



(12) PATENT

(19) NO

(11) 327220

(13) B1

NORGE

(51) Int Cl.

C07D 239/47 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

A61P 1/04 (2006.01)

A61P 7/00 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

A61P 9/04 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

A61P 9/12 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

A61P 11/06 (2006.01)

m flere

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20043215	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2002.12.10 PCT/EP02/13970
(22)	Inng.dag	2004.07.29	(85)	Videreføringsdag	2004.07.29
(24)	Løpedag	2002.12.10	(30)	Prioritet	2002.01.02, EP, 02/00002
(41)	Alm.tilgj	2004.07.29			
(45)	Meddelt	2009.05.18			

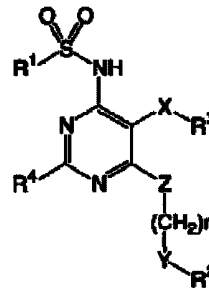
(73)	Innehaver	Actelion Pharmaceuticals Ltd, Gewerbestrasse 16, 4123 ALLSCHWIL, CH
(72)	Oppfinner	Martin Bolli, Bachgrabenweg 21, 4123 ALLSCHWIL, CH Thomas Weller, Hölzlistrasse 58, 4102 BINNINGEN, CH Walter Fischli, Obertorweg 64, 4123 ALLSCHWIL, CH Martine Clozel, Winterhalde 3B, 4102 BINNINGEN, CH Christophe Boss, Baselmattweg 136, 4123 ALLSCHWIL, CH
(74)	Fullmektig	Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO

(54) **Benevnelse** Alkansulfonamider, fremgangsmåte for fremstilling av slike, disse forbindelsene for anvendelse som medikamenter for behandling av lidelser samt anvendelse for fremstilling av medikamenter for behandling av lidelser

(56) Anførte publikasjoner Ingen

(57) Sammendrag

Oppfinnelsen angår nye alkansulfonamider med struktur (1) hvori R¹ er en lavere alkylgruppe og de andre variable er som definert i beskrivelsen, og anvendelse av dem som aktive bestanddeler ved fremstilling av farmasøytiske preparater. Oppfinnelsen angår også relaterte aspekter omfattende fremgangsmåter for fremstilling av forbindelsene, farmasøytiske preparater inneholdende én eller flere av disse forbindelsene og spesielt anvendelse av dem som endotelin-reseptorantagonister ved behandling og forebygging av sykdommer assosiert med endotelinsystemet.



Innledning:

Foreliggende oppfinnelse angår alkansulfonamider med den generelle formel I og anvendelse av dem som aktive bestanddeler ved fremstilling av farmasøytiske preparater. Oppfinnelsen angår også beslektede aspekter omfattende fremgangsmåter for fremstilling av forbindelsene, farmasøytiske preparater inneholdende én eller flere forbindelser med den generelle formel I og spesielt anvendelse av dem ved fremstilling av medikamenter for behandling av lidelser.

Endoteliner (ET-1, ET-2 og ET-3) er 21-aminosyrers peptider som produseres og er aktive i nesten alle vev (Yanagisawa M et al.: Nature (1988) 332:411). Endoteliner er sterke vasokonstriktorer og viktige mediatorer av hjerte-, nyre-, endocrine og immun-funksjoner (McMillen MA et al.: J Am Coll Surg (1995) 180:621). De deltar i bronkokonstriksjon og regulerer neurotransmitter-frigjøring, aktivering av inflammatoriske celler, fibrose, celleproliferasjon og celle-differensiering (Rubanyi GM et al.: Pharmakol Rev (1994) 46:328).

To endotelin-reseptorer er klonet og karakterisert hos pattedyr (ET_A, ET_B) (Arai H et al.: Nature (1990) 348:730; Sakurai T et al.: Nature (1990) 348:732). ET_A-reseptoren er karakterisert ved høyere affinitet til ET-1 og ET-2 enn til ET-3. Den er dominerende i vaskulære glattmuskelceller og medierer vasokonstringerende og proliferative responser (Ohlstein EH et al.: Drug Dev Res (1993) 29:108). Derimot har ET_B-reseptoren ekvivalent affinitet for de tre endotelin-isopeptider og binder den lineære form av endotelin, tetra-ala-endotelin og sarafotoxin S6C (Ogawa Y et al.: BBRC (1991) 178:248). Denne reseptor er lokalisert i det vaskulære endotel og glattmuskler og er også spesielt utbredt i lunge og hjjerne. ET_B-reseptoren fra endotel-celler medierer transiente vasodilator-responser på ET-1 og ET-3 gjennom frigjøringen av nitrogenoksyd og/eller prostacyclin, mens ET_B-reseptoren til glattmuskelceller utøver vasokonstriksjonsvirkninger (Sumner MJ et al.: Brit J Pharmacol (1992) 107:858). ET_A og ET_B reseptorer er meget like i struktur og tilhører superfamilien av G-proteinkoblede reseptorer.

En patofysiologisk rolle er foreslått for ET-1 i betraktning av dens økete plasma- og vevsnivåer ved mange sykdomstilstander så som hypertensjon, pulmonal hypertensjon, sepsis, aterosklerose, akutt myokardialt infarkt, kongestiv hjertesvikt, 5 nyresvikt, migrene og astma. Som en følge er endotelin-reseptorantagonister undersøkt i stor utstrekning som potensielle terapeutiske midler. Endotelin-reseptorantagonister har vist preklinisk og/eller klinisk effekt ved forskjellige sykdommer så som cerebral vasospasme etter subaraknoidal blødning, hjertesvikt, pulmonal og systemisk hypertensjon, neurogen inflammasjon, nyresvikt og 10 myokardialt infarkt.

Pr. i dag blir bare én endotelin-reseptorantagonist (bosentan, Tracleer™) markedsført, og mange er i kliniske forsøk. Imidlertid har noen av disse molekyler flere svakheter så som kompleks syntese, lav oppløselighet, høy molekylvekt, dårlig 15 farmakokinetikk eller sikkerhetsproblemer (f.eks. øker lever-enzym). Videre er bidraget av forskjellig ET_A / ET_B-reseptorblokkade på det kliniske resultat ikke kjent. Således er skreddersyng av de fysikalsk-kjemiske og farmakokinetiske egenskaper og selektivitetsprofilen til hver antagonist for en gitt klinisk indikasjon obligatorisk. Hittil er ingen endotelin-reseptorantagonister med en pyrimidinkjernestruktur 20 inneholdende en n-alkansulfonamidenhet bundet til 4-stillingen av pyrimidinkjernen rapportert [2, 3, 5, 6, 8]. Vi har oppdaget en ny klasse substituerte pyrimidiner med den generelle formel I nedenfor og funnet at de muliggjør den spesifikke tilpasning beskrevet ovenfor.

I tillegg er forbindelser som viser blandete så vel som ET_A-selektive bindingsprofiler identifisert.

Den hemmende aktiviteten av forbindelsene med den generelle formel I på
5 endotelin-reseptorer kan demonstreres ved anvendelse av testprosedyrene beskrevet nedenfor:

For evalueringen av styrken og effektiviteten av forbindelsene med den generelle formel I ble de følgende tester anvendt:

10

1) Hemning av endotelinbinding til membraner fra CHO-celler som bærer humane ET-reseptorer:

For konkurransebindingsundersøkelser ble membraner av CHO-celler som uttrykker humane rekombinante ET_A eller ET_B reseptorer anvendt. Mikrosomale membraner
15 fra rekombinante CHO-celler ble fremstilt, og bindingsforsøket ble utført som tidligere beskrevet (Breu V., et al, FEBS Lett 1993; **334**:210).

Forsøket ble utført i 200 µl 50 mM Tris/HCl buffer, pH 7,4, omfattende 25 mM MnCl₂, 1 mM EDTA og 0,5% (vekt/volum) BSA i polypropylenmikrotiterplater.
20 Membraner inneholdende 0,5 µg protein ble inkubert i 2 timer ved 20°C med 8 pM [¹²⁵I]ET-1 (4000 cpm) og økende konsentrasjoner av umerkede antagonist.
Maksimum og minimum binding ble beregnet i prøver henholdsvis uten og med 100 nM ET-1. Etter 2 timer ble membranene filtrert på filterplater inneholdende GF/C filtere (Unifilterplater fra Canberra Packard S.A. Zürich, Sveits). Til hver brønn
25 sattes 50 µl scintillasjonscocktail (MicroScint 20, Canberra Packard S.A. Zürich, Sveits) og filterplatene tellet i en mikroplateteller (TopCount, Canberra Packard S.A. Zürich, Sveits).

Alle testforbindelsene ble oppløst, fortynnet og tilsatt i DMSO. Målingen ble kjørt i
30 nærvær av 2,5% DMSO som ble funnet ikke å internere nevneverdig med

bindingen. IC_{50} ble beregnet som den konsentrasjonen av antagonist som hemmer 50 % av den spesifikke binding av ET-1. For referanseforbindelser ble de følgende IC_{50} -verdier funnet: ET_A celler: 0,075 nM (n=8) for ET-1 og 118 nM (n=8) for ET-3; ET_B -celler: 0,067 nM (n=8) for ET-1 og 0,092 nM (n=3) for ET-3.

5

IC_{50} -verdiene oppnådd med forbindelser med den generelle formel I er angitt i Tabell 1.

Tabell 1:

10

Forbindelse fra Eksempel	IC_{50} [nM]	
	ET_A	ET_B
Eksempel 1	3,96	>1000
Eksempel 2	5,99	989
Eksempel 3	38,2	>1000
Eksempel 4	6,34	>1000
Eksempel 5	3,6	>1000
Eksempel 6	17,1	>1000
Eksempel 7	16,3	367
Eksempel 8	11	549
Eksempel 9	5,2	187
Eksempel 10	42,6	689
Eksempel 11	5,3	59
Eksempel 12	59	469
Eksempel 14	27	767
Eksempel 15	125	729
Eksempel 16	12	79
Eksempel 17	33	599
Eksempel 18	205	841
Eksempel 19	22	155

Eksempel 20	81	> 1000
Eksempel 21	2	216
Eksempel 22	8,7	349
Eksempel 23	1,99	85
Eksempel 24	2,8	542
Eksempel 25	6,5	899
Eksempel 26	19	881
Eksempel 27	2,8	153
Eksempel 28	2,9	595
Eksempel 29	8,4	402
Eksempel 30	2,3	111
Eksempel 31	1,8	180
Eksempel 32	11	> 1000
Eksempel 33	40	> 1000
Eksempel 34	6,5	159
Eksempel 35	11	> 1000
Eksempel 36	1	350
Eksempel 37	4	417
Eksempel 38	0,8	109
Eksempel 39	0,6	236
Eksempel 40	19	636
Eksempel 41	28	678
Eksempel 42	5,7	105
Eksempel 43	1,6	258
Eksempel 44	7	301
Eksempel 45	1	69
Eksempel 46	1,6	185
Eksempel 47	2,9	> 1000

Eksempel 48	23	> 1000
Eksempel 49	2,3	> 1000
Eksempel 50	397	> 1000
Eksempel 53	1,1	824
Eksempel 54	18	> 1000
Eksempel 55	1,3	454
Eksempel 56	1,6	359
Eksempel 57	6,9	> 1000
Eksempel 58	0,66	838
Eksempel 59	6,8	> 1000
Eksempel 60	0,8	427
Eksempel 61	1,1	271
Eksempel 62	5,5	> 1000
Eksempel 63	25	> 1000
Eksempel 64	3,5	> 1000
Eksempel 65	1,4	> 1000
Eksempel 66	1,5	> 1000
Eksempel 67	13	> 1000
Eksempel 68	1,2	563
Eksempel 69	1,2	314
Eksempel 70	0,46	> 1000
Eksempel 71	3,6	> 1000
Eksempel 72	0,60	936
Eksempel 73	0,59	277
Eksempel 74	0,63	> 1000
Eksempel 75	3,5	> 1000

Eksempel 76	1,1	> 1000
Eksempel 77	2,3	> 1000
Eksempel 78	10	> 1000
Eksempel 79	2,1	> 1000
Eksempel 80	1,5	> 1000
Eksempel 81	0,54	> 1000
Eksempel 82	1,27	> 1000
Eksempel 83	0,49	640
Eksempel 84	0,56	118

2) Hemning av endotelin-fremkalt kontraksjoner på isolerte rotte-aorta-ringer (ET_A-reseptorer) og tracheale rotteringer (ET_B-reseptorer):

- 5 Det funksjonelle hemningspotensiale for endotelinantagonistene ble bedømt gjennom deres hemning av kontraksjonen fremkalt med endotelin-1 på rotte-aorta-ringer (ET_A-reseptorer) og av kontraksjonen fremkalt med sarafotoxin S6c på tracheale rotteringer (ET_B-reseptorer). Voksne Wistar-rotter ble bedøvet og halshugget. Thorax-aorta eller luftrør ble skåret ut, dissekert og kuttet i ringer med
- 10 3-5 mm lengde. Endotelet/epithelium ble fjernet ved forsiktig gnidning av den intimale overflate. Hver ring ble opphengt i et 10 ml isolert organbad fylt med Krebs-Henseleit-løsning (i mM; NaCl 115, KCl 4,7, MgSO₄ 1,2, KH₂PO₄ 1,5, NaHCO₃ 25, CaCl₂ 2,5, glukose 10) holdt på 37°C og gasset med 95% O₂ og 5% CO₂. Ringene ble forbundet med kraft-transdusere og isometrisk spenning ble registrert (EMKA
- 15 Technologies SA, Paris, Frankrike). Ringene ble strukket til en hvilespenning på 3 g (aorta) eller 2 g (luftrør). Kumulative doser av ET-1 (aorta) eller sarafotoxin S6c (luftrør) ble tilsatt etter 10 min inkubering med testforbindelsen eller dens konstituent. Det funksjonelle hemningspotensialet for testforbindelsen ble bedømt ved å beregne konsentrasjonsforholdet, dvs. forskyvningen mot høyre av EC₅₀
- 20 fremkalt ved forskjellige konsentrasjoner av testforbindelse. EC₅₀ er den konsentrasjonen av endotelin som er nødvendig for å oppnå en halv-maksimal

kontraksjon, pA_2 er den negative logaritmen til antagonistkonsentrasjonen som fremkaller en to-gangers forskyvning i EC_{50} verdien.

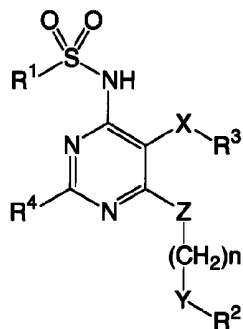
På grunn av deres evne til å hemme endotelinbindingen kan de beskrevne
5 forbindelser anvendes for behandling av sykdommer som er forbundet med en
økning i vasokonstriksjon, proliferasjon eller inflammasjon på grunn av endotelin.
Eksempler på slike sykdommer er hypertensjon, pulmonal hypertensjon, koronar-
sykdommer, hjertesvikt, nyre- og myokardial ischemi, nyresvikt, cerebral ischemi,
demens, migrene, subaraknoidal blødning, Raynaud's syndrom og portal
10 hypertensjon. De kan også anvendes for behandling eller forebygging av
aterosklerose, restenose etter ballong- eller stentangioplasti, inflammasjon, mage-
og tolvfingertarmsulcer, kreft, prostatisk hypertrofi, erektil dysfunksjon, hørselstap,
amaurosis, kronisk bronkitt, astma, gramnegativ septikemi, sjokk, sickle celle anemi,
glomerulonefritt, nyrekolikk, glaukom, terapi og forebygging av diabetiske
15 komplikasjoner, komplikasjoner ved vaskulær eller hjertekirurgi eller etter organ-
transplantasjon, komplikasjoner ved cyklosporinbehandling, smerte, hyperlipidemi
så vel som andre sykdommer, som for tiden er kjent for å være relatert til endotelin.

