i diastereoisomer (8) som ble krystallisert fra
 iPrOH (100 ml) og ga 6,4 g av forbindelse (8) som et hvitt faststoff med diastereomerisk
 renhet >99%. Den diastereomeriske renhet ble bestemt med HPLC-analyser og med
 35 analytisk kiral HPLC utført på Chiracel OD kolonne (isokratisk eluering med heksan:iso-
 propanol 40:50, gjennomstrømning 0,45 ml/min, retensjonstid = 21,6 min).

MS/ESI⁺ 596, 598 [MH]⁺

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 8,27 (s, 2 H), 7,27 - 7,45 (m, 5 H), 7,20 (d, 1 H), 7,08 (d, 1 H), 7,00 (dd, 1 H), 7,08 (t, 1 H), 5,97 (dd, 1 H), 5,85 (s, 1 H), 3,93 (dd, 1 H), 3,89 (dd, 1 H), 3,33 (dd, 1 H), 3,17 (dd, 1 H), 2,07 (s, 3 H), 1,14 - 1,38 (m, 1 H), 0,50 - 0,71 (m, 2 H), 0,21 - 0,47 (m, 2 H)

5 $[\alpha]_D = +26^\circ$ (c=0,55, MeOH)

Eksempel 7

10 Fremstilling av (-)-1-(3-syklopropylmetoksy-4-difluormetoksy-fenyl)-2-(3,5-diklor-1-oksy-pyridin-4-yl)-etanol (9)

Forbindelse (8) (1,18 g) ble suspendert i metanol (50 ml) og deretter ble en mettet løsning av NaHCO₃ (25 ml) tilsatt. Den hvite suspensjon ble kraftig omrørt ved romtemperatur i 24 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med CH₂Cl₂ (700 ml) og deretter ble en 5% vandig
15 løsning av NaHCO₃ (300 ml) tilsatt og fasene ble separert. Den vandige fase ble ekstrahert med CH₂Cl₂ (2 x 100 ml), de kombinerte organiske sjikt ble tørket over Na₂SO₄ og oppløsningsmiddel ble evaporert av under vakuum. Det ubearbeidete hvite faststoff som ble oppnådd ble triturert to ganger med Et₂O (50 ml) og en gang med CH₂Cl₂ (20 ml), og deretter
20 filtrert for å gi 0,74 g av forbindelse (7) med enantiomerisk renhet >99%. Den enantiomeriske renhet ble bestemt med analytisk kiral HPLC utført på Chiracel OD kolonne (isokratisk eluering med heksan:isopropanol 30:70, gjennomstrømning 0,35 ml/min, retensjonstid = 24,0 min).

MS/ESI⁺ 420-422 [MH]⁺

25 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 8,51 (s, 2 H), 7,11 (d, 1 H), 7,05 (d, 1 H), 6,88 (dd, 1 H), 7,01 (t, 1 H), 5,59 (d, 1 H), 4,84 (dt, 1 H), 3,89 (dd, 1 H), 3,84 (dd, 1 H), 3,18 (dd, 1 H), 3,02 (dd, 1 H), 1,08 - 1,32 (m, 1 H), 0,47 - 0,66 (m, 2 H), 0,26 - 0,45 (m, 2 H)

$[\alpha]_D = +61^\circ$ (c=0,5, MeOH)

Eksempel 8

30

2-(6-metoksy-naftalen-2-yl)-propionsyre 1-(3-syklopropylmetoksy-4-difluormetoksy-fenyl)-2-(3,5-diklor-pyridin-4-yl)-etyler (10, blanding av diastereoisomerer 11 og 13)

35 Forbindelse (3) (12,0 g) ble oppløst i DMF (100 ml), og deretter ble (S)-2-(6-metoksy-naftalen-2-yl)-propionsyre (7,5 g), 4-dimetylaminopyridin (3,6 g) og 1-etyl-3-[3-dimetylaminopropyl]karbodiimid hydroklorid (5,7 g) tilsatt. Etter omrøring ved romtemperatur i 4 timer ble vann (1000 ml) tilsatt. Blandingen ble ekstrahert med EtOAc (500 ml x 2), de

kombinerte organiske sjikt tørkes over natriumsulfat og oppløsningsmiddel ble evaporert under redusert trykk for å gi 17,0 g av en olje som krystalliseres fra EtOH og således oppnås 11,5 g av tittelforbindelsen som blanding av diastereomerer (11) og (13).

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) ppm 8,43 og 8,60 (2s, 1H hver, 2H), 7,51-7,68 (m, 3H), 7,10-7,23 (m, 3H), 6,85-6,97 (m, 2H), 6,51-6,68 (m, 1H), 6,22-6,97 (t, 1H, CHF₂), 6,00-6,13 (m, 1H), 3,93-3,95 (s, 3H, OCH₃), 3,72-3,84 (m, 2H), 3,07-3,57 (m, 3H), 1,42-1,45 (d, 3H, CH₃), 0,94-1,25 (m, 1H), 0,51-0,67 (m, 2H), 0,12-0,36 (m, 2H).

MS/ESI⁺ 616, 618 [MH]⁺

10 Eksempel 9

(+)-2-(6-metoksy-naftalen-2-yl)-propionsyre 1-(3-syklopropyl metoksy-4-difluormetoksy-fenyl)-2-(3,5-diklor-pyridin-4-yl)-etylester (andre eluerte diastereoisomer) (13)

15 Forbindelsen ble isolert fra den diastereomeriske blanding i eksempel 8 med HPLC separasjon ved anvendelse av Daisogel 10 µm, 50 x 300 mm kolonne; eluent: n-heksan/-metyl-*tert*-butyl-eter/isopropyl alkohol: 90/9,9/0,1; gjennomstrømning: 80 ml/min; applisering: 300 mg per injeksjon; elueringstid: fra 11 til 20 min. De samlede fraksjoner ble evaporert og resten ble krystallisert fra n-heksan/isopropyl-alkohol.

