



NORGE

(12) PATENT

(19) NO

(11) 321042

(13) B1

(51) Int Cl.

C07D 307/58 (2006.01)

C07D 307/60 (2006.01)

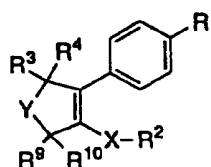
A61K 31/365 (2006.01)

A61K 31/38 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	19981628	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	1996.10.09 PCT/CA96/00682
(22)	Inng.dag	1998.04.08	(85)	Videreføringdag	1998.04.08
(24)	Løpedag	1996.10.09	(30)	Prioritet	1996.02.13, GB, 9602939 1996.03.18, GB, 9605645 1995.10.13, US, 5371 1996.02.14, US, 11637
(41)	Alm.tilgj	1998.05.27			
(45)	Meddelt	2006.03.06			
(73)	Innehaver	Merck Frosst Canada Ltd , 16711 Trans-Canada Highway, QCH9H3L1 KIRKLAND, CA			
(72)	Oppfinner	Petpi boon Prasit, Kirkland, QC, CA Yves Leblanc, c/o Merck Frosst Centre for Therapeutic Research, 16711 Trans-Canada Highway, QCH9H3L1 KIRKLAND, CA Michel Belley, Kirkland, QC, CA Jacques Y. Gauthier, Kirkland, QC, CA Erich Grimm, Kirkland, QC, CA Chung-Sing Li, c/o Merck Frosst Canada & Co, 16711 Trans-Canada Highway, QCH9H3L1 KIRKLAND, CA Michel Therien, c/o Merck Frosst Canada & Co, 16711 Trans-Canada Highway, QCH9H3L1 KIRKLAND, CA Cameron Black, Kirkland, QC, CA Cheuk-Kun Lau,, Kirkland, QC, CA Patrick Roy, c/o Merck Frosst Centre for Therapeutic Research, 16711 Trans-Canada Highway, QCH9H3L1 KIRKLAND, CA			
(74)	Fullmektig	Tandbergs Patentkontor AS , Postboks 7085 Majorstua, 0306 OSLO, NO			
(54)	Benevnelse	<b>(Metylsulfonyl)fenyl-2-(5H)-furanoner, farmasøytiske preparater som omfatter forbindelsene, samt anvendelse av forbindelsene for fremstilling av medikamenter som COX-2 inhibitorer</b>			
(56)	Anførte publikasjoner	WO 95/00501 A1			
(57)	Sammendrag				

Oppfinnelsen omfatter den nye forbindelse av formel (I) som er anvendbar ved behandling av syklooksygenase-2-formidlede sykdommer. Oppfinnelsen omfatter også visse farmasøytiske preparater for behandling av syklooksygenase-2-formidlede sykdommer, omfattende forbindelser av formel (I).



(I)

### Bakgrunn for oppfinnelsen

Foreliggende oppfinnelse angår (metylsulfonyl)fenyl-2-(5H)-furanoner, farmasøytiske preparater som omfatter forbindelsene, samt anvendelse av forbindelsene for fremstilling av medikamenter som COX-2-inhibitorer for behandling av syklooksygenaseformidlede sykdommer.

Ikke-steroidale, antiinflammatoriske legemidler utøver mesteparten av sin antiinflammatoriske, analgetiske og anti-pyretiske aktivitet og inhiberer hormonfremkalte uterinkontraksjoner og visse typer kreftvekst via inhibering av prostaglandin G/H-syntase, også kjent som syklooksygenase. Først var bare én form av syklooksygenase kjent, og dette svarer til syklooksygenase-1 (COX-1) eller det grunnleggende enzym, som opprinnelig identifisert i seminale vesikler fra kveg. Mer nylig er genet for en annen fremkallbar form av syklooksygenase, syklooksygenase-2 (COX-2), blitt klonet, sekvensert og karakterisert opprinnelig fra kylling, murine og humane kilder. Dette enzym er distinkt i forhold til COX-1 som er blitt klonet, sekvensert og karakterisert fra forskjellige kilder, innbefattende sau, mus og menneske. Den andre form for syklooksygenase, COX-2, fremkalles hurtig og lett av et utall midler innbefattende mitogener, endotoksin, hormoner, cytokiner og vekstfaktorer. Da prostaglandiner spiller både en fysiologisk og patologisk rolle, har man konkludert med at det grunnleggende enzym, COX-1, er for en stor del ansvarlig for endogen, basal frigivelse av prostaglandiner og således er viktig i deres fysiologiske funksjoner slik som opprettholdelse av gastrointestinal integritet og renal blodstrømning. Derimot har man konkludert med at den fremkallbare form, COX-2, er hovedsakelig ansvarlig for de patologiske virkninger av prostaglandiner hvor hurtig fremkallelse av enzymet vil finne sted i respons på slike midler som inflammatoriske midler, hormoner, vekstfaktorer og cytokiner. En selektiv inhibitor av COX-2 vil således ha lignende antiinflammatoriske, antipyretiske og analgetiske egenskaper som et konvensjonelt, ikke-steroidalt, antiinflammatorisk legemiddel og vil i tillegg inhibere hormonfremkalte uterinkontraksjoner og ha potensielle anti-krefteffekter, men vil ha en redusert evne til å fremkalle enkelte av