Forbindelsene kan administreres oralt, rektalt, parenteralt, f.eks. ved intravenøs,
intramuskulær, subkutan, intratekal eller transdermal administrering eller sublingvalt
20 eller som oftalmisk preparat eller administrert som aerosol. Eksempler på
applikasjoner er kapsler, tabletter, oralt administrerte suspensjoner eller løsninger,
suppositorier, injeksjoner, øyendråper, salver eller aerosol-preparater/forstøvere.

Foretrukne applikasjoner er intravenøse, intra-muskulære eller orale
administreringer så vel som øyedråper. Dosen som anvendes avhenger av typen
25 spesifikk aktiv bestanddel, alderen og kravet til pasienten og typen applikasjon.
Generelt kommer doser på 0,1 – 50 mg / kg kroppsvekt pr. dag i betraktning.
Preparatene av forbindelsene kan inneholde inerte eller også farmakodynamisk
aktive tilsetningsmidler. Tabletter eller granuler kunne for eksempel inneholde flere
bindemidler, fyltilsetningsmidler, bærersubstanser eller fortynningsmidler.

Beskrivelse av foreliggende oppfinnelse:

Oppfinnelsen består av forbindelsene beskrevet i generell formel I og anvendelse av dem som endotelin-reseptorantagonister og spesielt anvendelse av dem ved fremstilling av medikamenter for behandling og forebygging av sykdommer relatert til endotelin- systemet:



Generell Formel I

- 10 hvor
- R¹** representerer C₁-C₇-alkyl;
- R²** representerer pyrimidinyl eventuelt substituert med halogen, C₁-C₇-alkyltio, C₁-C₇-alkylsulfonyl, C₁-C₇-alkoksy, C₁-C₇-alkyl eller C₃-C₇-cykoalkyl;
- R³** representerer fenyl eventuelt substituert med en eller to substituerter uavhengig
- 15 valgt fra gruppen bestående av C₁-C₇-alkyl, C₁-C₇-alkoksy og halogen;
- R⁴** representerer hydrogen; C₃-C₇-cykloalkyl, pyrimidinyl, pyridyl, pyrazinyl eller morfolinyl;
- X** representerer oksygen eller en binding;
- Y** representerer oksygen;
- 20 **Z** representerer oksygen;
- n** representerer et helt tall valgt fra 2; 3 og 4;
- eller optisk rene enantiomerer eller diastereomerer, blandinger av enantiomerer eller diastereomerer, diastereomere racemater, blandinger av diastereomere racemater og meso-former eller farmasøytisk akseptable salter av en forbindelse
- 25 med formel I.

Følgende definisjoner gjelder om ikke på annen måte definert i kravene.

I definisjonene av den generelle formel I – hvis ikke på annen måte angitt – betyr uttrykket lavere lineære og forgrenede grupper med ett til syv karbonatomer, 5 fortrinnsvis 1 til 4 karbonatomer. Eksempler på lavere-alkyl og lavere-alkoksygrupper er metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec.-butyl, tert.-butyl, pentyl, heksyl, heptyl, metoksy, etoksy, propoksy, iso-propoksy, butoksy, isobutoksy, sec.-butoksy og tert.-butoksy. Lavere-alkylendioksy-grupper er fortrinnsvis metylendioksy og etylen-dioksygrupper. Eksempler på lavere-alkanoyl-grupper er 10 acetyl, propanoyl og butanoyl. Lavere-alkenylen betyr f.eks. vinylen, propenylen og butenylen. Lavere-alkenyl og lavere-alkynyl betyr grupper som etenyl, propenyl, butenyl, 2-metyl-propenyl og ethinyl, propinyl, butinyl, pentinyl, 2-metyl-pentinyl. Lavere-alkenyloksy betyr allyloksy, vinyloksy og propenyloksy. Uttrykket **cykloalkyl** betyr en mettett cyklisk hydrokarbonring med 3 til 7 karbonatomer, f.eks. syklopropyl, 15 syklobutyl, syklopentyl, sykloheksyl og sykloheptyl, som kan være substituert med lavere-alkyl, hydroksy-lavere-alkyl, amino-lavere-alkyl og lavere-alkoksy-lavere-alkylgrupper. Uttrykket **heterocyklyl** betyr mettett eller umettett (men ikke aromatisk), fire-, fem-, seks- eller syv-leddete ringer inneholdende ett eller to nitrogen-, 20 oksygen- eller svovelatomer som kan være like eller forskjellige, og hvilke ringer kan være adekvat substituert med lavere-alkyl, lavere-alkoksy, f.eks. piperidinyll, morfolinyll, tiomorfolinyll, piperazinyll, tetrahydropyranyll, dihydropyranyll, 1,4-dioksanyll, pyrrolidinyll, tetrahydrofuranlyll, dihydropyrrolyll, dihydroimidazolyl, dihydropyrazolyl, pyrazolidinyll og substituerte derivater av slike ringer med 25 aromatiske ringer inneholdende ett til fire nitrogenatomer, benzokondenserte seks-leddete aromatiske ringer inneholdende ett til tre nitrogenatomer, fem-leddete aromatiske ringer inneholdende ett oksygen eller ett nitrogen eller ett svovelatom, benzokondenserte fem-leddete aromatiske ringer inneholdende ett oksygen eller ett nitrogen eller ett svovelatom, fem-leddete aromatiske ringer inneholdende ett 30 oksygen og nitrogenatom og benzokondenserte derivater derav, fem-leddete aromatiske ringer inneholdende et svovel- og et nitrogenatom og benzokondensert-

derivater derav, fem-leddete aromatiske ringer inneholdende to nitrogenatomer og benzokondenserte derivater derav, fem-leddete aromatiske ringer inneholdende tre nitrogenatomer og benzokondenserte derivater derav eller tetrazolyringen; f.eks. furanyl, tienyl, pyrrolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, indolyl, kinolinyl, isokinolinyl, 5 imidazolyl, triazinyl, tiazinyl, tiazolyl, isotiazolyl, pyridazinyl, oksazolyl, isoksazolyl, 5-okso-1,2,4-oksadiazolyl, 5-okso-1,2,4-tiadiazolyl, 5-tiokso-1,2,4-oksadiazolyl, 2-okso-1,2,3,5-oksatiadiazolyl, hvorved slike ringer kan være substituert med lavere-alkyl, lavere-alkenyl, amino, amino-lavere-alkyl, halogen, hydroksy, lavere-alkoksy, trifluormetoksy, trifluormetyl, karboksyl, karboksamidyl, tioamidyl, amidinyl, lavere-alkoksy-karbonyl, cyano, hydroksy-lavere-alkyl, lavere-alkoksy-lavere-alkyl eller en annen heteroaryl- eller heterocyklyl-ring. Uttrykket *aryl* representerer usubstituerte så vel som mono-, di- eller tri-substituerte aromatiske ringer med 6 til 10 karbonatomer som fenyli- eller naftylringer som kan være substituerte med aryl, halogen, hydroksy, lavere-alkyl, lavere-alkenyl, lavere-alkynyl, lavere-alkoksy, 15 lavere-alkenyloksy, lavere-alkynyl-lavere-alkoksy, lavere-alkenylen, lavere-alkylenoksy eller lavere-alkylendioksy som med fenylingen danner en fem- eller seks-leddet ring, hydroksy-lavere-alkyl, hydroksy-lavere-alkenyl, hydroksy-lavere-alkyl-lavere-alkynyl, lavere-alkoksy-lavere-alkyl, lavere-alkoksy-lavere-alkoksy, trifluormetyl, trifluormetoksy, cykloalkyl, hydroksy-cykloalkyl, heterocyklyl, 20 heteroaryl.

Uttrykket farmasøytisk akseptable salter omfatter enten salter med uorganiske syrer eller organiske syrer som hydrohalogensyrer, f.eks. saltsyre eller bromhydrogensyre; svovelsyre, fosforsyre, salpetersyre, sitronsyre, maursyre, 25 eddiksyre, maleinsyre, vinsyre, metylsulfonsyre, p- toluolsulfonsyre og lignende, eller i tilfelle forbindelsen med formel I er sur av natur med en uorganisk base som en alkali- eller jordalkalibase, f.eks. natriumhydroksyd, kaliumhydroksyd, kalsiumhydroksyd og lignende.

30 Forbindelsene med den generelle formel I kan ha ett eller flere asymmetriske karbonatomer og kan fremstilles i form av optisk rene enantiomerer eller

diastereomere, blandinger av enantiomere eller diastereomere, diastereomere racemater, blandinger av diastereomere racemater og også i meso-form.

Foreliggende oppfinnelse omfatter alle disse former. Blandinger kan separeres på en i og for seg kjent måte, dvs. ved kolonnekromatografi, tynnskikt-kromatografi, HPLC eller krystallisering.

På grunn av deres evne til å hemme endotelin-bindingen kan de beskrevne forbindelser med den generelle formel I og deres farmasøytisk akseptable salter anvendes ved fremstilling av medikamenter for behandling av sykdommer som er forbundet med en økning i vasokonstriksjon, proliferasjon eller inflammasjon på grunn av endotelin. Eksempler på slike sykdommer er hypertensjon, koronare sykdommer, hjertesvikt, nyre- og myokardial ischemi, nyresvikt, cerebral ischemi, demens, migrene, subaraknoidal blødning, Raynaud's syndrom, portal hypertensjon og pulmonal hypertensjon. De kan også anvendes ved fremstilling av medikamenter ved for behandling eller forebygging av aterosklerose, restenose etter ballong- eller stentangioplasti, inflammasjon, mage og tolvfingertarmulcer, kreft, prostatisk hypertrofi, erektil dysfunksjon, hørselstap, amaurosis, kronisk bronkitt, astma, gramnegativ septikemi, sjokk, sickle celle anemi, glomerulonefritt, nyrekolikk, glaukom, terapi og forebygging av diabetiske komplikasjoner, komplikasjoner ved vaskulær eller hjertekirurgi eller etter organtransplantasjon, komplikasjoner ved cyklosporinbehandling, smerte, hyperlipidemi så vel som andre sykdommer som for tiden er kjent å være relatert til endotelin.

Disse preparater kan administreres i enteral eller oral form, f.eks. som tabletter, drasjeer, gelatinkapsler, emulsjoner, løsninger eller suspensjoner, i nasal form som spray-preparater eller rektalt i form av suppositorier. Disse forbindelser kan også administreres intramuskulært, parenteralt eller intravenøst, f.eks. i form av injiserbare løsninger.

Disse farmasøytiske preparater kan inneholde forbindelsene med formel I så vel som deres farmasøytisk akseptable salter i kombinasjon med uorganiske og/eller organiske tilsetningsmidler som er vanlige i den farmasøytiske industri som laktose, mais eller derivater derav, talkum, stearinsyre eller salter av disse materialer.

5

For gelatinkapsler kan vegetabiliske oljer, vokser, fett, flytende eller halvt flytende polyoler anvendes. For fremstilling av løsninger og siruper kan f.eks. vann, polyoler, sakkarose og glukose anvendes. Injiserbare preparater kan fremstilles ved anvendelse av f.eks. vann, polyoler, alkoholer, glyserol, vegetabiliske oljer, lecitin eller liposomer. Suppositorier kan fremstilles ved anvendelse av naturlige eller hydrogenerte oljer, vokser, fettsyrer (fett), flytende eller halvt flytende polyoler.

10

Preparatene kan i tillegg inneholde konserveringsmidler, stabilitetsforbedrende substanser, viskositetsforbedrende eller regulerende substanser, oppløselighetsforbedrende substanser, søtningsmidler, fargemidler, smaksforbedrende forbindelser, salter til forandring av det osmotiske trykk, buffer- eller antioksydasjonsmidler.

15

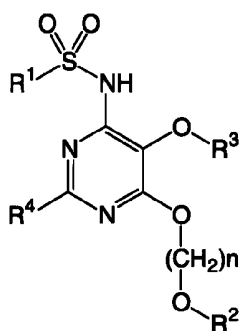
Forbindelsene med den generelle formel I kan også anvendes i kombinasjon med én eller flere andre terapeutisk anvendelige substanser, f.eks. α - og β -blokkere som fentolamin, fenoksybenzamin, atenolol, propranolol, timolol, metoprolol, carteolol og lignende; vasodilatorer som hydralazin, minoksydil, diazoksyd eller flosekian; kalsium-antagonister som diltiazem, nifedipin, verapamil eller nifedipin; ACE-inhibitorer som cilazapril, captopril, enalapril, lisinopril og lignende; kaliumaktivatorer som pinacidil; angiotensin II reseptorantagonister som losartan, valsartan, irbesartan og lignende; diuretika som hydroklortiazid, klortiazid, acetolamid, bumetanid, furosemid, metolazon eller chlortalidon; sympatolytiske midler som metyldopa, clonidin, guanabenz eller reserpin og andre terapeutiske midler som tjener til å behandle høyt blodtrykk eller hvilken som helst hjerte-

25

30

Dosen kan variere innenfor vide grenser, men bør tilpasses den spesifikke situasjon. Generelt bør dosen gitt daglig i oral form ligge mellom ca. 3 mg og ca. 3 g, fortrinnsvis mellom ca. 10 mg og ca. 1 g, spesielt foretrukket mellom 5 mg og 300 mg, pr. voksen med en kroppsvekt på ca. 70 kg. Dosen bør administreres fortrinnsvis i 1 til 3 doser pr. dag som har lik vekt. Som vanlig bør barn få lavere doser som er tilpasset kroppsvekt og alder.

Foretrukne forbindelser er forbindelser med formel II:



Formel II

10

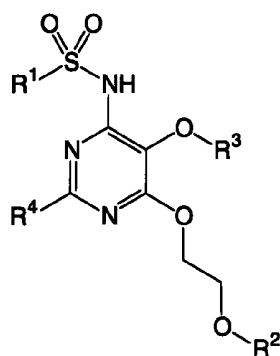
hvor

R¹ representerer etyl; propyl; isopropyl eller butyl;

og **R²**, **R³**, **R⁴** og **n** er som definert i generell formel I i krav 1;

15 eller optisk rene enantiomerer eller diastereomerer, blandinger av enantiomerer eller diastereomerer, diastereomere racemater, blandinger av diastereomere racemater og meso-former og farmasøytisk akseptable salter av en forbindelse med formel II.