20 ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) ppm 8,60 (s, 2H), 7,68-7,75 (m, 2H), 7,58-7,59 (m, 1H), 7,27-7,29 (d, 1H), 7,12-7,24 (m, 2H), 6,98-7,04 (m, 1H), 6,73-6,78 (dd, 1H), 6,67-6,68 (d, 1H), 6,60-7,35 (t, 1H, CHF₂), 5,99-6,06 (m, 1H), 3,84-3,87 (m, 4H), 3,47-3,55 (m, 2H), 3,32-3,41 (dd, 1H), 3,22-3,29 (m, 1H), 1,33-1,37 (d, 3H, CH₃), 0,96-1,03 (m, 1H), 0,43-0,52 (m, 2H), 0,13-0,21 (m, 2H).

25 MS/ESI⁺ 616, 618 [MH]⁺
[α]_D = +52,8° (c=0,5, MeOH)

Eksempel 10

30 (+)-2-(6-metoksy-naftalen-2-yl)-propionsyre 1-(3-syklopropyl metoksy-4-difluormetoksy-fenyl)-2-(3,5-diklor-pyridin-4-yl)-etylester (først eluert diastereoisomer) (11)

Forbindelsen ble isolert fra den diastereomeriske blanding i eksempel 8 med HPLC separasjon ved anvendelse av Daisogel 10 µm, 50 x 300 mm kolonne; eluent: n-heksan/metyl-*tert*-butyl-eter/isopropyl alkohol: 90/9,9/0,1; gjennomstrømning: 80 ml/min; applisering: 300 mg per injeksjon; elueringstid: fra 7 til 10 min. De oppsamlede fraksjoner ble evaporert og resten ble krystallisert fra n-heksan/isopropyl-alkohol.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) ppm 8,27 (s, 2H), 7,64-7,80 (m, 2H), 7,56-7,57 (m, 1H), 7,28-7,29 (d, 1H), 7,14-7,20 (m, 3H), 6,68-7,42 (t, 1H, CHF₂), 6,93-6,98 (m, 2H), 6,00-6,07 (m, 1H), 3,88-3,92 (m, 4H), 3,71-3,84 (m, 2H), 3,39-3,51 (dd, 1H), 3,16-3,25 (dd, 1H), 1,33-1,37 (d, 3H, CH₃), 1,08-1,23 (m, 1H), 0,50-0,59 (m, 2H), 0,34-0,26 (m, 2H).

5 MS/ESI⁺ 616, 618 [MH]⁺
[α]_D = +45° (c=0,5, MeOH)

Eksempel 11

10 (+)-1-(3-syklopropylmetoksy-4-difluormetoksy-fenyl)-2-(3,5-diklor-pyridin-4-yl)-etanol (14)

Til en suspensjon av (+)-2-(6-metoksy-naftalen-2-yl)-propionsyre-1-(3-syklopropyl metoksy-4-difluormetoksy-fenyl)-2-(3,5-diklor-pyridin-4-yl)-etylester (13) (14,0 g) i metanol (110 ml), ble kalium tert-butoksid (5,1 g) tilsatt. Den resulterende blanding ble omrørt ved rt i 2 timer,
15 og det ble oppnådd en klar løsning. Vann ble langsomt tilsatt under omrøring til begynnende presipitering (turbid løsning).

Etter omrøring i ytterligere 60 min. ble det presipiterte faststoff filtrert, vasket med vann og oppløst i kloroform (100 ml). Løsningen ble tørket over natriumsulfat og oppløsningsmiddel
20 ble fjernet under vakuum. Resten ble krystallisert i kloroform/heksan = 1/2,5 for å oppnå 8,1 g av et hvitt faststoff.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) ppm [delta] 8,45 (s, 2H), 7,19-7,08 (d, 1H), 7,06-7,00 (d, 1H), 6,95-6,85 (dd, 1H), 6,99-6,24 (t, 1H, CHF₂), 5,18-5,00 (m, 1H), 3,98-3,78 (m, 2H), 3,54-3,35 (m, 1H), 3,31-3,15 (m, 1H), 2,04-1,94 (d, 1H, OH), 1,40-1,14 (m, 1H), 0,75-0,53 (m, 2H),
25 0,50-0,29 (m, 2H).

MS/ESI⁺ 404, 406 [MH]⁺
[α]_D = +9,35° (c=1, CHCl₃)

Eksempel 12

30

(-)-1-(3-syklopropylmetoksy-4-difluormetoksy-fenyl)-2-(3,5-diklor-pyridin-4-yl)-etanol (12)

Med utgangspunkt i diastereoisomeren (11), ved å følge prosedyren i Eksempel 10, ble alkohol (12) oppnådd.

35 MS/ESI⁺ 404, 406 [MH]⁺
[α]_D = +9,15° (c=1, CHCl₃)

Eksempel 13Fremstilling av alkohol (7) ved oksidering av alkohol (14)