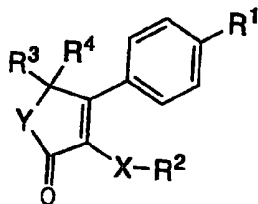
de mekanisme-baserte bivirkninger. I særdeleshet vil en slik forbindelse ha et redusert potensial for gastrointestinal toksisitet, et redusert potensial for nyrebivirkninger, en redusert effekt på blødningstider og muligens en forminsket evne til å fremkalle astmaanfall i aspirinsensitive astmapasienter.

Enn videre vil en slik forbindelse også inhibere prostanoidfremkalt glattmuskelkontraksjon ved forhindring av syntesen av kontraktile prostanoider og kan således være av verdi ved behandling av dysmenoré, for tidlig fødsel, astma og eosinofile, beslektede sykdommer. Den vil også være anvendbar ved behandling av Alzheimers sykdom, for reduksjon av bentap, i særdeleshet hos postmenopausale kvinner (dvs. behandling av osteoporose) og for behandling av glaukom.

En kort beskrivelse av den potensielle anvendelse av syklooksigenase-2-inhibitorer er angitt i en artikkel av John Vane, Nature, vol. 367, s. 215-216, 1994, og i en artikkel i Drug News and Perspectives, vol. 7, s. 501-512, 1994.

#### Sammendrag av oppfinnelsen

Foreliggende oppfinnelse omfatter de nye forbindelsene av formel I som kan anvendes ved en metode for behandling av syklooksigenase-2-formidlede sykdommer, omfattende administrering til en pasient med behov for slik behandling av en ikke-toksisk, terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse av formel I



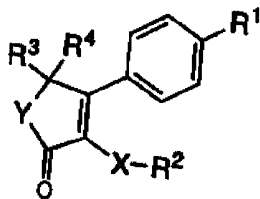
I

Oppfinnelsen omfatter også visse farmasøytiske preparater for behandling av syklooksigenase-2-formidlede sykdommer,

omfattende forbindelser av formel I, samt anvendelse av forbindelsene ved fremstilling av medikamenter.

Detaljert beskrivelse av oppfinnelsen

5 Oppfinnelsen omfatter de nye forbindelsene av formel I så vel som en anvendelse derav ved fremstilling av et medikament for behandling av syklooksygenase-2-formidlede sykdommer, omfattende administrering til en pasient med behov for slik behandling av en ikke-toksisk, terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse  
10 av formel I:



I

hvor:

X er valgt fra gruppen bestående av

- (a) CH<sub>2</sub>,
- 25 (b) CHOH,
- (c) CO,
- (d) O,
- (e) S og
- (f) N(R<sup>15</sup>),

30 forutsatt at når R<sup>3</sup> og R<sup>4</sup> er forskjellige fra å være

- (1) begge hydrogen,
- (2) begge C<sub>1-3</sub>-alkyl, eller
- (3) forbundet, sammen med karbonatomet til  
hvilket de er bundet, og danne en mettet,  
35 monosyklisk karbonring på 3, 4, 5, 6 eller  
7 atomer,