20 *Også foretrukne forbindelser er forbindelser med formel III:*



Formel III

hvor

R^1 representerer etyl; propyl eller butyl;

R^4 representerer hydrogen, pyrimidinyl, pyridyl eller pyrazinyl;

5 og R^2 og R^3 er som definert i den generelle formel I i krav 1;

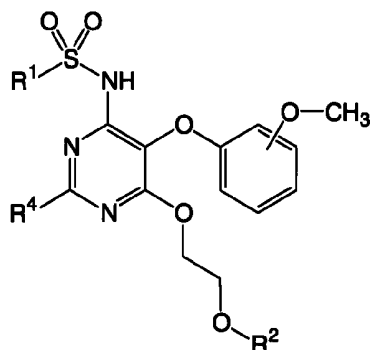
eller optisk rene enantiomerer eller diastereomerer, blandinger av enantiomerer

eller diastereomerer, diastereomere racemater, blandinger av diastereomere

racemater og meso-former og farmasøytisk akseptable salter av en forbindelse med

10 formel III.

En annen gruppe av foretrukne forbindelser er forbindelsene med formel IV:



Formel IV

15 hvor

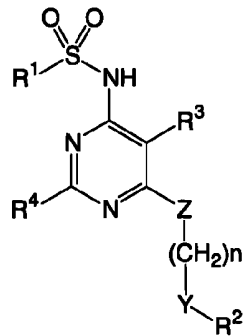
R^1 representerer etyl; propyl; isopropyl eller butyl;

R^4 representerer hydrogen; pyrimidinyl, pyridyl eller pyrazinyl;

eller optisk rene enantiomerer eller diastereomerer, blandinger av enantiomerer eller diastereomerer, diastereomere racemater, blandinger av diastereomere racemater og meso-former og farmasøytisk akseptable salter av en forbindelse med formel IV.

5

En annen gruppe av foretrukne forbindelser er forbindelsene med **formel V**:



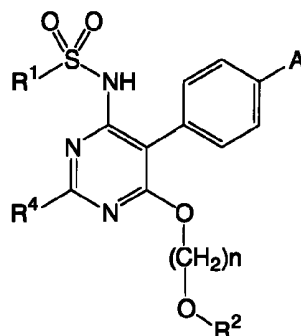
Formel V

10 hvor

R^1 , R^2 , R^3 og R^4 så vel som Y , Z og n er som definert i generell formel I i krav 1 eller optisk rene enantiomerer eller diastereomerer, blandinger av enantiomerer eller diastereomerer, diastereomere racemater, blandinger av diastereomere racemater og meso-former og farmasøytisk akseptable salter av en forbindelse med

15

Også foretrukne forbindelser er forbindelsene med **formel VI**:



Formel VI

hvor

R^1 representerer etyl; propyl eller butyl;

R^2 er som definert i den generelle formel I i krav 1;

R^4 representerer hydrogen, pyrimidinyl, pyridyl, pyrazinyl eller morfolinyl;

5 A representerer hydrogen; metyl; etyl; klor; brom;

og n representerer de hele tall 2; 3;

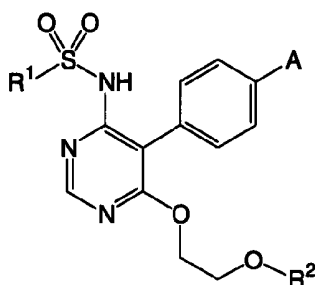
eller optisk rene enantiomerer eller diastereomerer, blandinger av enantiomerer

eller diastereomerer, diastereomere racemater, blandinger av diastereomere

racemater og meso-former og farmasøytisk akseptable salter av en forbindelse med

10 formel VI.

En annen gruppe av foretrukne forbindelser er forbindelsene med formel VII:



Formel VII

15

hvor

R^1 representerer etyl; propyl eller butyl;

R^2 er som definert i den generelle formel I i krav 1;

A representerer metyl; klor eller brom;

20

eller optisk rene enantiomerer eller diastereomerer, blandinger av enantiomerer

eller diastereomerer, diastereomere racemater, blandinger av diastereomere

racemater og meso-former og farmasøytisk akseptable salter av en forbindelse med

formel VII.

25

Foretrukne forbindelser er:

Etansulfonsyre-{6-[2-(5-brom-pyrimidin-2-yloksy)-etoksy]-5-p-tolyl-pyrimidin-4-yl}-amid;

n-Propansulfonsyre-{6-[2-(5-brom-pyrimidin-2-yloksy)-etoksy]-5-p-tolyl-pyrimidin-4-yl}-amid;

5 Etansulfonsyre-[6-[2-(5-brom-pyrimidin-2-yloksy)-etoksy]-5-(4-klor-fenyl)-pyrimidin-4-yl]-amid;

n-Propansulfonsyre-[6-[2-(5-brom-pyrimidin-2-yloksy)-etoksy]-5-(4-klor-fenyl)-pyrimidin-4-yl]-amid;

10 Etansulfonsyre-{5-(4-brom-fenyl)-6-[2-(5-brom-pyrimidin-2-yloksy)-etoksy]-pyrimidin-4-yl}-amid;

n-Propansulfonsyre-{5-(4-brom-fenyl)-6-[2-(5-brom-pyrimidin-2-yloksy)-etoksy]-pyrimidin-4-yl}-amid;

Etansulfonsyre-[6-[2-(5-brom-pyrimidin-2-yloksy)-etoksy]-5-(2-metoksy-fenoksy)-[2,2']bipyrimidinyl-4-yl]-amid;

15 n-Propansulfonsyre-[6-[2-(5-brom-pyrimidin-2-yloksy)-etoksy]-5-(2-metoksy-fenoksy)-[2,2']bipyrimidinyl-4-yl]-amid;

Etansulfonsyre-[6-[2-(5-brom-pyrimidin-2-yloksy)-etoksy]-5-(2-metoksy-fenoksy)-pyrimidin-4-yl]-amid;

20 n-Propansulfonsyre-[6-[2-(5-brom-pyrimidin-2-yloksy)-etoksy]-5-(2-metoksy-fenoksy)-pyrimidin-4-yl]-amid;

N-[6-[2-(5-brom-pyrimidin-2-yloksy)-etoksy]-5-p-tolyl-pyrimidin-4-yl]-metansulfonamid;

Etansulfonsyre-[5-(2-klor-5-metoksy-fenoksy)-6-[2-(5-metylsulfanyl-pyrimidin-2-yloksy)-etoksy]-pyrimidin-4-yl]-amid;

25 Butan-1-sulfonsyre-[5-(3-metoksy-fenoksy)-6-[2-(5-metylsulfanyl-pyrimidin-2-yloksy)-etoksy]-pyrimidin-4-yl]-amid;

Etansulfonsyre-[5-(4-brom-fenyl)-6-[2-(5-metylsulfanyl-pyrimidin-2-yloksy)-etoksy]-pyrimidin-4-yl]-amid;

30 Propan-1-sulfonsyre-[5-(2-klor-5-metoksy-fenoksy)-6-[2-(5-metylsulfanyl-pyrimidin-2-yloksy)-etoksy]-pyrimidin-4-yl]-amid;

Spesielt foretrukne forbindelser er:

N-[5-(4-brom-fenyl)-6-[2-(5-brom-pyrimidin-2-yloksy)-etoksy]-pyrimidin-4-yl]-metansulfonamid;

5 Etansulfonsyre-[5-(4-brom-fenyl)-6-[2-(5-brom-pyrimidin-2-yloksy)-etoksy]-pyrimidin-4-yl]-amid;

Propan-1-sulfonsyre-[5-(4-brom-fenyl)-6-[2-(5-brom-pyrimidin-2-yloksy)-etoksy]-pyrimidin-4-yl]-amid;

10 Propan-1-sulfonsyre-[6-[2-(5-brom-pyrimidin-2-yloksy)-etoksy]-5-(2-metoksy-fenoksy)-pyrimidin-4-yl]-amid;

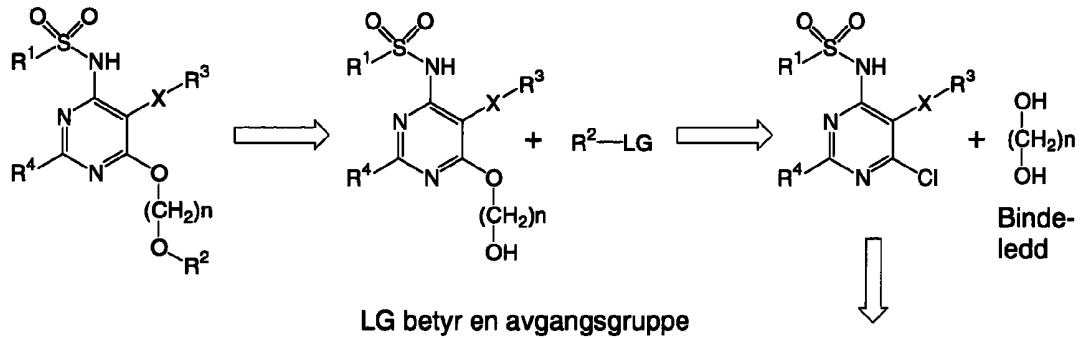
Etansulfonsyre-[6-[2-(5-metylsulfanyl-pyrimidin-2-yloksy)-etoksy]-5-p-tolyl-pyrimidin-4-yl]-amid;

Propan-1-sulfonsyre-[5-(4-brom-fenyl)-6-[2-(5-metylsulfanyl-pyrimidin-2-yloksy)-etoksy]-pyrimidin-4-yl]-amid;

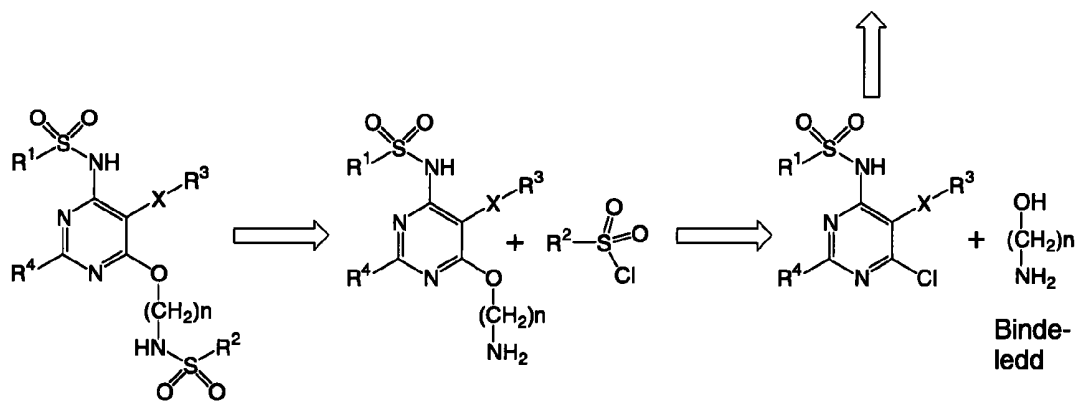
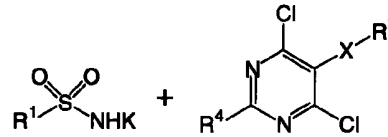
15 Etansulfonsyre-[6-[2-(5-brom-pyrimidin-2-yloksy)-etoksy]-5-(2-klor-5-metoksy-fenoksy)-pyrimidin-4-yl]-amid;

Propan-1-sulfonsyre-[6-[2-(5-brom-pyrimidin-2-yloksy)-etoksy]-5-(2-klor-5-metoksy-fenoksy)-pyrimidin-4-yl]-amid;

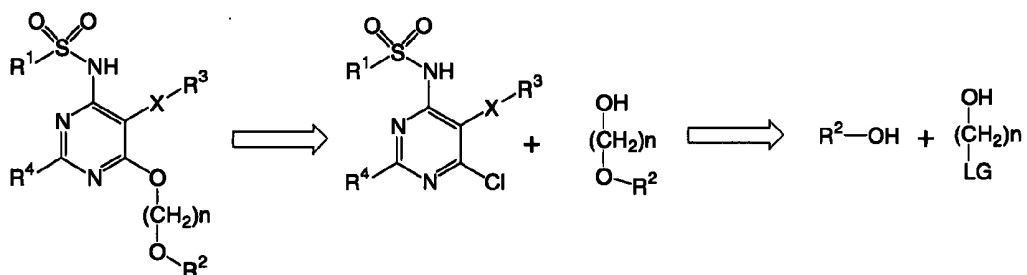
20 Forbindelser med den generelle formel I ifølge foreliggende oppfinnelse kan fremstilles i henhold til den generelle sekvens av reaksjoner som er retro-syntetisk beskrevet nedenfor. For enkelhet og av klarhetsgrunner er noen ganger bare deler av de syntetiske muligheter som fører til forbindelser med den generelle formel I beskrevet. Litteraturreferansene gitt i hakeparentes [] er angitt på slutten av dette
25 avsnitt.

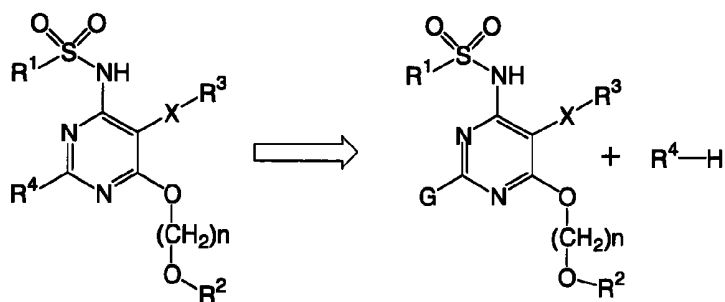
Retro-synteseskjema:

Sulfonamidene og diklorpyrimidinene ble fremstilt i henhold til metoder beskrevet i litteraturen [3], [5], [6], [10].



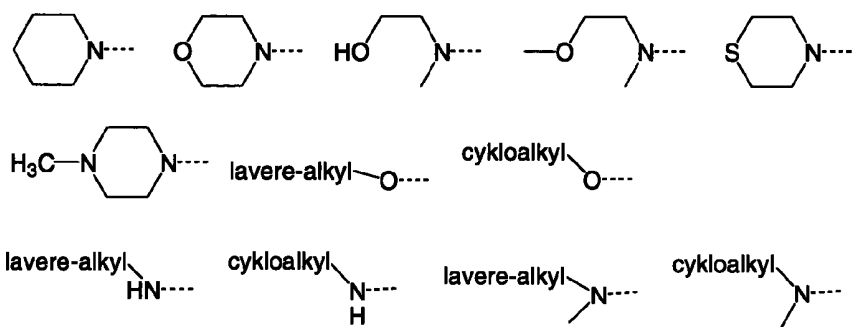
Som en generell forskjellig syntesemulighet bør i visse tilfeller side-kjeden først fremstilles (spesielt når R_2 representerer aryl) og først da bør hele sidekjeden knyttes til pyrimidinkjernen.