- 5 Forbindelse (14) (3,0 g) ble oppløst i CH₂Cl₂ (100 ml). 70% m-klor perbenzoylsyre (5,4 g) ble tilsatt og den resulterende løsning ble omrørt i romtemperatur i 18 timer. Faststoffformig Na₂S₂O₃ (5 g) ble deretter tilsatt, og blandingen ble kraftig omrørt ved r.t. i 30 min. Faststoffresten ble filtrert av, den organiske løsningen ble fortynnet med tilsetning av 100 ml CH₂Cl₂ og vasket med vandig mettet NaHCO₃-løsning (3 x 100 ml). Den organiske fase ble tørket
- 10 over Na₂SO₄ og oppløsningsmiddel ble evaporert av. Resten ble trituret i EtOAc (20 ml) og ga 1,9 g av det ønskede produkt 7 som et hvitt faststoff, som ble anvendt i det neste trinn uten ytterligere rensing.
- ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) ppm 8,14 (s, 2H), 7,18-7,09 (d, 1H), 7,07-7,02 (d, 1H), 6,92-6,83 (dd, 1H), 7,01-6,22 (t, 1H, CHF₂), 5,10-4,96 (m, 1H), 3,96-3,84 (d, 2H), 3,45-3,29 (m, 1H),
- 15 3,23-3,07 (m, 1H), 3,24-3,17 (d, 1H, OH), 1,41-1,67 (m, 1H), 0,75-0,53 (m, 2H), 0,50-0,29 (m, 2H).
- MS/ESI⁺ 420, 422 [MH]⁺
- [α]_D = +65° (c=0,5, MeOH)

20 Eksempel 14Fremstilling av alkohol (9) med oksidering av alkohol (12)

- Alkohol (9) kan oppnås ved å følge prosedyren beskrevet i Eksempel 13, ved anvendelse av
- 25 alkohol (12) i stedet for alkohol (14) som utgangsmateriale.
- MS/ESI⁺ 420, 422 [MH]⁺
- [α]_D = +60,6° (c=0,5, MeOH)

Eksempel 15

30

Fremstilling av (-)-3-syklopropylmetoksy-4-metansulfonylamino-benzoylsyre 1-(3-syklopropylmetoksy-4-difluormetoksy-fenyl)-2-(3,5-diklor-1-pyridin-4-yl)-etylester

- Trinn 1: 3-syklopropylmetoksy-4-(N-tert-butoksykarbonyl-N-metansulfonyl)-amino benzoylsyre
- 35 1-(3-syklopropyl-metoksy-4-difluormetoksy-fenyl)-2-(3,5-diklor-pyridin-4-yl)-etylester

1-etyl-3-[3-dimetylamino propyl]karbodiimid hydroklorid (2,85 g) ble tilsatt til en løsning av alkohol (14) (2,0 g), 4-dimetylamino pyridin (0,3 g), 3-syklopropylmetoksy-4-(N-tert-butoksy-karbonyl-N-metanesulfonyl)-amino-benzosyre (2,0 g) i tørr CH_2Cl_2 (180 ml) ved r.t. under nitrogen atmosfære.

5

Etter omrøring ved r.t. natten over ble blandingen vasket med 5% vandig HCl (2 x 100 ml); den organiske fase ble separert og vasket med en mettet vandig løsning av NaHCO_3 (2 x 100 ml), tørket over Na_2SO_4 og evaporert til tørrhet. Det bearbejdet produkt ble rensset med flash kromatografi på silikagel i gradient eluering (heksan/EtOAc 10/1 til 6/4) og ga 1,4 g av tittelforbindelsen.

10

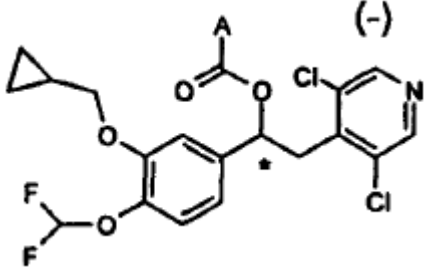
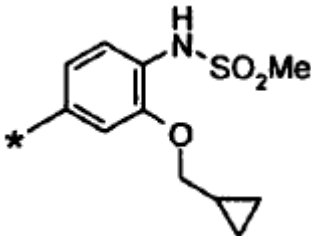
Trinn 2: Fremstilling av C1

3-syklopropylmetoksy-4-(N-tert-butoksykarbonyl-N-metanesulfonyl)-amino-benzosyre 1-(3-syklopropylmetoksy -4-difluormetoksy-fenyl)-2-(3,5-diklor-pyridin-4-yl)-etylester (1,4 g) ble oppløst i CH_2Cl_2 (140 ml). En 4M løsning av HCl i dioksan (40 ml) ble tilsatt og den resulterende blanding ble omrørt ved r.t. i 24 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter evaporert til tørrhet og resten ble tritureert i iPrOH (50 ml) og deretter i EtOH (50 ml) etterfulgt av Et₂O (70 ml) og ga 0,880 g av forbindelse (C1).

20

Analytisk karakterisering av C1 er rapportert i Tabell 1.

Tabell 1

		
Forbindelse	A	Analytisk
C1		MS/ESI ⁺ 671, 673 [MH] ⁺ , ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) ppm 9,13 (br. s., 1 H) 8,60 (s, 2 H) 7,55 (dd, 1 H) 7,44-7,49 (m, 1 H) 7,39 (d, 1 H) 7,06 (t, 1 H) 6,78-7,33 (m, 3 H) 6,20-6,30 (m, 1 H) 3,87-3,98 (m, 4 H) 3,63-3,78 (m, 1 H) 3,38-3,50 (m, 1 H) 3,10 (s, 3 H) 1,09-1,40 (m, 2 H) 0,48-0,67 (m, 4 H) 0,28 -0,44 (m, 4 H) [α] _D = -22° (c=0,4, MeOH)

5 Analogt, følgende forbindelser kan fremstilles:

- (-)-4-syklopropylmetoksy-3-metanesulfonylamino-benzosyre 1-(3- syklopropylmetoksy-4-difluormetoksy-fenyl)-2-(3,5-diklorpyridin-4-yl)-etylester,
- (-)-3,4-Bis-metanesulfonylamino- benzosyre 1-(3- syklopropylmetoksy-4- difluormetoksy-fenyl)-2-(3,5- diklorpyridin-4-yl)-etylester,
- (-)-3-metansulfonylamino-4-metyl-benzosyre 1-(3- syklopropylmetoksy-4- difluormetoksy-fenyl)-2-(3,5- diklorpyridin-4-yl)-etylester og
- (-)-4-metansulfonylamino -3-metyl-benzosyre 1-(3-syklopropylmetoksy-4- difluormetoksy-fenyl)-2-(3,5-diklor-1-oksyppridin-4-yl)-etylester.