så er X valgt blant CO, O, S og N(R<sup>15</sup>),

Y er O,

R<sup>1</sup> er SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,

R<sup>2</sup> er valgt fra gruppen bestående av

- (a) C<sub>1-6</sub>-alkyl,
- (b) mono-, di- eller trisubstituert fenyl eller naftyl, hvori substituentene er valgt fra gruppen bestående av
- (1) hydrogen,
- (2) halogen,
- (3) CF<sub>3</sub> og
- (4) -C(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>)-OH,
- (c) pyridyl, eventuelt substituert med halogen, (C<sub>1-6</sub>)-alkyl, amino, nitro, syklopropan eller (C<sub>1,3</sub>)-alkoksy, tienyl, eventuelt substituert med halogen eller CF<sub>3</sub>, pyrimidyl, tiazanyl eller tiazolyl;
- (d) kinolyl, isokinolyl, benztienyl, indolyl, benzfuranyl, eventuelt substituert med halogen, (C<sub>1,4</sub>)-alkyl eller CF<sub>3</sub>;
- (e) pyridyl;
- (f) benzsyklopentyl; og
- (g) tienofuranyl, tieno[2,3-b]pyridyl, furano[2,3-b]pyridyl, tieno[2,3-b]furanyl, tieno[2,3-b]tienyl, imidazo[1,2-b]tiazolyl, 1,2,4-triazolyl[2,3-b]tiazolyl, pyrrolo[2,3-b]pyridyl, imidazo[1,2-a]pyridyl, tiazolyl[4,5-b]pyridyl eller tieno[2,3-b]furanyl;

R<sup>3</sup> er hydrogen eller C<sub>1-3</sub>-alkyl, og

R<sup>4</sup> er

- (a) hydrogen,
- (b) C<sub>1-10</sub>-alkyl,
- (c) C<sub>1-10</sub>-alkoksy,
- (d) -OH eller
- (e) C<sub>1-3</sub>-fluoralkyl, eller

R<sup>3</sup> og R<sup>4</sup> sammen med karbonet til hvilket de er bundet, danner en mettett, monosyklisk karbonring på 3, 4, 5, 6 eller 7 atomer;

R<sup>5</sup> og R<sup>6</sup> er hver uavhengig valgt fra gruppen bestående av

- (a) hydrogen og

(b) C<sub>1-10</sub>-alkyl; og  
 R<sup>15</sup> er valgt fra gruppen bestående av:

- (a) hydrogen og  
 (b) C<sub>1-10</sub>-alkyl,

5 hvori alkylgrupper innbefatter metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, s- og t-butyl, pentyl, heksyl, heptyl, oktyl, nonyl og undecyl, så vel som syklopropyl, syklopentyl, sykloheptyl og adamantyl.

Blant forbindelsene ifølge oppfinnelsen er det en  
 10 klasse av forbindelser hvori

X er O;

Y er O;

R<sup>1</sup> er SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;

R<sup>2</sup> er valgt fra gruppen bestående av

15 mono-, di- eller trisubstituert fenyl eller naftyl hvori substituentene er valgt fra gruppen bestående av

- (1) hydrogen,  
 (2) halogen og  
 20 (3) -CF<sub>3</sub>;

R<sup>3</sup> er hydrogen eller C<sub>1-3</sub>-alkyl; og

R<sup>4</sup> er

(a) hydrogen,  
 (b) C<sub>1-6</sub>-alkyl,  
 25 (c) C<sub>1-6</sub>-alkoksy eller  
 (d) -OH,

R<sup>3</sup> og R<sup>4</sup> sammen med karbonet til hvilket de er bundet, danner en mettet, monosyklisk karbonring på 3, 4, 5, 6 eller 7 atomer;

30 R<sup>5</sup> og R<sup>6</sup> er hver uavhengig valgt fra gruppen bestående av

- (a) hydrogen og  
 (b) C<sub>1-6</sub>-alkyl,

eller R<sup>5</sup> og R<sup>6</sup> sammen med atomet til hvilket de er bundet, danner en mettet, monosyklisk ring på 3,  
 35 4, 5, 6 eller 7 atomer;

Innen denne klasse er det en underklasse av forbindelser hvori

- X er O;  
Y er O;  
R<sup>1</sup> er SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;  
R<sup>2</sup> er valgt fra gruppen bestående av  
5 mono- eller disubstituert fenyl eller naftyl, hvori  
substituentene er valgt fra gruppen bestående av  
(1) hydrogen,  
(2) halogen,  
(3) CN og  
10 (4) CF<sub>3</sub>;  
R<sup>3</sup> er hydrogen eller C<sub>1-3</sub>-alkyl; og  
R<sup>4</sup> er hydrogen eller C<sub>1-3</sub>-alkyl.