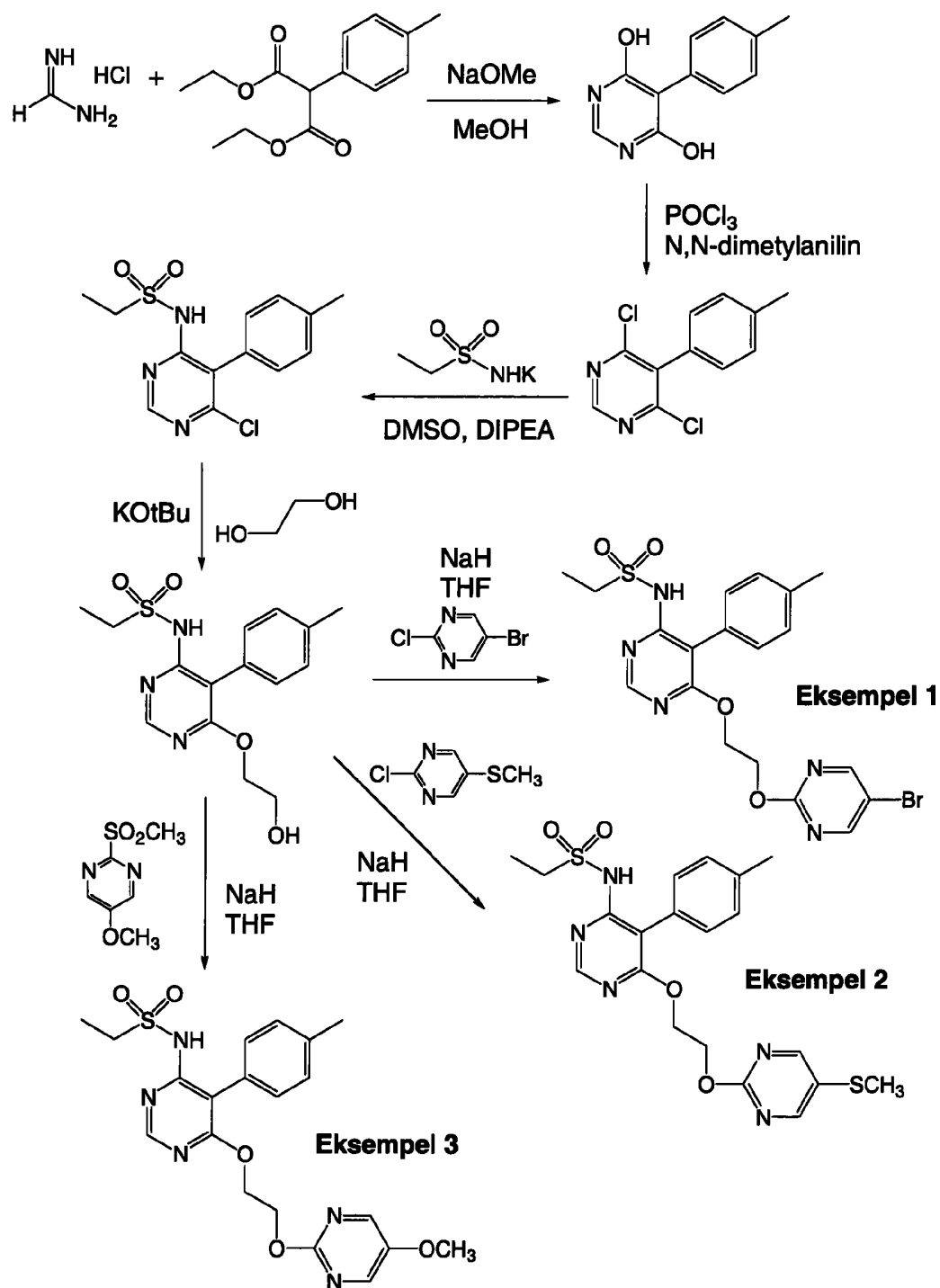
Retro-synteseskjema (fortsett):

G representerer en avgangsgruppe som alkylsulfonyl, phenylsulfonyl eller halogen.

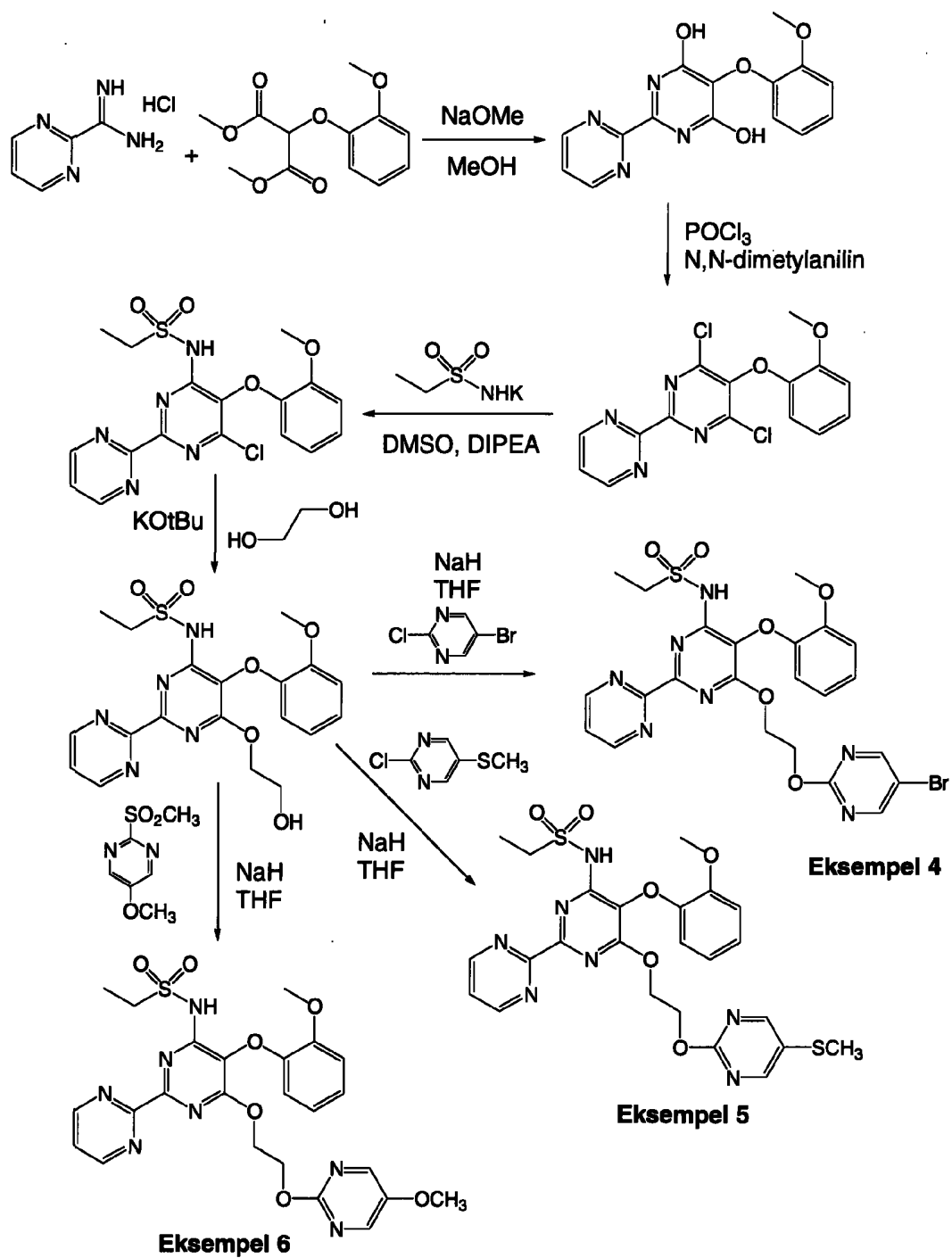
R⁴ representerer:



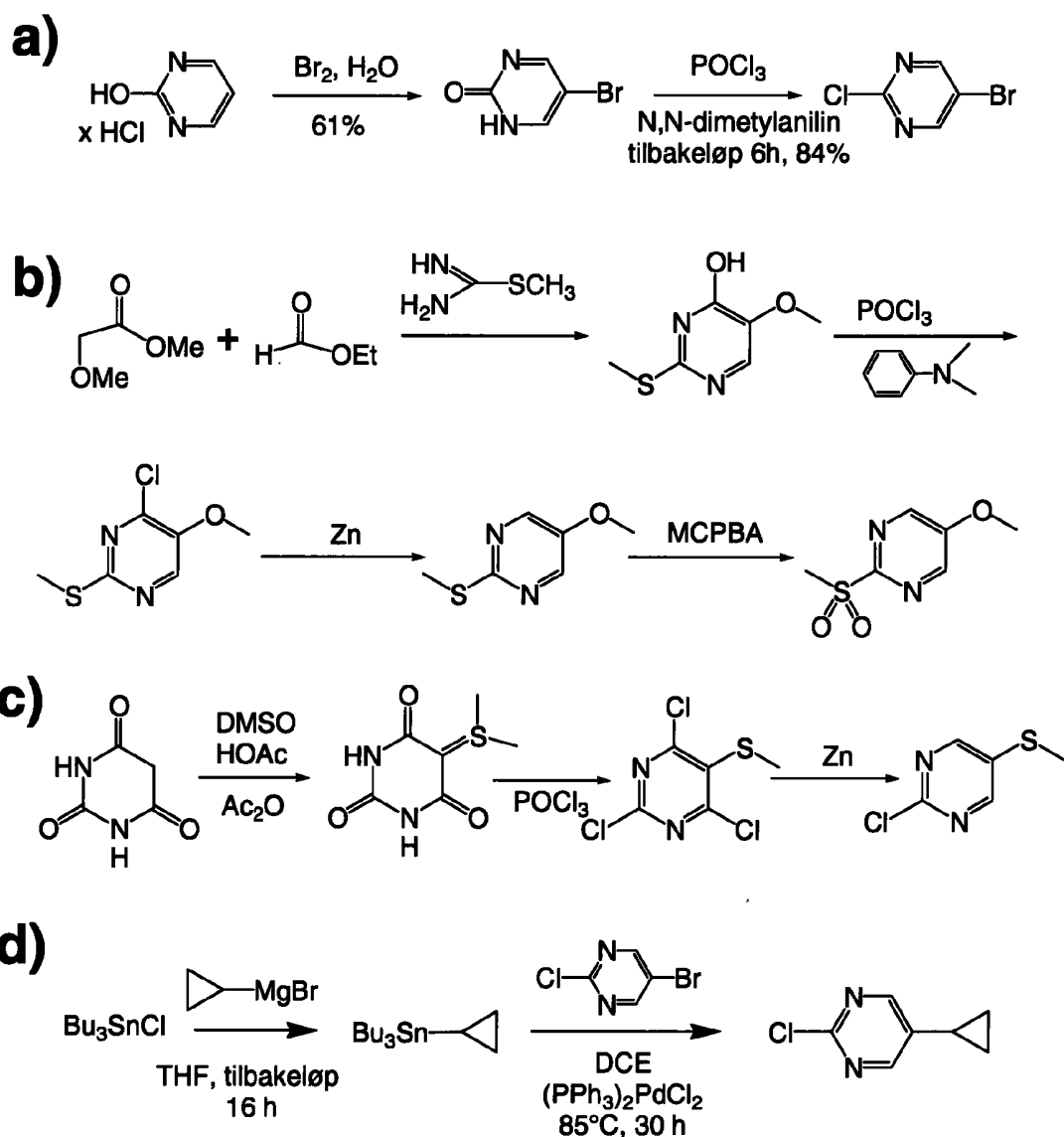
Skjema 1: Skjematisk eksemplifisert syntese av Eksempler 1, 2 og 3:



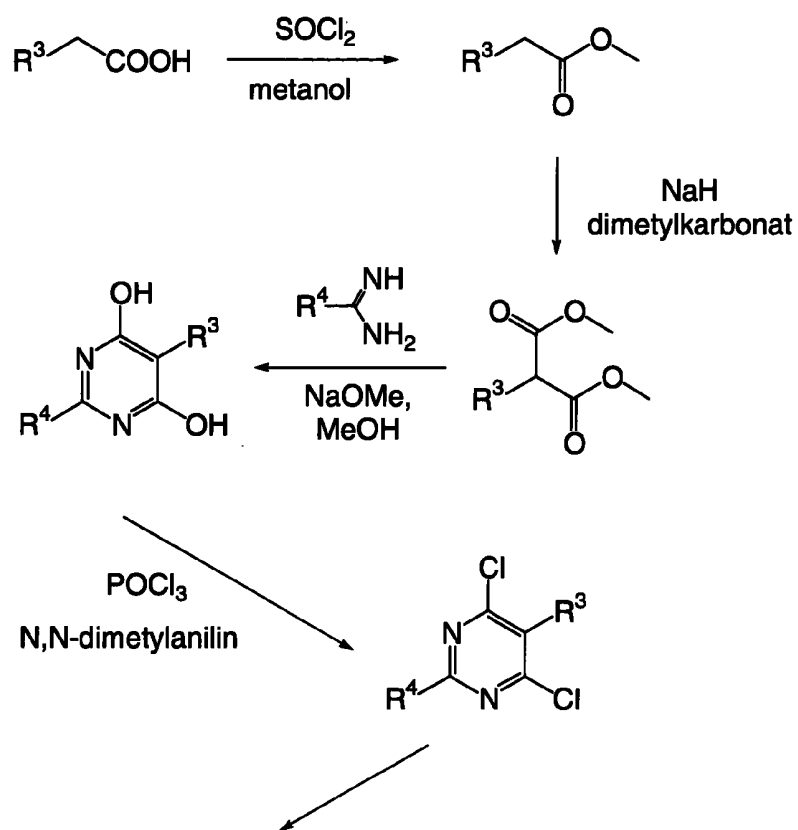
Skjema 2: Skjematisk eksemplifisert syntese av Eksempler 4, 5 og 6:



Skjema 3: Fremstilling av substituerte pyrimidiner [9], [10]:



Skjema 4: Fremstilling av forløperene for syntesen av forbindelser med den generelle formel I hvor X representerer en binding [5]:



til sluttproduktene i henhold til den generelle formel I som beskrevet i Skjema 1

5

I Skjema 4 representerer symbolene R^3 og R^4 de samme som definert i generell formel I ovenfor.

Referanser:

- [1] W. Göhring, J. Schildknecht, M. Federspiel; *Chimia*, **1996**, *50*, 538 – 543.
- 5 [2] W. Neidhart, V. Breu, D. Bur, K. Burri, M. Clozel, G. Hirth, M. Müller, H. P. Wessel, H. Ramuz; *Chimia*, **1996**, *50*, 519 – 524 og referanser sitert deri.
- [3] W. Neidhart, V. Breu, K. Burri, M. Clozel, G. Hirth, U. Klinkhammer, T. Giller, H. Ramuz; *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1997**, *7*, 2223 – 2228. R. A. Nugent, S. T. Schlachter, M. J. Murphy, G. J. Cleek, T. J. Poel, D. G. Whishka, D. R. Graber, Y. Yagi, B. J. Keiser, R. A. Olmsted, L. A. Kopta, S. M. Swaney, S. M. Poppe, J. Morris, W. G. Tarpley, R. C. Thomas; *J. Med. Chem.*, **1998**, *41*, 3793 – 3803.
- 10 [4] J. March; *Advanced organic chemistry*, 4th Ed., **1994**, p. 499 og referanser sitert deri.
- 15 [5] EP 0 743 307 A1; EP 0 658 548 B1; EP 0 959 072 A1 (Tanabe Seiyaku)
- [6] EP 0 633 259 B1; EP 0 526 708 A1; WO 96/19459 (F. Hoffmann-LaRoche)
- 20 [7] for syntesen av 5-leddete heterocykliske grupper se: Y. Kohara et al; *J. Med. Chem.*, **1996**, *39*, 5228 – 5235 og referanser sitert deri.
- [8] EP 0 882 719 A1 (Yamanouchi Farmasøytiske Co., Ltd)
- 25 [9] D. G. Crosby, R. V. Berthold; *J. Org. Chem.*, **1960**; *25*; 1916.
- [10] US-4,233,294 , **1980**, (Bayer AG);
- 30 [11] WO 01/17976; WO 01/46156; WO 01/81335; WO 01/81338; WO 02/24665; WO 02/208200 (Actelion Pharmaceuticals Ltd);

Eksempler

De følgende eksempler illustrerer oppfinnelsen. Alle temperaturer er angitt i °C.