Eksempel 16

Fremstilling av (-)-3-syklopropylmetoksy-4-metansulfonylaminobenzosyre 1-(3-syklopropylmetoksy-4-difluormetoksy-fenyl)-2-(3,5-diklor-1-oksy-pyridin-4-yl)-etylester (C2)

Forbindelse (C2) ble fremstilt i samsvar med samme syntesemetode som i Eksempel 15, med utgangspunkt i alkoholmellomproduktet (7). Alternativt, forbindelse (C2) kan fremstilles med utgangspunkt i forbindelse (C1) som beskrevet i følgende Eksempel 17.

5 Eksempel 17

Fremstilling av (-)-3-syklopropylmetoksy-4-metansulfonylaminobenzosyre 1-(3-syklopropylmetoksy-4-difluormetoksy-fenyl)-2-(3,5-diklor-1-oksy-pyridin-4-yl)-etylester (C2) med utgangspunkt i forbindelse (C1)

10

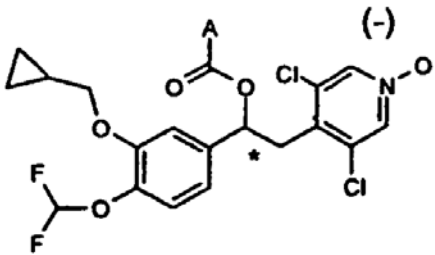
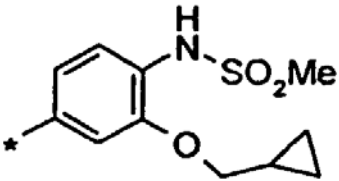
Forbindelse (C1) (0,69 g) ble oppløst i CH_2Cl_2 (20 ml). 70% m-klor perbenzosyre (0,355 g) ble tilsatt og den resulterende løsning ble omrørt ved romtemperatur i 18 timer. Faststoffformig $\text{Na}_2\text{SO}_2\text{O}_3$ (0,244 g) ble deretter tilsatt og blandingen ble kraftig omrørt ved r.t. i 30 min. Faststoff-resten ble filtrert av; den organiske løsning ble fortynnet med ytterligere 20 ml CH_2Cl_2 og vasket med vandig mettett NaHCO_3 -løsning (3 x 20 ml). Den organiske fase ble tørket over Na_2SO_4 og oppløsningsmiddel ble evaporert av. Resten ble tritureert i EtOH (20 ml) og ga 0,710 g av den ønskede forbindelse (C2) som et hvitt faststoff.

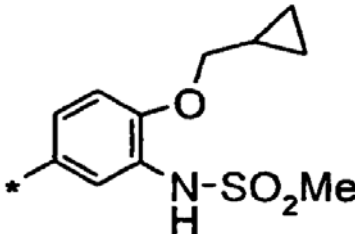
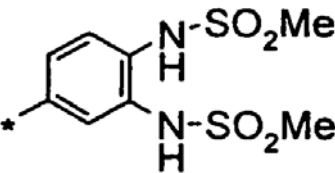
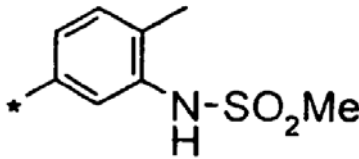
15

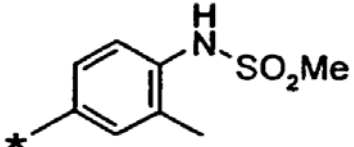
Følgende forbindelser ble fremstilt ved å følge samme rute ved anvendelse av egnete reagenser:

20

Tabell 2

		
Forbindelse	A	Analytisk
C2		MS/ESI ⁺ 687, 689 [MH] ⁺ ; ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) ppm 9,14 (br. s., 1 H), 8,56 (s, 2 H), 7,59 (dd, 1 H), 7,49 (d, 1 H), 7,41 (d, 1 H), 7,14 - 7,27 (m, 2 H), 7,07 (dd, 1 H), 7,06 (t, 1 H), 6,18 (dd, 1 H), 3,84 - 4,04 (m, 4 H), 3,61 (dd, 1 H), 3,34 (dd,