Innen denne underklasse er det en gruppe av forbindelser hvori

- 15 X er O;  
Y er O;  
R<sup>1</sup> er SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;  
R<sup>2</sup> er valgt fra gruppen bestående av  
20 mono- eller disubstituert fenyl eller naftyl, hvori  
substituentene er valgt fra gruppen bestående av  
(1) hydrogen,  
(2) halogen,  
(5) CN og  
25 (6) CF<sub>3</sub>;  
R<sup>3</sup> er metyl eller etyl; og  
R<sup>4</sup> er metyl eller etyl.

Blant forbindelsene ifølge oppfinnelsen er det dessuten  
30 en slekt av forbindelser hvori

- X er valgt fra gruppen bestående av  
(a) CH<sub>2</sub> og  
(b) O;  
Y er O;  
35 R<sup>1</sup> er SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;  
R<sup>2</sup> er  
(c) pyridyl, eventuelt substituert med halogen,  
(C<sub>1-6</sub>)-alkyl, amino, nitro, syklopropan eller

(C<sub>1-3</sub>)-alkoksy, tienyl, eventuelt substituert med halogen eller CF<sub>3</sub>, pyrimidyl, tiazanyl eller tiazolyl;

(d) kinolyl, isokinolyl, benztienyl, indolyl, benz-  
 5 furanyl, eventuelt substituert med halogen,  
 (C<sub>1-4</sub>)-alkyl eller CF<sub>3</sub>;

(e) pyridyl;

R<sup>3</sup> er hydrogen eller C<sub>1-3</sub>-alkyl;

R<sup>4</sup> er

- 10 (a) hydrogen,  
 (b) C<sub>1-4</sub>-alkyl,  
 (c) C<sub>1-4</sub>-alkoksy eller  
 (d) -OH; eller

R<sup>3</sup> og R<sup>4</sup> sammen med karbonet til hvilket de er bundet, danner en  
 15 mettet, monosyklisk karbonring på 3, 4, 5, 6 eller 7  
 atomer;

R<sup>5</sup> og R<sup>6</sup> er hver uavhengig valgt fra gruppen bestående av

- (a) hydrogen og  
 (b) C<sub>1-4</sub>-alkyl,

20 Innen denne slekt er det en klasse av forbindelser

hvori

R<sup>2</sup> er mono- eller disubstituert heteroaryl, hvori  
 heteroaryl er pyridyl.

25 Innen denne klasse er det en underklasse av forbind-  
 elser hvori

X er O;

Y er O;

R<sup>1</sup> er SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;

30 R<sup>2</sup> er mono- eller disubstituert heteroaryl, hvori  
 heteroaryl er pyridyl;

R<sup>3</sup> er hydrogen eller C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyl; og

R<sup>4</sup> er

- 35 (a) hydrogen,  
 (b) C<sub>1-3</sub>-alkyl,  
 (c) C<sub>1-3</sub>-alkoksy eller  
 (d) -OH.



Innen denne underklasse er det en gruppe av forbindelser hvori

- X er O;  
 Y er O;  
 5 R<sup>1</sup> er SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;  
 R<sup>2</sup> er mono- eller disubstituert heteroaryl, hvori heteroaryl er pyridyl;  
 R<sup>3</sup> er hydrogen eller C<sub>1-3</sub>-alkyl; og  
 R<sup>4</sup> er hydrogen eller C<sub>1-3</sub>-alkyl.

10

Blant forbindelsene ifølge oppfinnelsen er det en annen slekt hvori

- X er valgt fra gruppen bestående av  
 (a) CH<sub>2</sub> og  
 15 (b) O,  
 Y er O;  
 R<sup>1</sup> er SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;  
 R<sup>2</sup> er C<sub>1-6</sub>-alkyl;  
 R<sup>3</sup> er hydrogen eller C<sub>1-3</sub>-alkyl;  
 20 R<sup>4</sup> er  
 (a) hydrogen,  
 (b) C<sub>1-6</sub>-alkyl,  
 (c) C<sub>1-6</sub>-alkoksy,  
 (d) -OH; eller  
 25 R<sup>3</sup> og R<sup>4</sup> sammen med karbonet til hvilket de er bundet, danner en mettet, monosyklisk karbonring på 3, 4, 5, 6 eller 7 atomer;  
 R<sup>5</sup> og R<sup>6</sup> er hver uavhengig valgt fra gruppen bestående av  
 (a) hydrogen og  
 30 (b) C<sub>1-6</sub>-alkyl.