Liste over forkortelser:

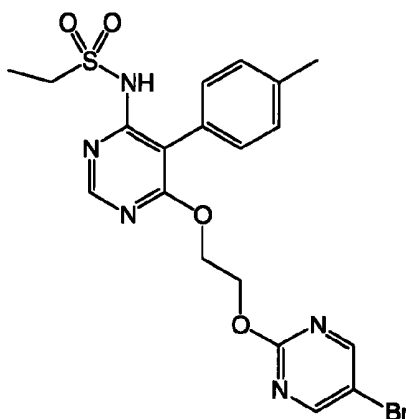
5

	CyHeks	cykloheksan
	DBU	1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en(1,5-5)
	DCM	diklormetan
	DIPEA	diisopropyletylamin
10	DMAP	4-dimetylamino­pyridin
	DMF	dimetylformamid
	DMSO	dimetylsulfoksyd
	EtOAc	etylacetat
	Heks	heksan
15	HV	høyvakuumbetingelser
	MCPBA	m-klorperbenzosyre
	min	minutter
	rflx	tilbake­løp
	rt	romtemperatur
20	THF	tetrahydrofuran
	t _R	retensjonstid

De følgende forbindelser ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet ovenfor og vist i *Skjemaene 1 til 4*. Alle forbindelser ble karakterisert ved ¹H-NMR (300MHz) og
 25 noen ganger med ¹³C-NMR (75MHz) (Varian Oxford, 300MHz; kjemiske skift er angitt i ppm i forhold til løsningsmidlet som anvendes; multiplisiteter: s = singlett, d = dublett, t = triplett; m = multippelt), ved LC-MS (Waters Mikromass; ZMD-plattform med ESI-probe med Alliance 2790 HT; Kolonne: 2x30mm, Gromsil ODS4, 3µm, 120A; Gradient: 0 – 100% acetonitril i vann, 6 min, med 0,05% maursyre, strøm:
 30 0,45 ml/min; t_R er angitt i min.) eller ved Finnigan Navigator (LC-MS¹) med HP 1100

Binary Pump og DAD, kolonne: 4,6x50 mm, Develosil RP Aqueous, 5 μ m, 120A, gradient: 5-95% acetonitril i vann, 1 min, med 0,04% trifluoreddiksyre, strøm: 4,5 ml/min) ved TLC (TLC-plater fra Merck, Silikagel 60 F₂₅₄) og i noen tilfeller ved smeltepunkt.

5

Eksempel 1:

- 10 a) Ved 0°C ble en løsning av dietyl-2-(p-tolyl)-malonat (14,2 g) i metanol (50 ml) langsomt satt til en løsning av natriummetylat (9,4 g) i metanol (300 ml). Etter tilsetningen var ferdig fikk reaksjonsblandingen oppvarmes, og formamidinhydroklorid (5,4 g) ble tilsatt. Blandingen ble rørt ved rt i 16 timer. Løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk og den gjenværende rest ble behandlet med 2 N
- 15 saltsyre (150 ml). Suspensjonen ble rørt i 0,5 timer ved 0-5°C, og pH ble forsiktig regulert til 4 ved anvendelse av 10 N natriumhydroksyd-løsning. Fellingen ble oppsamlet, vasket med kaldt vann, isopropanol og dietyleter og tørket under høyvakuum ved 65°C, hvilket ga 4,6-dihydroxy-5-(p-tolyl)-pyrimidin (11,2 g) (eller en tautomer) som et hvitt pulver.

20

- b) Ved romtemperatur ble N,N-dimetylanilin (10 ml) satt til en blanding av 4,6-dihydroxy-5-(p-tolyl)-pyrimidin (5,1 g) og POCl₃ (75 ml). Reaksjonsblandingen ble rørt ved 70°C i 16 timer. Overskudd av POCl₃ ble avdestillert, og den gjenværende

oljen ble behandlet med en is:vann-blanding og ekstrahert tre ganger med dietyleter. De samlede organiske ekstrakter ble vasket med 1N vandig saltsyre etterfulgt av saltvann, tørket over $MgSO_4$ og inndampet. Den gjenværende brune oljen ble krystallisert fra isopropanol. De blekgule krystaller ble oppsamlet, vasket
5 med kald isopropanol og tørket under høyvakuum, hvilket ga 4,6-diklor-5-(p-tolyl)-pyrimidin (4,1 g).

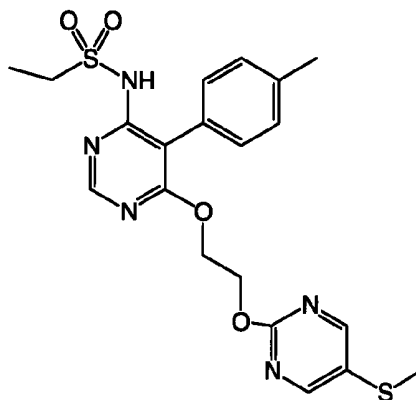
c) Etansulfonylchlorid (24 g) ble oppløst i THF (30 ml) og avkjølt til $0^\circ C$. Deretter ble ammoniumhydroksyd-løsning (25%, 40 ml) tilsatt gjennom dråpetrakt fulgt av røring
10 ved rt i 1 time. THF ble fjernet under redusert trykk, og den gjenværende løsning ble ekstrahert med etylacetat. De samlede organiske sjikt ble tørket over magnesiumsulfat og inndampet i vakuum, hvilket ga etansulfonamid (7,2 g) som en olje som ble oppløst i MeOH (100 ml) fulgt av tilsetning av kalium-tert.-butoksyd (7,4 g) og røring i 30 min. Løsningsmidlet ble avdampet, og resten ble vasket med
15 dietyleter og tørket ved HV, hvilket ga etansulfonamid-kaliumsalt (9,7 g) som et hvitt, hygroskopisk pulver.

d) 4,6-diklor-5-(p-tolyl)-pyrimidin (717 mg) ble oppløst i DMSO (5 ml) og etansulfonamid-kaliumsalt (927 mg) ble tilsatt, og røring fortsatte i 14 timer ved
20 romtemperatur. Løsningen ble hellet i is/vann og surgjort med 2 N HCl til pH 3-4. Fellingen ble filtrert fra og vasket med vann og dietyleter, hvilket ga etansulfonsyre-(6-klor-5-p-tolyl-pyrimidin-4-yl)-amid (370 mg) som et hvitt pulver. LC-MS: t_R : 4,09, $[M+H]^+$: 312,10.

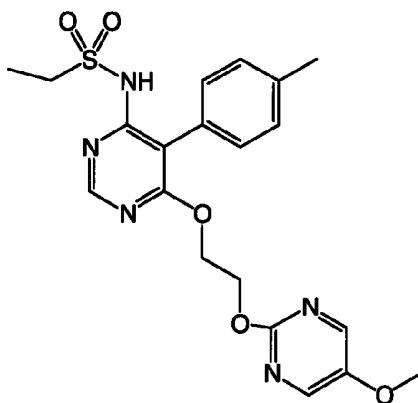
25 e) Etansulfonsyre (6-klor-5-p-tolyl-pyrimidin-4-yl)-amid (363 mg) ble satt til en løsning av kalium-tert.-butoksyd (427 mg) i etylenglykol (7 ml) og rørt ved $100^\circ C$ i 7 dager. Reaksjonsblandingen ble deretter hellet i is/vann og ekstrahert med etylacetat. Råproduktet ble rensert ved kromatografi over silikagel med DCM / MeOH = 9 / 1, hvilket ga etansulfonsyre-[6-(2-hydroksy-etoksy)-5-p-tolyl-pyrimidin-4-yl]-
30 amid (310 mg) som et hvitt pulver. LC-MS: t_R : 3,47, $[M+H]^+$: 338,13.

f) Etansulfonsyre-[6-(2-hydroksy-etoksy)-5-p-tolyl-pyrimidin-4-yl]-amid (135 mg) ble oppløst i THF (15 ml) og natriumhydrid (80 mg) ble tilsatt fulgt av røring i 15 min ved 50°C. Deretter ble 2-klor-5-brom-pyrimidin (162 mg) tilsatt, og røring fortsatte i 8 timer ved 70 C. Reaksjonsblandingen ble hullet i isvann, surgjort med fast sitronsyre og ekstrahert med etylacetat. De samlede organiske ekstrakter ble tørket over magnesiumsulfat, og løsningsmidlet ble avdampet. Det rå materiale ble renset ved platekromatografi med etylacetat / heksan = 1 / 2, hvilket ga etansulfonsyre-[6-[2-(5-brom-pyrimidin-2-yloksy)-etoksy]-5-p-tolyl-pyrimidin-4-yl]-amid (68 mg) som et hvitt pulver. LC-MS: t_R : 4,64, $[M+H]^+$: 496,19.

10

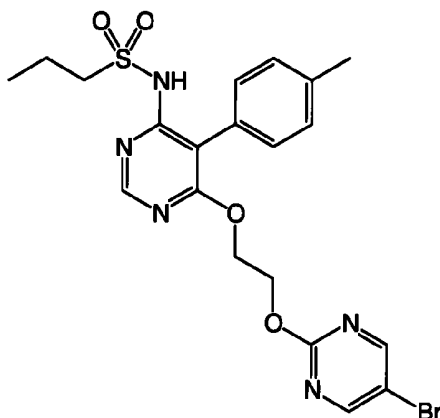
Eksempel 2:

15 I henhold til metoden beskrevet i Eksempel 1f) ble etansulfonsyre-[6-[2-(5-metylsulfanyl-pyrimidin-2-yloksy)-etoksy]-5-p-tolyl-pyrimidin-4-yl]-amid (73 mg) fremstilt ved omsetning av etansulfonsyre-[6-(2-hydroksy-etoksy)-5-p-tolyl-pyrimidin-4-yl]-amid (84 mg) med 2-klor-5-sulfanyl-pyrimidin (130 mg). LC-MS: t_R : 4,55, $[M+H]^+$: 462,24.

Eksempel 3:

- 5 I henhold til metoden beskrevet i Eksempel 1f) ble etansulfonsyre-{6-[2-(5-metoksy-pyrimidin-2-yloksy)-etoksy]-5-p-tolyl-pyrimidin-4-yl]-amid (65 mg) fremstilt ved omsetning av etansulfonsyre-[6-(2-hydroksy-etoksy)-5-p-tolyl-pyrimidin-4-yl]-amid (84 mg) med 2-sulfono-5-metoksy-pyrimidin (103 mg). LC-MS: t_R : 4,25, $[M+H]^+$: 446,35.

10

Eksempel 4:

a) n-Propan-sulfonylchlorid (20,7 g) ble oppløst i THF (40 ml) og avkjølt til 0°C. Deretter ble ammoniumhydroksyd-løsning (25%, 40 ml) tilsatt gjennom dråpetrakt fulgt av røring ved rt i 1 time. THF ble fjernet under redusert trykk og den gjenværende løsning ble ekstrahert med etylacetat. De samlede organiske ekstrakter ble tørket over magnesiumsulfat og inndampet i vakuum, hvilket ga n-propan-sulfonamid (10,99 g) som en olje som ble oppløst i MeOH (100 ml) fulgt av tilsetning av kalium-tert.-butoksyd (10,6 g) og røring i 30 min. Løsningsmidlet ble avdampet, og residuet ble gnidd ut med dietyleter. Det hvite, faste stoffet ble isolert ved filtrering og tørket ved HV, hvilket ga n-propansulfonamid-kaliumsalt (13,4 g) som et hvitt, hygroskopisk pulver.

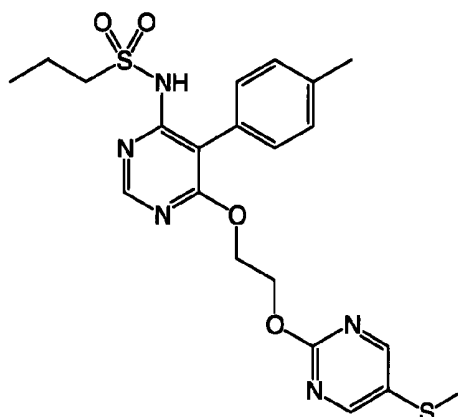
b) Til en løsning av 4,6-diklor-5-(p-tolyl)-pyrimidin (Eksempel 1b; 717 mg) i DMSO (5 ml) sattes n-propansulfonamid-kaliumsalt (1016 mg). Røring fortsatte i 14 timer ved romtemperatur. Løsningen ble hellet i is/vann og surgjort med 2 N HCl til pH 3-4. Fellingen ble filtrert fra og vasket med vann og dietyleter, hvilket ga n-propansulfonsyre-(6-klor-5-p-tolyl-pyrimidin-4-yl)-amid (765 mg) som et hvitt pulver. LC-MS: t_R : 4,44, $[M+H]^+$: 326,13.

c) n-Propansulfonsyre-(6-klor-5-p-tolyl-pyrimidin-4-yl)-amid (489 mg) ble satt til en løsning av kalium-tert.-butoksyd (900 mg) i etylenglykol (10 ml). Løsningen ble rørt ved 100°C i 7 dager. Reaksjonsblandingen ble deretter hellet i is/vann og ekstrahert med etylacetat. Råproduktet ble rensert ved kromatografi over silikagel med DCM / MeOH = 9 / 1, hvilket ga n-propansulfonsyre-[6-(2-hydroksy-etoksy)-5-p-tolyl-pyrimidin-4-yl]-amid (390 mg) som et hvitt pulver. LC-MS: t_R : 3,76, $[M+H]^+$: 352,13.

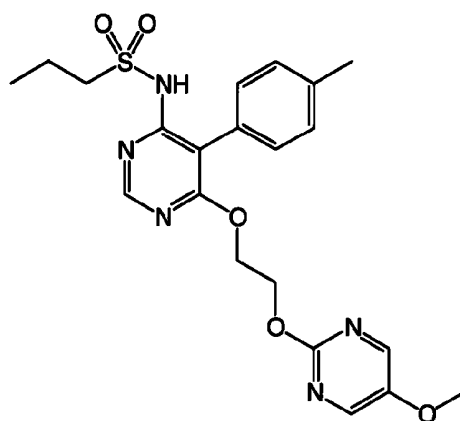
d) n-Propansulfonsyre-[6-(2-hydroksy-etoksy)-5-p-tolyl-pyrimidin-4-yl]-amid (115 mg) ble oppløst i THF (15 ml). Natriumhydrid (60 mg) ble tilsatt fulgt av røring i 15 min ved 50°C. Deretter ble 2-klor-5-brom-pyrimidin (135 mg) tilsatt, og røring fortsatte i 8 timer ved 75°C. Reaksjonsblandingen ble hellet i isvann, surgjort med fast sitronsyre og ekstrahert med etylacetat. De samlede organiske ekstrakter ble tørket over magnesiumsulfat, filtrert og løsningsmidlet ble avdampet. Det rå

materialet ble rensed ved platekromatografi med dietyleter, hvilket ga n-propansulfonsyre-{6-[2-(5-brom-pyrimidin-2-yloksy)-etoksy]-5-p-tolyl-pyrimidin-4-yl}-amid (65 mg) som et hvitt pulver. LC-MS: t_R : 4,91, $[M+H]^+$: 510,13.