		1 H), 3,11 (s, 3 H), 1,25 - 1,43 (m, 1 H), 1,13 - 1,26 (m, 1 H), 0,49 - 0,67 (m, 4 H), 0,27 - 0,47 (m, 4 H) [α] _D = -47° (c=0,4, MeOH)
C3		¹ H NMR (200 MHz, CD ₃ OD-d ₄ kalibrert ved 3,31 ppm) δ ppm 8,42 (s, 2 H), 8,13 (d, J=2,44 Hz, 1 H), 7,85 (dd, J=8,79, 2,44 Hz, 1 H), 7,12 - 6,37 (t, 1H, CHF ₂), 7,00 - 7,24 (m, 4 H), 6,26 - 6,40 (m, 1 H), 3,97 (dd, J=14,89, 7,08 Hz, 4 H), 3,75 (dd, J=13,92, 9,52 Hz, 1 H), 3,45 (dd, J=14,16, 4,39 Hz, 1 H), 2,98 (s, 3 H), 1,17 - 1,45 (m, 2 H), 0,54 - 0,75 (m, 4 H), 0,29 - 0,47 (m, 4 H) [α] _D = -36 (c=0,1, CHCl ₃)
C4		¹ H NMR (200 MHz, CDCl ₃ kalibrert ved 7,26 ppm) δ ppm 8,23 (s, 2 H), 7,85 - 8,01 (m, 2 H), 7,69 (d, J=8,30 Hz, 1 H), 7,20 (m, 1 H), 7,00 - 6,25 (t, 1H, CHF ₂), 6,97 - 7,11 (m, 2 H), 6,21 - 6,32 (m, 1 H), 3,91 (d, J=6,84 Hz, 2 H), 3,72 (dd, J=13,67, 10,74 Hz, 1 H), 3,32 (dd, J=13,92, 3,66 Hz, 1 H), 3,04 (d, J=17,58 Hz, 6 H), 1,16 - 1,35 (m, 1 H), 0,55 - 0,74 (m, 2 H), 0,30 - 0,45 (m, 2 H) [α] _D = -27 (c=0,1, CHCl ₃)
C5		¹ H NMR (200 MHz, DMSO-d ₆ kalibrert ved 2,50 ppm) δ ppm 9,25 (s, 1 H), 8,53 (s, 2 H), 7,91 (m, 1 H), 7,76 (d, J=8,30 Hz, 1 H), 7,43 - 6,69 (t, 1H, CHF ₂), 7,40 (d, J=8,30 Hz, 1 H), 7,19 (d, J=4,39 Hz, 2 H), 7,00 - 7,12 (m, 1 H), 6,21 (dd, J=9,52, 4,15 Hz, 1 H), 3,92 (d, J=6,84 Hz, 2 H), 3,63 - 3,55 (m, 1 H), 3,37 (d, J=4,39 Hz, 1 H), 2,99 (s, 3 H), 2,37 (s, 3 H), 1,11 - 1,28 (m, 1 H), 0,48 - 0,65 (m, 2 H), 0,26 - 0,41 (m, 2 H) [α] _D = -38,67°

C6		^1H NMR (200 MHz, DMSO- d_6 kalibrert ved 2,50 ppm) δ ppm 8,55 (s, 2 H), 7,93-7,83 (m, 2 H), 7,49 (d, $J=8,30$ Hz, 1 H), 7,43 - 6,69 (t, 1H, CHF_2), 7,03 - 7,27 (m, 3 H), 6,11 - 6,24 (m, 1 H), 3,93 (d, $J=6,84$ Hz, 2 H), 3,60 (s, 3 H), 2,28 (s, 3 H), 1,11 - 1,29 (m, 1 H), 0,57 (m, 2 H), 0,34 (m, 2 H) $[\alpha]_D = -58,0^\circ$
----	---	--

Karboksytsyremellomproduktene som benyttet i syntesen av de beskrevne finale forbindelser er kommersielt tilgjengelige eller er allerede kjente eller kan syntetiseres i samsvar med kjente metoder.

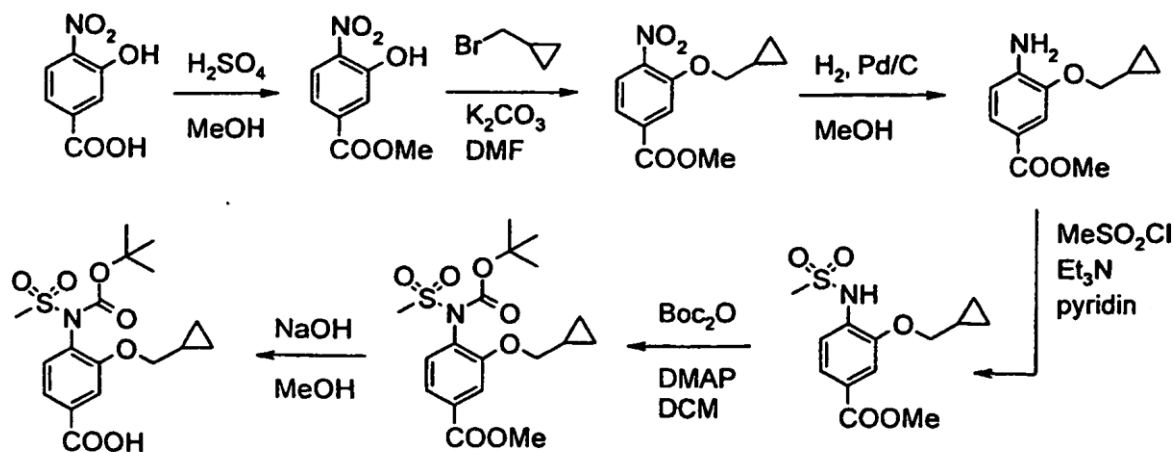
5

Eksempel 18

Syntese av 3-syklopropylmetoksy-4-(N-tert-butoksyrcarbonyl-N-metan-sulfonyl)-amino-benzosyre

10

Skjema 2



15

Trinn 1: 3-hydroksy-4-nitro-benzosyre metylester

3-hydroksy-4-nitro-benzosyre (10 g) ble oppløst i MeOH (500 ml). 96% H_2SO_4 (2 ml) ble tilsatt, og blandingen ble oppvarmet til 60°C i 18 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert til ca. 200 ml, fortynnet med EtOAc (200 ml) og vasket med en vandig mettet løsning av

20

NaHCO₃ (2 x 20 ml). Det organiske sjikt ble tørket over Na₂SO₄ og oppløsningsmiddelet ble evaporert av for å gi 10,5 g av det ønskete mellomprodukt.

Trinn 2: 3-syklopropylmetoksy-4-nitro-benzosyre metylester

5

3-hydroksy-4-nitro-benzosyre metylester (10,5 g) ble oppløst i tørr DMF (150 ml) under N₂-atmosfære. K₂CO₃ (24,3 g), KI (2,6 g) og syklopropylmetylbromid (10,3 ml) ble tilsatt, og blandingen ble omrørt ved 50°C i 6 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med van (300 ml) og ekstrahert med Et₂O (2 x 200 ml); de kombinerte organiske sjikt ble tørket over Na₂SO₄, og oppløsningsmiddel ble evaporert av for å gi 12,7 g av det ønskete mellomprodukt.