Innen denne slekt er det en underslekt av forbindelser hvori

- X er O;  
 35 Y er O;  
 R<sup>1</sup> er SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;  
 R<sup>2</sup> er C<sub>1-4</sub>-alkyl;  
 R<sup>3</sup> er hydrogen eller C<sub>1-3</sub>-alkyl;

R<sup>4</sup> er  
 (a) hydrogen,  
 (b) C<sub>1-6</sub>-alkyl,  
 (c) C<sub>1-6</sub>-alkoksy,  
 5 (d) -OH; eller

R<sup>3</sup> og R<sup>4</sup> sammen med karbonet til hvilket de er bundet, danner en mettet, monosyklisk karbonring på 3, 4, 5, 6 eller 7 atomer; og

R<sup>5</sup> og R<sup>6</sup> er hver uavhengig valgt fra gruppen bestående av  
 10 (a) hydrogen og  
 (b) C<sub>1-6</sub>-alkyl.

Innen denne underslekt er det en klasse av forbindelser hvori

15 X er O;  
 Y er O;  
 R<sup>1</sup> er SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;  
 R<sup>2</sup> er propyl eller butyl;  
 R<sup>3</sup> er hydrogen eller C<sub>1-3</sub>-alkyl; og  
 20 R<sup>4</sup> er  
 (a) hydrogen,  
 (b) C<sub>1-3</sub>-alkyl,  
 (c) C<sub>1-3</sub>-alkoksy eller  
 (d) -OH.

25

Innen denne klasse er det en underklasse av forbindelser hvori

X er O;  
 Y er O;  
 30 R<sup>1</sup> er SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;  
 R<sup>2</sup> er propyl eller butyl;  
 R<sup>3</sup> er hydrogen eller C<sub>1-3</sub>-alkyl; og  
 R<sup>4</sup> er hydrogen eller C<sub>1-3</sub>-alkyl.

35

Innen denne underklasse er det en gruppe av forbindelser hvori

X er O;  
 Y er O;

R<sup>1</sup> er SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;  
R<sup>2</sup> er isopropyl;  
R<sup>3</sup> er metyl eller etyl; og  
R<sup>4</sup> er metyl eller etyl.

5

En foretrukket slekt er rettet mot forbindelser av formel I hvori X er O.

En annen foretrukket slekt er rettet mot forbindelser av formel I hvori

10 R<sup>2</sup> er en mono-, di- eller trisubstituert fenyl, hvori substituentene er valgt fra gruppen bestående av  
(a) hydrogen,  
(b) halogen og  
(c) CF<sub>3</sub>.

15 En annen foretrukket slekt er rettet mot forbindelser av formel I hvori

Y er O;

X er O og

20 R<sup>2</sup> er en mono-, di- eller trisubstituert fenyl, hvori substituentene er valgt fra gruppen bestående av  
(a) hydrogen,  
(b) halogen og  
(c) CF<sub>3</sub>.

25 En annen foretrukket slekt er rettet mot forbindelser av formel I hvori

R<sup>2</sup> er mono- eller disubstituert fenyl eller naftyl, hvori substituentene er valgt fra gruppen bestående av

30 (a) hydrogen,  
(b) halogen og  
(c) CF<sub>3</sub>.

En annen foretrukket slekt er rettet mot forbindelser av formel I hvori

R<sup>3</sup> er hydrogen eller C<sub>1-3</sub>-alkyl, i særdeleshet propyl eller butyl.

35 I et annet aspekt omfatter oppfinnelsen også et farmasøytisk preparat for behandling av en inflammatorisk sykdom som er mottakelig for behandling med et ikke-steroidalt, anti-inflammatorisk middel, omfattende:

en ikke-toksisk, terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse av formel I og en farmasøytisk akseptabel bærer.

I et annet aspekt omfatter oppfinnelsen også et farmasøytisk preparat for behandling av syklooksygenaseformidlede sykdommer som med fordel behandles med et aktivt middel som selektivt inhiberer COX-2 i preferanse for COX-1, omfattende: en ikke-toksisk, terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse av formel I og en farmasøytisk akseptabel bærer.

I et annet aspekt omfatter oppfinnelsen også anvendelse av en forbindelse av formel I eller et farmasøytisk preparat, ved fremstilling av et medikament for behandling av en inflammatorisk sykdom som er mottakelig overfor behandling med et ikke-steroidalt, antiinflammatorisk middel.