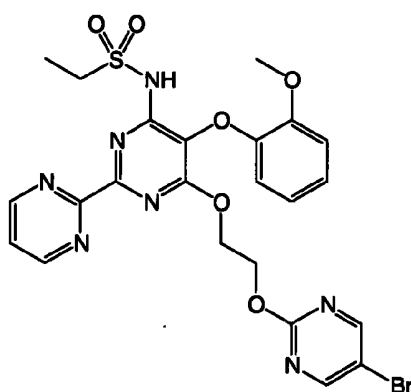
5 **Eksempel 5:**



10 n-Propansulfonsyre-[6-(2-hydroksy-etoksy)-5-p-tolyl-pyrimidin-4-yl]-amid (88 mg) ble oppløst i THF (10 ml), og natriumhydrid (46 mg) ble tilsatt fulgt av røring i 15 min ved 50°C. Deretter ble 2-klor-5-metylsulfanyl-pyrimidin (88 mg) tilsatt, og røring fortsatte i 8 timer ved 75°C. Reaksjonsblandingen ble hullet i isvann, surgjort med fast sitronsyre og ekstrahert med etylacetat. De samlede organiske ekstrakter ble tørket over magnesiumsulfat, og løsningsmidlet ble avdampet. Det rå materialet ble
15 omkrystallisert fra metanol, hvilket ga propan-1-sulfonsyre-{6-[2-(5-metylsulfanyl-pyrimidin-2-yloksy)-etoksy]-5-p-tolyl-pyrimidin-4-yl}-amid (64 mg) som et hvitt pulver. LC-MS: t_R : 4,82, $[M+H]^+$: 476,29.

Eksempel 6:

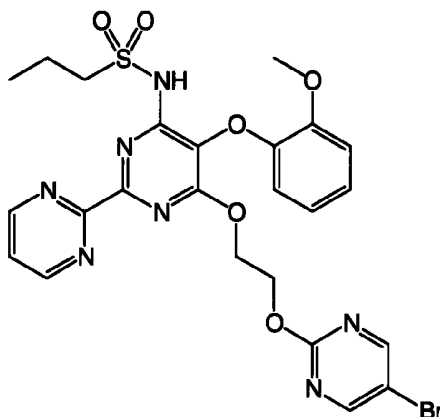
- 5 n-Propansulfonsyre-[6-(2-hydroksy-etoksy)-5-p-tolyl-pyrimidin-4-yl]-amid (115,5 mg) ble oppløst i THF (10 ml), og natriumhydrid (60 mg) ble tilsatt fulgt av røring i 15 min ved 50°C. Deretter ble 2-metansulfonyl-5-metoksy-pyrimidin (138 mg) tilsatt, og røring fortsatte i 8 timer ved 75°C. Reaksjonsblandingen ble hellet i isvann, surgjort med fast sitronsyre og ekstrahert med etylacetat. De samlede organiske sjikt ble
- 10 tørket over magnesiumsulfat, og løsningsmidlet ble avdampet. Det rå materialet ble rensert ved platekromatografi med dietyleter, hvilket ga propan-1-sulfonsyre-[6-[2-(5-metoksy-pyrimidin-2-yloksy)-etoksy]-5-p-tolyl-pyrimidin-4-yl]-amid (61 mg) som et hvitt pulver. LC-MS: t_R : 4,51, $[M+H]^+$: 460,27.

Eksempel 7:

- 5 a) Til en løsning av 4,6-diklor-5-(2-metoksy-fenoksy)-[2,2']bipyrimidinyl (fremstilt som beskrevet i [6] og [11]) (1,74 g) i DMSO (5 ml) sattes etansulfonamid-kaliumsalt (1,62 g). Røring fortsatte i 10 dager ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble hullet i is/vann og surgjort med 2N HCl. Fellingen ble filtrert fra, vasket med vann og tørket ved HV, hvilket ga etansulfonsyre-[6-klor-5-(2-metoksy-fenoksy)-
- 10 [2,2']bipyrimidinyl-4-yl]-amid (1,75 g) som et hvitt pulver. LC-MS: t_R : 3,77, $[M+H]^+$: 422,15.
- b) Til en løsning av kalium-tert.-butoksyd (366,5 mg) i etylenglykol (5 ml) sattes 1,2-dimetoksyetan (5 ml) og etansulfonsyre-[6-klor-5-(2-metoksy-fenoksy)-
- 15 [2,2']bipyrimidinyl-4-yl]-amid (420 mg). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 85°C i 7 dager, inndampet i vakuum, hullet i vann, surgjort med 2N HCl og ekstrahert med etylacetat. De samlede organiske ekstrakter ble tørket over magnesiumsulfat og inndampet i vakuum. Det utfelte produktet ble vasket med dietyleter, filtrert og tørket ved HV, hvilket ga etansulfonsyre-[6-(2-hydroksey-etoksy)-5-(2-metoksy-fenoksy)-
- 20 [2,2']bipyrimidinyl-4-yl]-amid (400 mg). LC-MS: t_R : 3,45, $[M+H]^+$: 448,24.

c) Etansulfonsyre-[6-(2-hydroksey-etoksy)-5-(2-metoksy-fenoksy)-[2,2']bipyrimidinyl-4-yl]-amid (89 mg) ble oppløst i THF (10 ml). Natriumhydrid (60 mg) og 2-klor-5-brom-pyrimidin (100 mg) ble tilsatt, og blandingen ble oppvarmet til 75°C i 48 timer, deretter hullet i vann, surgjort med fast sitronsyre, og fellingen ble filtrert fra. Det rå materialet ble rensed ved krystallisering fra metanol, hvilket ga etansulfonsyre-[6-(2-(5-brom-pyrimidin-2-yloksy)-etoksy)-5-(2-metoksy-fenoksy)-[2,2']bipyrimidinyl-4-yl]-amid (54 mg) som et hvitt pulver. LC-MS: t_R : 4,23, $[M+H]^+$: 605,90.

Eksempel 8:



a) Til en løsning av 4,6-diklor-5-(2-metoksy-fenoksy)-[2,2']bipyrimidinyl (fremstilt som beskrevet i [6] og [11]) (1,74 g) i DMSO (5 ml) sattes n-propansulfonamid-kaliumsalt (1,77 g). Røring fortsatte i 10 dager ved romtemperatur.

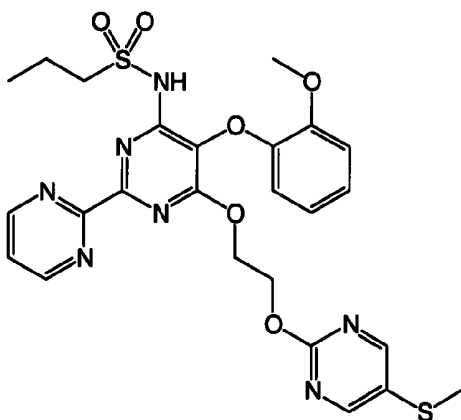
Reaksjonsblandingen ble hullet i is/vann og surgjort med 2N HCl. Fellingen ble filtrert fra, vasket med vann og tørket ved HV, hvilket ga n-propansulfonsyre-[6-klor-5-(2-metoksy-fenoksy)-[2,2']bipyrimidinyl-4-yl]-amid (2,17 g) som et hvitt pulver. LC-MS: t_R : 4,14, $[M+H]^+$: 434,13.

b) Til en løsning av kalium-tert.-butoksyd (366,5 mg) i etylenglykol (5 ml) sattes 1,2-dimetoksyetan (5 ml) og n-propansulfonsyre-[6-klor-5-(2-etoksy-fenoksy)-[2,2']bipyrimidinyl-4-yl]-amid (420 mg). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 85°C

i 7 dager, inndampet i vakuum, hellet i vann, surgjort med 2N HCl og ekstrahert med etylacetat. De samlede organiske ekstrakter ble tørket over magnesiumsulfat og inndampet i vakuum. Det utfelte produktet ble vasket med dietyleter, filtrert og tørket ved HV, hvilket ga n-propansulfonsyre-[6-(2-hydroksy-etoksy)-5-(2-metoksy-fenoksy)-[2,2']bipyrimidinyl-4-yl]-amid (401 mg). LC-MS: t_R : 3,67, $[M+H]^+$: 462,26.

c) n-Propansulfonsyre-[6-(2-hydroksy-etoksy)-5-(2-metoksy-fenoksy)-[2,2']bipyrimidinyl-4-yl]-amid (92 mg) ble oppløst i THF (10 ml). Natriumhydrid (60 mg) og 2-klor-5-brom-pyrimidin (85 mg) ble tilsatt, og blandingen ble oppvarmet til 75 C i 16 timer, deretter hellet i vann, surgjort med fast sitronsyre, og fellingen ble filtrert fra. Det rå materialet ble rensed ved krystallisering fra metanol, hvilket ga n-propansulfonsyre-[6-[2-(5-brom-pyrimidin-2-yloksy)-etoksy]-5-(2-metoksy-fenoksy)-[2,2']bipyrimidinyl-4-yl]-amid (54 mg) som et hvitt pulver. LC-MS: t_R : 4,44, $[M+H]^+$: 619,77.

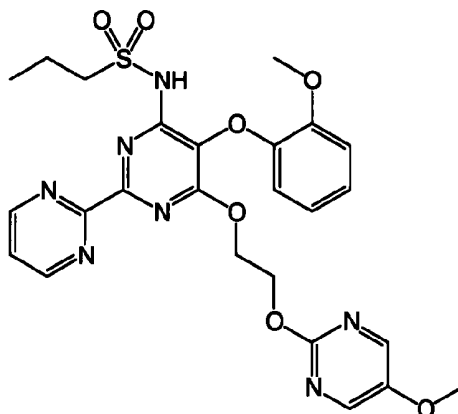
Eksempel 9:



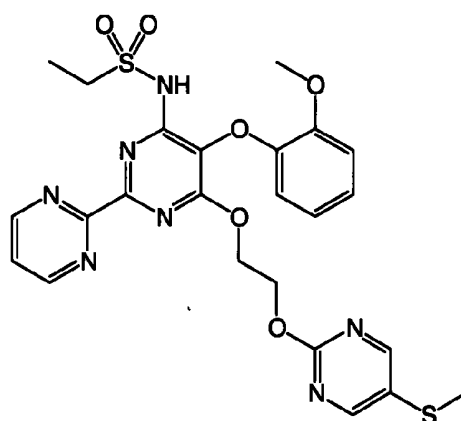
n-Propansulfonsyre-[6-(2-hydroksy-etoksy)-5-(2-metoksy-fenoksy)-[2,2']bipyrimidinyl-4-yl]-amid (92 mg) ble oppløst i THF (6 ml). Natriumhydrid (40 mg) og 2-klor-5-metylsulfanyl-pyrimidin (71 mg) ble tilsatt, og blandingen ble oppvarmet til 75°C i 6 timer, deretter hellet i vann, surgjort med fast sitronsyre, og fellingen ble filtrert fra.

Det rå materialet ble rensed ved krystallisering fra metanol, hvilket ga n-propansulfonsyre-[6-[2-(5-metylsulfanyl-pyrimidin-2-yloksy)-etoksy]-5-(2-metoksy-fenoksy)-[2,2']bipyrimidinyl-4-yl]-amid (61 mg) som et hvitt pulver. LC-MS: t_R : 4,37, $[M+H]^+$: 586,19.

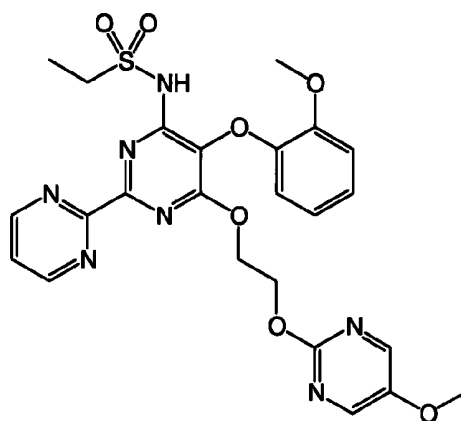
5

Eksempel 10:

- 10 n-Propansulfonsyre-[6-(2-hydroksy-etoksy)-5-(2-metoksy-fenoksy)-[2,2']bipyrimidinyl-4-yl]-amid (92 mg) ble oppløst i THF (6 ml). Natriumhydrid (40 mg) og 2-klor-5-metoksy-pyrimidin (92 mg) ble tilsatt, og blandingen ble oppvarmet til 75°C i 6 timer, deretter hullet i vann, surgjort med fast sitronsyre og fellingen ble filtrert fra. Det rå materialet ble rensed ved krystallisering fra metanol, hvilket ga n-propansulfonsyre-
- 15 [6-[2-(5-metoksy-pyrimidin-2-yloksy)-etoksy]-5-(2-metoksy-fenoksy)-[2,2']bipyrimidinyl-4-yl]-amid (61 mg) som et hvitt pulver. LC-MS: t_R : 4,10, $[M+H]^+$: 570,22.

Eksempel 11:

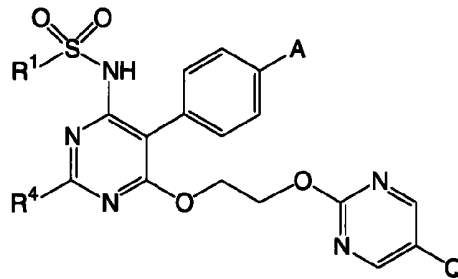
- 5 Etansulfonsyre-[6-(2-hydroksey-etoksy)-5-(2-metoksy-fenoksy)-[2,2']bipyrimi-dinyl-4-yl]-amid (89 mg) ble oppløst i THF (6 ml). Natriumhydrid (40 mg) og 2-klør-5-metylsulfanyl-pyrimidin (71 mg) ble tilsatt, og blandingen ble oppvarmet til 75°C i 48 timer, deretter hellet i vann, surgjort med fast sitronsyre, og fellingen ble filtrert fra. Det rå materialet ble rensert ved krystallisering fra metanol, hvilket ga
- 10 etansulfonsyre-[6-[2-(5-metylsulfanyl-pyrimidin-2-yloksy)-etoksy]-5-(2-metoksy-fenoksy)-[2,2']bipyrimidinyl-4-yl]-amid (58 mg) som et hvitt pulver. LC-MS: t_R : 4,15, $[M+H]^+$: 572,19.

Eksempel 12:

Etansulfonsyre-[6-(2-hydroksy-etoksy)-5-(2-metoksy-fenoksy)-[2,2']bipyrimi-dinyl-4-yl]-amid (89 mg) ble oppløst i THF (6 ml). Natriumhydrid (40 mg) og 2-klør-5-
5 metoksy-pyrimidin (92 mg) ble tilsatt, og blandingen ble oppvarmet til 75°C i 46 timer, deretter hellet i vann, surgjort med fast sitronsyre, og fellingen ble filtrert fra. Det rå materialet ble rensert ved krystallisering fra metanol, hvilket ga etansulfonsyre-[6-[2-(5-metoksy-pyrimidin-2-yloksy)-etoksy]-5-(2-metoksy-fenoksy)-
10 [2,2']bipyrimidinyl-4-yl]-amid (61 mg) som et hvitt pulver. LC-MS: t_R : 3,87, $[M-H]^+$: 554,02.