10

Trinn 3: 4-amino-3-syklopropylmetoksy-benzosyre metylester

15

3-syklopropylmetoksy-4-nitro-benzosyre metylester (12,7 g) ble oppløst i MeOH (100 ml) og EtOAc (100 ml); 10% Pd/C (1,0 g, suspendert i 20 ml vann) ble tilsatt, og blandingen hydrogenes i en Parr-apparatur (H₂: 20 psi) i 5 timer. 37% HCl ble tilsatt (10 ml), og hydrogeneringen fikk fortsette i ytterligere 2 timer for å oppnå komplett omdanning. Katalysatoren ble filtrert over en celite-pute, blandingen ble fortynnet med EtOAc (200 ml) og vasket med en vandig mettet løsning av NaHCO₃ (2 x 100 ml). Det organiske sjikt ble tørket over Na₂SO₄, og oppløsningsmiddelet ble evaporert av for å gi 10,7 g av det ønskete mellomprodukt.

20

Trinn 4: 3-syklopropylmetoksy-4-metansulfonylamino-benzosyre metylester

25

Metyl-3-(syklopropylmetoksy)-4-aminobenzoat (8,86 g) ble oppløst i pyridin (80 ml) ved romtemperatur under N₂-atmosfære. Metansulfonylchlorid (4,04 ml) ble tilsatt, og blandingen ble omrørt ved r.t. i 18 timer. Reaksjonsblandingen ble evaporert til tørrhet, det ubearbeidete produkt ble behandlet med 1N HCl (500 ml) og ekstrahert med CH₂Cl₂ (3 x 200 ml). Det organiske sjikt ble tørket over Na₂SO₄, og oppløsningsmiddelet ble evaporert av for å gi 11,7 g av det ønskete mellomprodukt.

30

MS/ESI⁺ 300 [MH]⁺.

Trinn 5: 3-syklopropylmetoksy-4-(N-tert-butoksykarbonyl-N-metansulfonyl)-amino-benzosyre metylester

35

- 3-syklopropylmetoksy-4-metansulfonylamino-benzosyre metylester (3,0 g) ble oppløst i CH_2Cl_2 (150 ml). Dimetylamino-pyridin (DMAP, 1,22 g) og Boc_2O (2,18 g) ble tilsatt, og blandingen ble omrørt ved r.t. i 1 time. Reaksjonsblandingen ble vasket med 5% vandig HCl (2 x 50 ml), det organiske sjikt ble tørket over Na_2SO_4 , og oppløsningsmiddelet ble evaporert av. Resten ble triturerert i Et_2O og filtrert for å gi 4,0 g av det ønskete mellomprodukt som ble anvendt i neste trinn uten ytterligere rensing.

Trinn 6: 3-syklopropylmetoksy-4-(N-tert-butoksykarbonyl-N-metansulfonyl)-amino-benzosyre

- 10 Syklopropylmetoksy-4-(N-tert-butoksykarbonyl-N-metansulfonyl)-amino-benzosyre metylester (4,0 g) ble oppløst i MeOH (100 ml). 1N NaOH (15 ml) ble tilsatt, og den resulterende blanding ble omrørt ved r.t. i 1 time, deretter oppvarmet til 50°C i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter fortynnet med EtOAc (250 ml) og vasket med 1N HCl (2 x 100 ml). Det organiske sjikt ble tørket over Na_2SO_4 , og oppløsningsmiddel ble evaporert av og ga 3,5 g av det ønskete syrederivat.
- 15 MS/ESI⁺ 386 [MH]⁺.

Tegnforklaring

- 20 *NMR
- s = singlet
- d = dublett
- t = triplett
- q = kvartett
- 25 dd = dublett av dubletter
- m = multipllett
- br = bred
- ESI = elektrospray

30 **Farmakologisk aktivitet av forbindelsene ifølge oppfinnelsen**

Eksempel 19

- 35 In vitro bestemmelse av PDE4 inhibitorisk aktivitet i analyse i mononukleære perifere blod-celler (PBMC)

Analysen som er basert på den kjente inhibitoriske aktivitet oppvises med PDE4-inhibitorer på lipopolysakkarider.

(LPS)-indusert tumor nekrose faktor-alfa (TNF- α -frigivelse i mononukleære celler i perifert blod (PBMCer) utføres i samsvar med metoden tidligere beskrevet (Hatzelmann A et al J. Pharmacol. Exp. Ther. 2001; 297:267-279 ; Draheim R et al J. Pharmacol. Exp. Ther. 2004; 308:555-563 .

Kryopreserverte humane PBMCer, (100 μ l/brønn) inkuberes i 96-brønns plater (10^5 celler/-brønn), i 30 min, i nærvær eller fravær (50 mikroliter) av testforbindelsene hvis konsentrasjonsområde fra 10^{-12} M til 10^{-6} M. Deretter tilsettes LPS (2 ng/ml).

Etter 18 timers inkubering ved 37°C i en fuktet inkubator under en atmosfære av 95% luft og 5% CO₂, samles dyrkningsmedium og TNF- α måles med ELISA.

Resultatene med hensyn til forbindelsene C1 til C6, uttrykt som gjennomsnitt $\pm$ 95% konfidensgrenser av de molare konsentrasjoner av testforbindelsen som produserer 50% inhibering av LPS-indusert TNF- α -frigivelse (IC₅₀) er i området mellom 0,06 og 4,4 nM. Effektene av de testede forbindelser beregnes som prosentandel inhibering av TNF- α -frigivelse, hvor man antar at LPS-indusert TNF- α -produksjon i fravær av inhibitorforbindelse er 100% og basal TNF- α -produksjon av PBMCer i fravær av LPS er 0%.

Eksempel 20

Evaluering av evnen til å inhibere lav affinitet LPDE4 versus evnen til å konkurrere for høy affinitet HPDE4.

Affiniteten mot LPDE4 og HPDE4 undersøkes som tidligere beskrevet respektivt i Cortijo J et al Br J Pharmacol 1993, 108: 562-568 og Duplantier AJ et al J Med Chem 1996; 39: 120-125.

Konsentrasjonen av testforbindelsen er i området mellom 10^{-12} M til 10^{-5} M. Verdiene av affinitet mot LPDE 4 og HPDE4 testet på forbindelser C1 til C6 er i området mellom 82 og 477.

I tilfellet LPDE4, er IC_{50} den molare konsentrasjon av testforbindelsen som produserer 50% inhibering av cAMP-forsvinning, mens i tilfellet for HPDE4 er IC_{50} den molare konsentrasjon av testforbindelsen som produserer 50% inhibering av binding av $[H^3]$ rolipram.

- 5 Resultatene indikerer at forbindelsene ifølge oppfinnelsen inhiberer LPDE4 med sub-nanomolar affinitet og er betydelig mer selektive mot LPDE 4 enn mot HPDE4.

Eksempel 21

- 10 Synergistisk aktivitet av fast doseringskombinasjon av Carmoterol/C1 på karbakol-indusert kontraksjon i luftrør i marsvin.

- Sikk-sakk luftrørsegmenter oppnås fra hannkjønn Ovoalbumin (OA)-sensitiserte marsvin og to preparater oppnås fra et luftrør. Hvert preparat plasseres i et 20 ml organbad fylt med
 15 oksygenert (O_2 95% og CO_2 5%) normal Krebs-Henseleit-løsning og opprettholdes ved $37^\circ C$. Luftrørpreparatene forbindes til isometrisk krafttransdusere under en hvilebelastning på 1 g. Etter en likevektsperiode på 60 min, forbehandles luftrørspreparatene i 30 min med C1 (10^{-7} M), Carmoterol ($3 \cdot 10^{-10}$ M), assosiering av C1 og Carmoterol eller vehikkel, respektivt, etterfulgt av kumulativ administrering av OA (10^{-10} - 10^{-5} g/ml). Ved slutten av
 20 OA-administreringen tilsettes en maksimal konsentrasjon av karbacol (10^{-5} M) for å oppnå den maksimale kontraksjon av hvert preparat. Effektene uttrykkes som prosentverdier av karbakol-indusert maksimalrespons (100%).

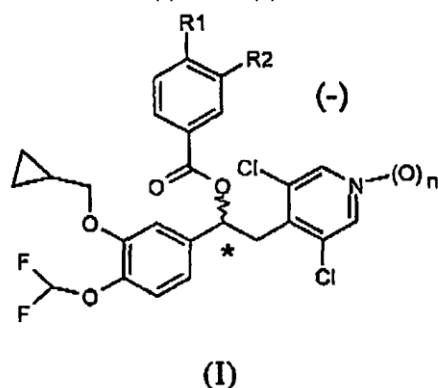
- 30 min prebehandling av preparatet med C1 (10^{-7} M) forårsaker en inhibering av OA-indusert
 25 kontraksjon på 23%. Tilsvarende er inhiberingen produsert av Carmoterol ($3 \cdot 10^{-10}$ M) 18%.

C1 (10^{-7} M) og Carmoterol ($3 \cdot 10^{-10}$ M)-kombinasjon forårsaker en reduksjon av OA-indusert kontraksjon på 93%.

- 30 Dette forsøk viser at både Carmoterol og C1 er potente i å antagonisere karbakol-indusert kontraksjon i marsvinluftveier. Videre, i linje med deres komplementære molekyllære virkningsmekanisme, i rammen av en funksjonell agonisme-antagonisme, så oppviser faste kombinasjoner synergistisk effekt i å regulere den kolinerge kontraksjon i marsvinluftrør.

Patentkrav

1. Forbindelse med generell formel (I) som (-)-enantiomer



hvor:

n er 0 eller 1;

R1 og R2 kan være de samme eller forskjellige, og er valgt blant gruppen som består av:

- lineær eller forgrenet C₁-C₆ alkyl, valgfritt substituert med én eller flere halogenatomer;
- OR₃ hvor R₃ er en lineær eller forgrenet C₁-C₆ alkyl, valgfritt substituert med én eller flere halogenatomer eller C₃-C₇ sykloalkylgruppe; og
- HNSO₂R₄ hvor R₄ er en lineær eller forgrenet C₁-C₄ alkyl, valgfritt substituert med én eller flere halogenatomer,

hvor minst én av R1 og R2 er HNSO₂R₄, samt farmasøytisk akseptable uorganiske eller organiske salter, hydrater og solvater derav.

2. Forbindelse i samsvar med krav 1, hvor R1 er HNSO₂R₄, hvor R4 er metyl, R2 er OR₃, hvor R3 er syklopropylmetyl og n er 0.

3. Forbindelse i samsvar med krav 1, hvor R1 er HNSO₂R₄, hvor R4 er metyl, R2 er OR₃, hvor R3 er syklopropylmetyl og n er 1.

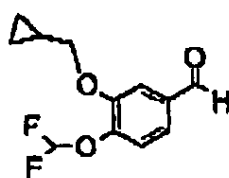
4. Forbindelse i samsvar med krav 1, hvor R1 er OR₃, R2 er HNSO₂R₄, hvor R4 er metyl og n er 1.

5. Forbindelse i samsvar med krav 1, hvor R1 er metyl, R2 er HNSO₂R₄, hvor R4 er metyl og n er 1.

6. Forbindelse i samsvar med krav 1, hvor både R1 og R2 er HNSO₂R₄, hvor R4 er metyl og n er 0.

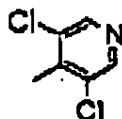
7. Forbindelse i samsvar med krav 1, hvor både R1 og R2 er HNSO₂R₄, hvor R4 er metyl og n er 1.