I henhold til metodene beskrevet i eksemplene 1 til 12 og i litteraturen [5], [6], [7], [8] og [11] kan forbindelsene vist i de følgende tabeller over Eksempler 13 til 16
15 fremstilles.

Eksempel 13:



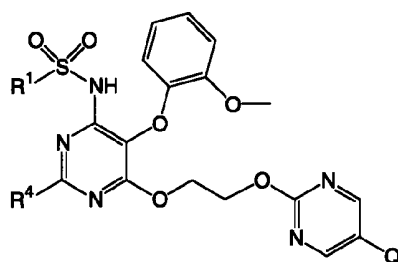
R ¹ :	R ⁴ :	A	Q
H ₃ C---		H---	Br----
		H ₃ C---	Cl----
		Cl----	H ₃ C---
		Br----	H ₃ CO---
			H ₃ CS---
			H---

5

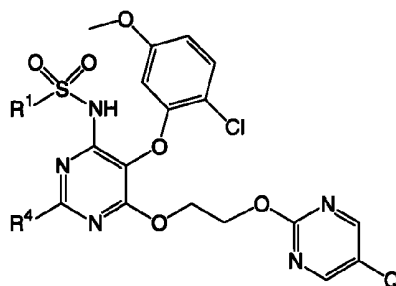
I eksemplene 14 til 84 er retensjonstiden t_R angitt i minutter og den molekylære masse er alltid angitt som $[M+H]^+$ for LC-MS-analyser. Standardmålinger ble utført på et Waters Micromass LC-MS system. For Eksempel 57 ble et Finnigan Navigator LC-MS system anvendt (se side 31).


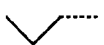





10

Eksempler 14 - 84

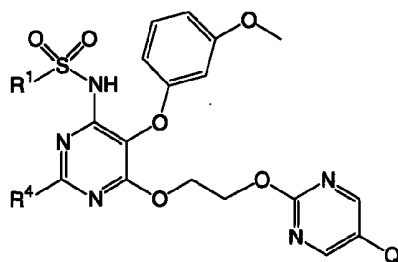


Eks. Nr	R ¹ :	R ⁴ :	Q	LC-MS
14	H ₃ C----		Br-----	t _R : 4.05 [M+H] ⁺ : 592.09
15	H ₃ C----		H ₃ CO----	t _R : 4.11 [M+H] ⁺ : 542.21
16	H ₃ C----		H ₃ CS----	t _R : 4.34 [M+H] ⁺ : 558.20
17	H ₃ C----	H-----	Br-----	t _R : 4.29 [M+H] ⁺ : 514.09
18	H ₃ C----	H-----	H ₃ CO----	t _R : 4.08 [M+H] ⁺ : 464.16
19	H ₃ C----	H-----	H ₃ CS----	t _R : 4.43 [M+H] ⁺ : 480.07
20	H ₃ C----	H-----	H ₃ CO ₂ S----	t _R : 3.83 [M+H] ⁺ : 512.00
25			Br-----	t _R : 4.83 [M+H] ⁺ : 634.12
26			H ₃ CO----	t _R : 4.47 [M+H] ⁺ : 584.38
27			H ₃ CS----	t _R : 4.75 [M+H] ⁺ : 600.24
32		H-----	Br-----	t _R : 4.69 [M+H] ⁺ : 541.99
33		H-----	H ₃ CO----	t _R : 4.52 [M+H] ⁺ : 492.11
34		H-----	H ₃ CS----	t _R : 4.86 [M+H] ⁺ : 508.12
35		H-----	H ₃ CO ₂ S----	t _R : 4.31 [M+H] ⁺ : 540.14

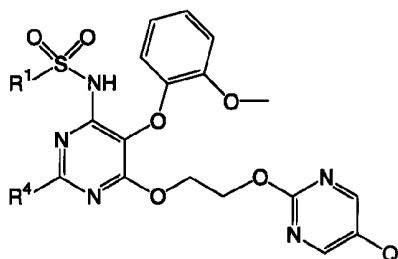


Eks. Nr	R ¹ :	R ⁴ :	Q	LC-MS
21	H ₃ C----	H-----	Br-----	t _R : 4.70 [M+H] ⁺ : 548.03
22	H ₃ C----	H-----	H ₃ CO----	t _R : 4.28 [M+H] ⁺ : 498.23
23	H ₃ C----	H-----	H ₃ CS----	t _R : 4.62 [M+H] ⁺ : 514.17
24	H ₃ C----	H-----	H ₃ CO ₂ S----	t _R : 4.06 [M+H] ⁺ : 546.27
36		H-----	Br-----	t _R : 5.09 [M+H] ⁺ : 576.20
37		H-----	H ₃ CO----	t _R : 4.69 [M+H] ⁺ : 526.29
38		H-----	H ₃ CS----	t _R : 5.01 [M+H] ⁺ : 542.23
39		H-----	H ₃ CO ₂ S----	t _R : 4.49 [M+H] ⁺ : 574.24
43		H-----	Br-----	t _R : 4.86 [M+H] ⁺ : 562.06
44		H-----	H ₃ CO----	t _R : 4.45 [M+H] ⁺ : 512.21
45		H-----	H ₃ CS----	t _R : 4.78 [M+H] ⁺ : 528.20

44

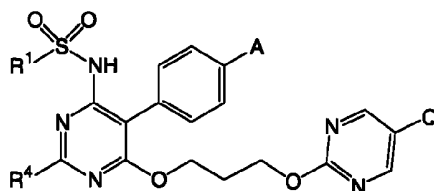


Eks. Nr	R ¹ :	R ⁴ :	Q	LC-MS
28		H ⁻⁻⁻	Br ⁻⁻⁻⁻	t _R : 5.17 [M+H] ⁺ : 554.14
29		H ⁻⁻⁻	H ₃ CO ⁻⁻⁻⁻	t _R : 4.79 [M+H] ⁺ : 506.30
30		H ⁻⁻⁻	H ₃ CS ⁻⁻⁻⁻	t _R : 5.11 [M+H] ⁺ : 522.27
31		H ⁻⁻⁻	H ₃ CO ₂ S ⁻⁻⁻⁻	t _R : 4.54 [M+H] ⁺ : 554.43

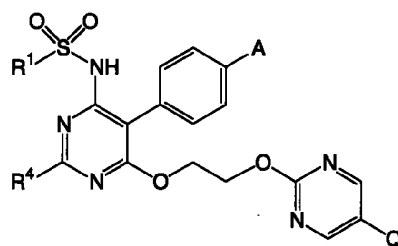











Eks. Nr	R ¹ :	R ⁴ :	Q	LC-MS
40		H ⁻⁻⁻	Br ⁻⁻⁻⁻	t _R : 4.59 [M+H] ⁺ : 527.11
41		H ⁻⁻⁻	H ₃ CO ⁻⁻⁻⁻	t _R : 4.22 [M+H] ⁺ : 478.10
42		H ⁻⁻⁻	H ₃ CS ⁻⁻⁻⁻	t _R : 4.61 [M+H] ⁺ : 494.17

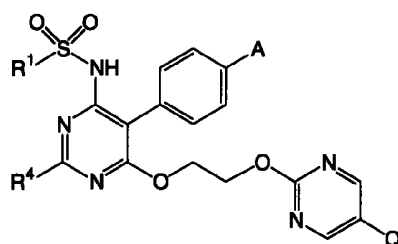
45



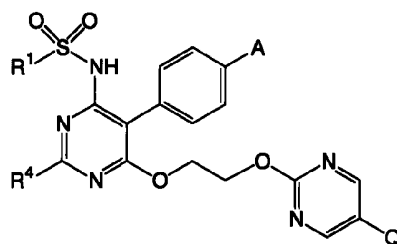
Eks. Nr	R ¹ :	R ⁴ :	A	Q	LC-MS	
50	H ₃ C----	H-----	H ₃ C----	Br-----	t _R : 4.44	[M+H] ⁺ : 496.01
51	H ₃ C----	H-----	H ₃ C----	H ₃ CO----	t _R : 4.36	[M+H] ⁺ : 446.20
52	H ₃ C----	H-----	H ₃ C----	H ₃ CS----	t _R : 4.71	[M+H] ⁺ : 462.11



Eks. Nr	R ¹ :	R ⁴ :	A	Q	LC-MS	
47	H ₃ C----	H-----	H ₃ C----	Br-----	t _R : 4.42	[M+H] ⁺ : 481.95
48	H ₃ C----	H-----	H ₃ C----	H ₃ CO----	t _R : 4.21	[M+H] ⁺ : 432.17
49	H ₃ C----	H-----	H ₃ C----	H ₃ CS----	t _R : 4.59	[M+H] ⁺ : 448.14
53	H ₃ C----	H-----	Br-----	Br-----	t _R : 4.64	[M+H] ⁺ : 545.79
54	H ₃ C----	H-----	Br-----	H ₃ CO----	t _R : 4.35	[M+H] ⁺ : 497.86
55	H ₃ C----	H-----	Br-----	H ₃ CS----	t _R : 4.70	[M+H] ⁺ : 513.72
56	H ₃ C----	H-----	Br-----	H ₃ CO ₂ S----	t _R : 4.16	[M+H] ⁺ : 545.93
57	H ₃ C----	H-----	Br-----		t _R : 1.07	[M+H] ⁺ : 507.94
58		H-----	Br-----	Br-----	t _R : 4.91	[M+H] ⁺ : 559.80
59		H-----	Br-----	H ₃ CO----	t _R : 4.53	[M+H] ⁺ : 511.95
60		H-----	Br-----	H ₃ CS----	t _R : 4.87	[M+H] ⁺ : 527.92
61		H-----	Br-----	H ₃ CO ₂ S----	t _R : 4.31	[M+H] ⁺ : 559.86
62			H ₃ C----	Br-----	t _R : 5.65	[M+H] ⁺ : 534.14
63			H ₃ C----	H ₃ CO----	t _R : 5.23	[M+H] ⁺ : 486.31

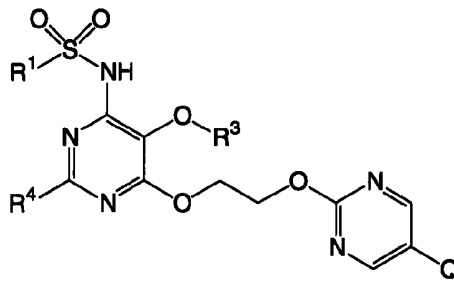


Eks. Nr	R ¹ :	R ⁴ :	A	Q	LC-MS	
64			H ₃ C	H ₃ CS	t _R : 5.57	[M+H] ⁺ : 502.34
65			H ₃ C	H ₃ CO ₂ S	t _R : 4.90	[M+H] ⁺ : 534.44
66		H	Cl	Br	t _R : 4.93	[M+H] ⁺ : 515.96
67		H	Cl	H ₃ CO	t _R : 4.48	[M+H] ⁺ : 466.15
68		H	Cl	H ₃ CS	t _R : 4.85	[M+H] ⁺ : 482.14
69		H	Cl	H ₃ CO ₂ S	t _R : 4.26	[M+H] ⁺ : 514.21
70		H	Br	Br	t _R : 5.21	[M+H] ⁺ : 573.86
71		H	Br	H ₃ CO	t _R : 4.80	[M+H] ⁺ : 525.99
72		H	Br	H ₃ CS	t _R : 5.12	[M+H] ⁺ : 541.92
73		H	Br	H ₃ CO ₂ S	t _R : 4.55	[M+H] ⁺ : 573.97
74		H	H ₃ C	Br	t _R : 6.11	[M+H] ⁺ : 524.06
75		H	H ₃ C	H ₃ CO	t _R : 4.94	[M+H] ⁺ : 474.23
76		H	H ₃ C	H ₃ CS	t _R : 5.28	[M+H] ⁺ : 490.31



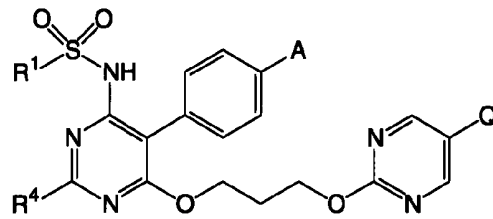
Eks. Nr	R ¹ :	R ⁴ :	A	Q	LC-MS	
77			H ₃ C	Br	t _R : 6.09	[M+H] ⁺ : 564.18
78			H ₃ C	H ₃ CO	t _R : 5.69	[M+H] ⁺ : 514.39
79			H ₃ C	H ₃ CS	t _R : 6.01	[M+H] ⁺ : 530.34
80			H ₃ C	H ₃ CO ₂ S	t _R : 5.36	[M+H] ⁺ : 562.30
81		H	Br	Br	t _R : 5.48	[M+H] ⁺ : 588.13
82		H	Br	H ₃ CO	t _R : 5.06	[M+H] ⁺ : 539.28
83		H	Br	H ₃ CS	t _R : 5.38	[M+H] ⁺ : 556.11
84		H	Br	H ₃ CO ₂ S	t _R : 4.82	[M+H] ⁺ : 587.41




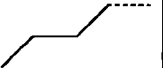
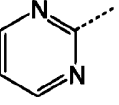
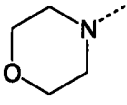
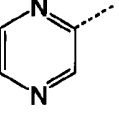
Eksempel 85:



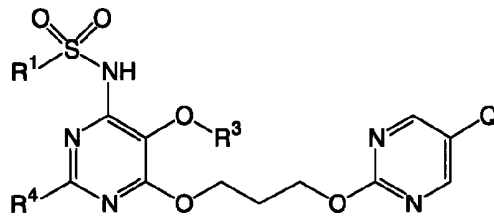
R ¹ :	R ⁴ :	R ³ :	Q
H ₃ C----			Br----
			Cl----
			H ₃ C----
			H ₃ CO----
			H ₃ CS----
			H----

Eksempel 86:



R ¹ :	R ⁴ :	A	Q
H ₃ C----	H-----	H-----	Br-----
 -----	H ₃ C-----	H ₃ C-----	Cl-----
 -----	 -----	Cl-----	H ₃ C-----
 -----	 -----	Br-----	H ₃ CO-----
	 -----		H ₃ CS-----
	 -----		H-----

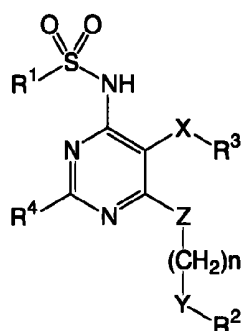
Eksempel 87:



R ¹ :	R ⁴ :	R ³ :	Q
H ₃ C	H ₃ C	OCH ₃	Br
			Cl
			H ₃ C
			H ₃ CO
			H ₃ CS
			H

PATENTKRAV:

1. Forbindelse med den generelle formel I

**Generell Formel I**

5

hvor

R¹ repræsenterer C₁-C₇-alkyl;

R² repræsenterer pyrimidinyl eventuelt substitueret med halogen, C₁-C₇-alkyltio, C₁-C₇-alkylsulfonyl, C₁-C₇-alkoksy, C₁-C₇-alkyl eller C₃-C₇-cykoalkyl;

10 **R³** repræsenterer fenyl eventuelt substitueret med en eller to substituer uafhængig valgt fra gruppen bestående af C₁-C₇-alkyl, C₁-C₇-alkoksy og halogen;

R⁴ repræsenterer hydrogen; C₃-C₇-cykloalkyl, pyrimidinyl, pyridyl, pyrazinyl eller morfolinyl;

X repræsenterer oxygen eller en binding;

15 **Y** repræsenterer oxygen;

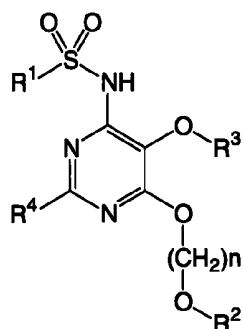
Z repræsenterer oxygen;

n repræsenterer et helt tal valgt fra 2; 3 og 4;

eller optisk rene enantiomerer eller diastereomerer, blandinger af enantiomerer eller diastereomerer, diastereomere racemater, blandinger af diastereomere

20 racemater og meso-former eller farmasøytisk akseptable salter af en forbindelse med formel I.