8. Fremgangsmåte for fremstilling av forbindelser som definert i kravene 1-7, omfattende trinnet å omdanne aldehyd (1)



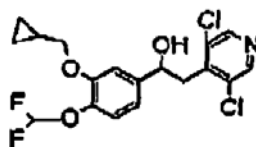
(1)

med metyldiklorpyridin (2)



(2)

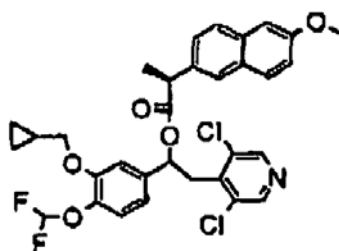
for å oppnå racemisk alkohol (3) som valgfritt oksideres til det korresponderende N-oksiderivat (4).



(3)

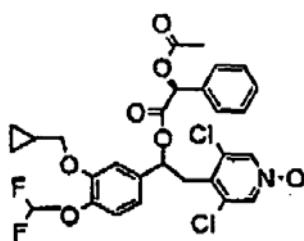
kondensere (3) eller (4) med en kiral syre så som (S)-naproksen eller (S)-acetylmandelsyre for å oppnå, respektivt, en diastereomerisk blanding (10)

36



(10)

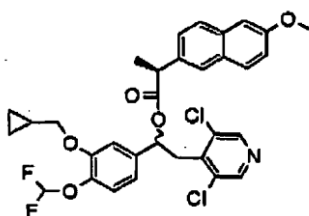
eller (5),



(5)

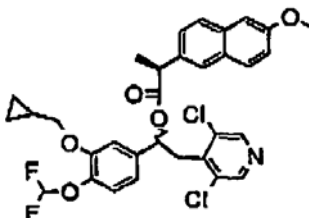
5

separere den diastereoisomeriske blanding (10) eller (5) til to enkle diastereoisomerer
respektivt (11)



(11)

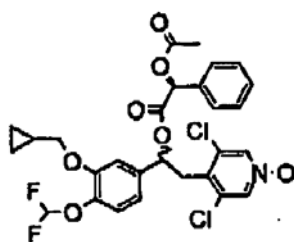
10 og (13)



(13)

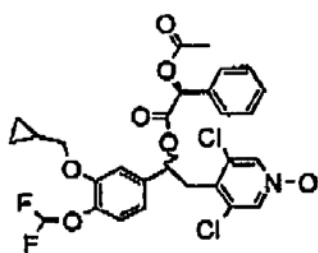
eller (6)

37



(6)

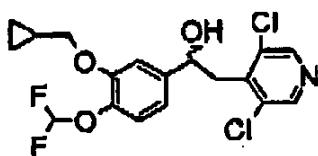
og (8)



(8)

5

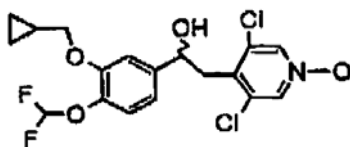
med kromatografi eller krystallisering, som etter spalting gir alkohol (+) (14)



(14)

eller (+) (7)

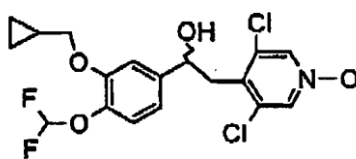
10



(7)

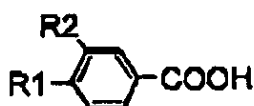
og (-) (9)

38



(9)

og deretter omdanne forbindelse (+) (14) eller (+) (7) med en egnet benzosyre (15)

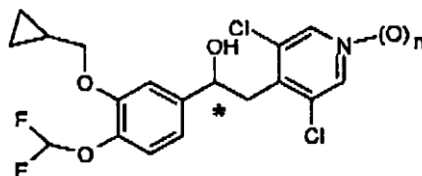


(15)

5

for å gi forbindelser med generell formel (I), hvor R1 og R2 er som definert i krav 1.

9. Forbindelse med generell formel (II)



(II)

10

hvor n er som definert i krav 1 og karbonatomet representert med en stjerne nedenfor viser en (S)-konfigurasjon.

10. Kombinasjon av en forbindelse av formel (I) som definert i kravene 1-7 med en andre farmasøytisk aktiv komponent valgt blant klassene av β 2-agonister, M3-antagonister og kortikosteroider.

11. Kombinasjon i samsvar med krav 10, hvor den andre aktive komponent er formoterol eller karmoterol.

20

12. Farmasøytisk sammensetning omfattende en forbindelse av formel (I) som definert i kravene 1-7, eller en kombinasjon i samsvar med kravene 10 eller 11, og én eller flere farmasøytisk akseptable bærere og/eller eksipienter.

13. Forbindelse av formel (I) som definert i krav 1-7, som et medikament.
14. Forbindelse av formel (I) som definert i krav 1-7, for hindring og/eller behandling av en sykdom av respirasjonskanalen, kjennetegnet ved luftveisobstruksjon så som astma og
5 COPD.
15. Anordning omfattende en farmasøytisk sammensetning i samsvar med krav 12.
16. Kitt omfattende den farmasøytiske sammensetning ifølge krav 12 og en anordning
10 som kan være en enkelt- eller multi-doserings tørrpulverinhalator, eller en måledoseinhalator eller en mykstøvsnebuliserer.
17. Forbindelse av formel (I) som definert i kravene 1-7, for anvendelse i hindring og/eller
15 behandling av allergisk rinititt.
18. Forbindelse av formel (I) som definert i kravene 1-7, for anvendelse i hindring og/eller behandling av atopisk dermatitt.

Figur 1