2. Forbindelse med den generelle formel I ifølge krav 1, som også er en forbindelse med formel II:



Formel II

hvor

R¹ representerer etyl; propyl; isopropyl eller butyl;

5 og **R²**, **R³**, **R⁴** og **n** er som defineret i generell formel I i krav 1;

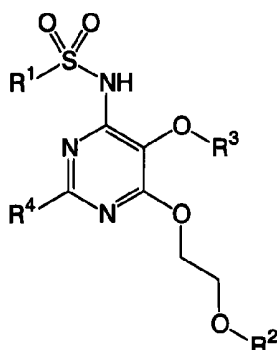
eller optisk rene enantiomerer eller diastereomerer, blandinger af enantiomerer

eller diastereomerer, diastereomere racemater, blandinger af diastereomere

racemater og meso-former og farmasøytisk akseptable salter af en forbindelse med formel II.

10

3. Forbindelse med den generelle formel I ifølge krav 1, som også er en forbindelse med formel III:



Formel III

15

hvor

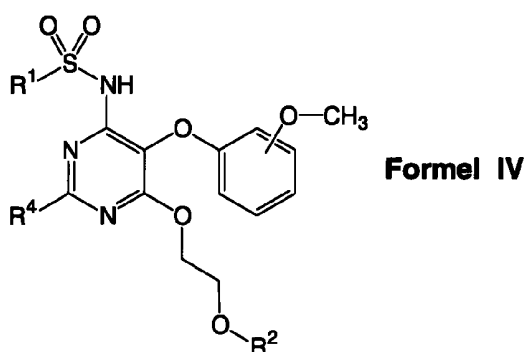
R¹ representerer etyl; propyl eller butyl;

R⁴ representerer hydrogen, pyrimidinyl, pyridyl eller pyrazinyl;

og **R²** og **R³** er som defineret i den generelle formel I i krav 1;

eller optisk rene enantiomerer eller diastereomerer, blandinger av enantiomerer eller diastereomerer, diastereomere racemater, blandinger av diastereomere racemater og meso-former og farmasøytisk akseptable salter av en forbindelse med
5 formel III.

4. Forbindelse med den generelle formel I ifølge krav 1, som også er en forbindelse med formel IV:



10

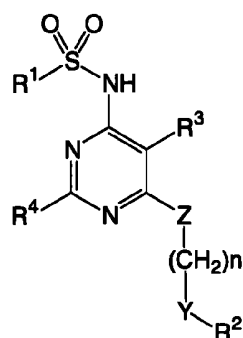
hvor

R¹ representerer etyl; propyl; isopropyl eller butyl;

R⁴ representerer hydrogen; pyrimidinyl, pyridyl eller pyrazinyl;

eller optisk rene enantiomerer eller diastereomerer, blandinger av enantiomerer
15 eller diastereomerer, diastereomere racemater, blandinger av diastereomere racemater og meso-former og farmasøytisk akseptable salter av en forbindelse med formel IV.

5. Forbindelse med den generelle formel I ifølge krav 1, som også er en forbindelse
20 med formel V

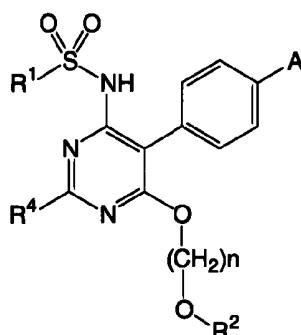


Formel V

hvor

- R^1 , R^2 , R^3 og R^4 så vel som Y , Z og n er som definert i generell formel I i krav 1 eller optisk rene enantiomerer eller diastereomerer, blandinger av enantiomerer eller diastereomerer, diastereomere racemater, blandinger av diastereomere racemater og meso-former og farmasøytisk akseptable salter av en forbindelse med formel V.

- 10 6. Forbindelse med den generelle formel I ifølge krav 1, som også er en forbindelse med formel VI:



Formel VI

15 hvor

R^1 representerer etyl; propyl eller butyl;

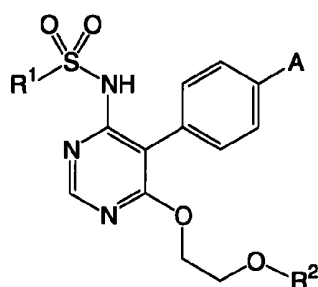
R^2 er som definert i den generelle formel I i krav 1;

R^4 representerer hydrogen, pyrimidinyl, pyridyl, pyrazinyl eller morfolinyl;

A representerer hydrogen; metyl; etyl; klor; brom;

og n representerer de hele tall 2; 3;
 eller optisk rene enantiomerer eller diastereomerer, blandinger av enantiomerer
 eller diastereomerer, diastereomere racemater, blandinger av diastereomere
 racemater og meso-former og farmasøytisk akseptable salter av en forbindelse med
 5 formel VI.

7. Forbindelse med den generelle formel I ifølge krav 1, som også er en forbindelse
 med formel VII



Formel VII

hvor

R^1 representerer etyl; propyl eller butyl;

R^2 er som definert i den generelle formel I i krav 1;

15 **A** representerer metyl; klor eller brom;

eller optisk rene enantiomerer eller diastereomerer, blandinger av enantiomerer
 eller diastereomerer, diastereomere racemater, blandinger av diastereomere
 racemater og meso-former og farmasøytisk akseptable salter av en forbindelse med
 formel VII.

8. Forbindelsene med generelle formel I ifølge krav 1 valgt blant gruppen bestående
 av:

Etansulfonsyre-{6-[2-(5-brom-pyrimidin-2-yloksy)-etoksy]-5-p-tolyl-pyrimidin-
 4-yl}-amid;

25 n-Propansulfonsyre-{6-[2-(5-brom-pyrimidin-2-yloksy)-etoksy]-5-p-tolyl-
 pyrimidin-4-yl}-amid;

Etansulfonsyre-[6-[2-(5-brom-pyrimidin-2-yloksy)-etoksy]-5-(4-klor-fenyl)-pyrimidin-4-yl]-amid;

n-Propansulfonsyre-[6-[2-(5-brom-pyrimidin-2-yloksy)-etoksy]-5-(4-klor-fenyl)-pyrimidin-4-yl]-amid;

5 Etansulfonsyre-[5-(4-brom-fenyl)-6-[2-(5-brom-pyrimidin-2-yloksy)-etoksy]-pyrimidin-4-yl]-amid;

n-Propansulfonsyre-[5-(4-brom-fenyl)-6-[2-(5-brom-pyrimidin-2-yloksy)-etoksy]-pyrimidin-4-yl]-amid;

10 Etansulfonsyre-[6-[2-(5-brom-pyrimidin-2-yloksy)-etoksy]-5-(2-metoksy-fenoksy)-[2,2']bipyrimidinyl-4-yl]-amid;

n-Propansulfonsyre-[6-[2-(5-brom-pyrimidin-2-yloksy)-etoksy]-5-(2-metoksy-fenoksy)-[2,2']bipyrimidinyl-4-yl]-amid;

Etansulfonsyre-[6-[2-(5-brom-pyrimidin-2-yloksy)-etoksy]-5-(2-metoksy-fenoksy)-pyrimidin-4-yl]-amid;

15 n-Propansulfonsyre-[6-[2-(5-brom-pyrimidin-2-yloksy)-etoksy]-5-(2-metoksy-fenoksy)-pyrimidin-4-yl]-amid;

N-[6-[2-(5-brom-pyrimidin-2-yloksy)-etoksy]-5-p-tolyl-pyrimidin-4-yl]-metansulfonamid;

20 Etansulfonsyre-[5-(2-klor-5-metoksy-fenoksy)-6-[2-(5-metylsulfanyl-pyrimidin-2-yloksy)-etoksy]-pyrimidin-4-yl]-amid;

Butan-1-sulfonsyre-[5-(3-metoksy-fenoksy)-6-[2-(5-metylsulfanyl-pyrimidin-2-yloksy)-etoksy]-pyrimidin-4-yl]-amid;

Etansulfonsyre-[5-(4-brom-fenyl)-6-[2-(5-metylsulfanyl-pyrimidin-2-yloksy)-etoksy]-pyrimidin-4-yl]-amid; og

25 Propan-1-sulfonsyre-[5-(2-klor-5-metoksy-fenoksy)-6-[2-(5-metylsulfanyl-pyrimidin-2-yloksy)-etoksy]-pyrimidin-4-yl]-amid;

eller farmasøytisk akseptable salter av slike forbindelser.

30 9. Forbindelsene med generelle formel I ifølge krav 1 valgt blant gruppen bestående av:

N-[5-(4-brom-fenyl)-6-[2-(5-brom-pyrimidin-2-yloksy)-etoksy]-pyrimidin-4-yl]-metansulfonamid;

Etansulfonsyre-[5-(4-brom-fenyl)-6-[2-(5-brom-pyrimidin-2-yloksy)-etoksy]-pyrimidin-4-yl]-amid;

5 Propan-1-sulfonsyre-[5-(4-brom-fenyl)-6-[2-(5-brom-pyrimidin-2-yloksy)-etoksy]-pyrimidin-4-yl]-amid;

Propan-1-sulfonsyre-[6-[2-(5-brom-pyrimidin-2-yloksy)-etoksy]-5-(2-metoksy-fenoksy)-pyrimidin-4-yl]-amid;

10 Etansulfonsyre-[6-[2-(5-metylsulfanyl-pyrimidin-2-yloksy)-etoksy]-5-p-tolyl-pyrimidin-4-yl]-amid;

Propan-1-sulfonsyre-[5-(4-brom-fenyl)-6-[2-(5-metylsulfanyl-pyrimidin-2-yloksy)-etoksy]-pyrimidin-4-yl]-amid;

Etansulfonsyre-[6-[2-(5-brom-pyrimidin-2-yloksy)-etoksy]-5-(2-klor-5-metoksy-fenoksy)-pyrimidin-4-yl]-amid; og

15 Propan-1-sulfonsyre-[6-[2-(5-brom-pyrimidin-2-yloksy)-etoksy]-5-(2-klor-5-metoksy-fenoksy)-pyrimidin-4-yl]-amid;

eller farmasøytisk akseptable salter av slike forbindelser.

20 10. Forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 9 for anvendelse som medikamenter for behandling av forstyrrelser som er forbundet med en rolle av endotelin.

11. Forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 9 for anvendelse som
25 medikamenter for behandling av kretsløpsforstyrrelser som er forbundet med en rolle for endotelin.

12. Forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 9 for anvendelse som
30 medikamenter for behandling av inflammatoriske forstyrrelser som er forbundet med en rolle for endotelin.

13. Forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 9 for anvendelse som medikamenter for behandling av proliferative forstyrrelser som er forbundet med en rolle for endotelin.

5 14. Forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 9 for anvendelse som medikamenter for behandling av hypertensjon, koronarsykdommer, hjerte- svikt, nyre- og myokardial ischemi, nyresvikt, cerebral ischemi, demens, migrene, subaraknoidal blødning, Raynaud's syndrom, portal hypertensjon, pulmonal hypertensjon, aterosklerose, forebygging av restenose etter ballong- eller stent-
10 angioplasti, inflammasjon, pulmonal fibrose, bindevevsykdommer, mage- og tolvfingertarmulcer, digital ulcer, kreft, prostatisk hypertrofi, erektil dysfunksjon, hørselstap, amaurosis, kronisk bronkitt, astma, gramnegativ septikemi, sjokk, sickle-celleanemi, glomerulonefritt, nyrekolikk, glaukom, komplikasjoner ved vaskulær eller hjertekirurgi eller etter organtransplantasjon og komplikasjoner ved cyklosporin,
15 terapi og forebygging av diabetiske komplikasjoner.

15. Forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 9 for anvendelse som medikamenter for behandling av forstyrrelser som er forbundet med en rolle for endotelin og krever blandet ET_A og ET_B blokkering for behandling.

20

16. Forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 9 for anvendelse som medikamenter for behandling av forstyrrelser som er forbundet med en rolle for endotelin og krever selektiv ET_A blokkering for behandling.

25

17. Forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 9 for anvendelse som medikamenter for behandling av forstyrrelser som er forbundet med en rolle for endotelin og krever selektiv ET_B blokkering for behandling.

30

18. Anvendelse av én eller flere forbindelser ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 9 som aktive bestanddeler for fremstilling av farmasøytiske preparater for behandling av forstyrrelser forbundet med en rolle for endotelin.

19. Anvendelse av én eller flere forbindelser ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 9 som aktive bestanddeler for fremstilling av farmasøytiske preparater for behandling av kretsløpsforstyrrelser som er forbundet med en rolle for endotelin.

5

20. Anvendelse av én eller flere forbindelser ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 9 som aktive bestanddeler for fremstilling av farmasøytiske preparater for behandling av inflammatoriske forstyrrelser som er forbundet med en rolle for endotelin.

10

21. Anvendelse av én eller flere forbindelser ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 9 som aktive bestanddeler for fremstilling av farmasøytiske preparater for behandling av proliferative forstyrrelser som er forbundet med en rolle for endotelin.

15

22. Anvendelse av én eller flere forbindelser ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 9 som aktive bestanddeler for fremstilling av farmasøytiske preparater for behandling av hypertensjon, koronarsykdommer, hjerte- svikt, nyre- og myokardial ischemi, nyresvikt, cerebral ischemi, demens, migrene, subaraknoidal blødning, Raynaud's syndrom, portal hypertensjon, pulmonal hypertensjon, aterosklerose, forebygging av restenose etter ballong- eller stentangioplasti, inflammasjon, pulmonal fibrose, bindevevsykdommer, mage- og tolvfingertarmulcer, digital ulcer, kreft, prostatisk hypertrofi, erektil dysfunksjon, hørselstap, amaurosis, kronisk bronkitt, astma, gramnegativ septikemi, sjokk, sickle- celleanemi, glomerulonefritt, nyrekolikk, glaukom, komplikasjoner ved vaskulær eller hjertekirurgi eller etter organtransplantasjon og komplikasjoner ved cyklosporin.

25

23. Fremgangsmåte for fremstilling av farmasøytiske preparater for behandling av forstyrrelser forbundet med en rolle for endotelin inneholdende én eller flere forbindelser som angitt i hvilket som helst av kravene 1 til 9 som aktive bestanddeler, hvilken fremgangsmåte omfatter blanding av én eller flere aktive

30

bestanddeler med farmasøytisk akseptable tilsetningsmidler på en i og for seg kjent måte.