Oppfinnelsen illustreres ved forbindelsene angitt i de her beskrevne eksempler, så vel som forbindelsene i tabell I.

### 1) Definisjoner

Følgende forkortelser har de angitte betydninger:

20

AA	=	arakidonsyre
Ac	=	acetyl
AIBN	=	2,2-azobisisobutyronitril
Bn	=	benzyl
25 CHO	=	kinesisk hamsterovarie
CMC	=	1-sykloheksyl-3-(2-morfolinoetyl)- karbodiimidmeto-p-toluensulfonat
COX	=	syklooksygenase
DBU	=	diazabisyklo[5.4.0]undec-7-en
30 DMAP	=	4-(dimetylamino)pyridin
DMF	=	N,N-dimetylformamid
DMSO	=	dimetylsulfoksid
Et <sub>3</sub> N	=	trietylamin
HBSS	=	Hanks balanserte saltløsning
35 HEPES	=	N-[2-hydroksyetyl]piperazin-N <sup>1</sup> -[2- etansulfonsyre]
HWB	=	humant helblod
IPA	=	isopropylalkohol

	KHMDS	=	kaliumheksametyldisilazan
	LDA	=	litiumdiisopropylamid
	LPS	=	lipopolysakkarid
	mCPBA	=	metaklorperbenzoesyre
5	MMPP	=	magnesiummonoperoksyftalat
	Ms	=	metansulfonyl = mesyl
	MsO	=	metansulfonat = mesylat
	NBS	=	N-bromsuccinimid
	NCS	=	N-klorsuccinimid
10	NIS	=	N-jodsuccinimid
	NSAID	=	ikke-steroidalt, antiinflammatorisk legemiddel
	ODCB	=	o-diklorbenzen
	"Oxone"	=	kaliumperoksymonosulfat
15	PCC	=	pyridiniumklorkromat
	PDC	=	pyridiniumdikromat
	r. t.	=	romtemperatur
	rac.	=	racemisk
	Tf	=	trifluormetansulfonyl = triflyl
20	TFAA	=	trifluoreddiksyreanhydrid
	TfO	=	trifluormetansulfonat = triflat
	THF	=	tetrahydrofuran
	TLC	=	tynnsjiktskromatografi
25	TMPD	=	N,N,N',N'-tetrametyl-p-fenylendiamin
	Ts	=	p-toluensulfonyl = tosyl
	TsO	=	p-toluensulfonat = tosylat
	Tz	=	1H (eller 2H)-tetrazol-5-yl
	SO <sub>2</sub> Me	=	metylsulfon (også SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )
30	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	=	sulfonamid

Alkylgruppeforkortelser

	Me	=	metyl
	Et	=	etyl
35	n-Pr	=	normal propyl
	i-Pr	=	isopropyl
	n-Bu	=	normal butyl
	i-Bu	=	isobutyl

Doseforkortelser

	bid	=	"bis in die" = to ganger daglig
	qid	=	"quater in die" = fire ganger daglig
	id	=	"ter in die" = tre ganger daglig

- s-Bu = sekundær butyl  
t-Bu = tertiær butyl  
c-Pr = syklopropyl  
c-Bu = syklobutyl  
5 c-Pen = syklopentyl  
c-Hex = sykloheksyl

Foretrukne forbindelser innbefatter:

- 10 (1) 3-(3,4-difluorfenoksy)-5,5-dimetyl-4-(4-(metylsulfon-  
yl)fenyl)-5H-furan-2-on,  
(2) 3-(3-fluorfenoksy)-5,5-dimetyl-4-(4-(metylsulfon-  
yl)fenyl)-5H-furan-2-on,  
(3) 3-(3,5-difluorfenoksy)-5,5-dimetyl-4-(4-(metylsulfon-  
yl)fenyl)-5H-furan-2-on,  
15 (4) 3-fenoksy-5,5-dimetyl-4-(4-(metylsulfon-  
yl)fenyl)-5H-furan-2-on,  
(5) 3-(2,4-difluorfenoksy)-5,5-dimetyl-4-(4-(metylsulfon-  
yl)fenyl)-5H-furan-2-on,  
(6) 3-(4-klorfenoksy)-5,5-dimetyl-4-(4-(metylsulfon-  
20 yl)fenyl)-5H-furan-2-on,  
(7) 3-(3,4-diklorfenoksy)-5,5-dimetyl-4-(4-(metylsulfon-  
yl)fenyl)-5H-furan-2-on,  
(8) 3-(4-fluorfenoksy)-5,5-dimetyl-4-(4-(metylsulfon-  
yl)fenyl)-5H-furan-2-on,  
25 (9) 3-(4-fluorfenyltio)-5,5-dimetyl-4-(4-(metylsulfon-  
yl)fenyl)-5H-furan-2-on,  
(10) 3-(3,5-difluorfenyltio)-5,5-dimetyl-4-(4-(metylsulfon-  
yl)fenyl)-5H-furan-2-on,  
(11) 3-fenyltio-5,5-dimetyl-4-(4-(metylsulfon-  
30 yl)fenyl)-5H-furan-2-on,  
(12) 3-(N-fenylamino)-5,5-dimetyl-4-(4-(metylsulfon-  
yl)fenyl)-5H-furan-2-on,  
(13) 3-(N-metyl-N-fenylamino)-5,5-dimetyl-4-(4-(metylsulfon-  
yl)fenyl)-5H-furan-2-on,  
35 (14) 3-sykloheksyloksy-5,5-dimetyl-4-(4-(metylsulfon-  
yl)fenyl)-5H-furan-2-on,  
(15) 3-fenyltio-4-(4-(metylsulfon-yl)fenyl)-5H-furan-2-on,

- (16) 3-benzyl-5,5-dimetyl-4-(4-(metylsulfonyl)fenyl)-5H-furan-2-on,
- (17) 3-(3,4-difluorfenylhydroksymetyl)-5,5-dimetyl-4-(4-(metylsulfonyl)fenyl)-5H-furan-2-on,
- 5 (18) 3-(3,4-difluorbenzoyl)-5,5-dimetyl-4-(4-(metylsulfonyl)fenyl)-5H-furan-2-on,
- (19) 3-benzoyl-5,5-dimetyl-4-(4-(metylsulfonyl)fenyl)-5H-furan-2-on,
- (20) 4-(4-(metylsulfonyl)fenyl)-3-fenoksy-1-oksaspiro[4.4]-  
10 non-3-en-2-on,
- (21) 4-(4-(metylsulfonyl)fenyl)-3-fenyltio-1-oksaspiro[4.4]non-3-en-2-on,
- (22) 4-(2-okso-3-fenyltio-1-oksaspiro[4.4]non-3-en-4-yl)-benzensulfonamid,
- 15 (23) 3-(4-fluorbenzyl)-5,5-dimetyl-4-(4-(metylsulfonyl)fenyl)-5H-furan-2-on,
- (24) 3-(3,4-difluorfenoksy)-5-metoksy-5-metyl-4-(4-(metylsulfonyl)fenyl)-5H-furan-2-on,
- (25) 3-(5-klor-2-pyridyloksy)-5,5-dimetyl-4-(4-(metylsulfonyl)fenyl)-5H-furan-2-on,  
20
- (26) 3-(2-pyridyloksy)-5,5-dimetyl-4-(4-(metylsulfonyl)fenyl)-5H-furan-2-on,
- (27) 3-(6-metyl-2-pyridyloksy)-5,5-dimetyl-4-(4-(metylsulfonyl)fenyl)-5H-furan-2-on,
- 25 (28) 3-(3-isokinolinoksy)-5,5-dimetyl-4-(4-(metylsulfonyl)fenyl)-5H-furan-2-on,
- (29) 3-(4-(metylsulfonyl)fenyl)-2-fenoksysyklopent-2-enon,  
og
- (30) 3-(4-(metylsulfonyl)fenyl)-2-(3,4-difluorfenoksy)-  
30 syklopent-2-enon.

Se også eksempel 1-205.

Enkelte av forbindelsene beskrevet her, inneholder ett eller flere asymmetriske sentre og kan således gi opphav til diastereomerer og optiske isomerer. Foreliggende oppfinnelse er  
35 ment å omfatte slike mulige diastereomerer så vel som deres racemiske og oppløste, enantiomerisk rene former og farmasøytisk akseptable salter derav.

Enkelte av forbindelsene beskrevet her, inneholder olefiniske dobbeltbindinger, og med mindre annet er angitt, er ment å innbefatte både E- og Z-geometriske isomerer.

I en annen utførelsesform omfatter oppfinnelsen farmasøytiske preparater for inhibering av syklooksxygenase og for  
5 behandling av syklooksxygenaseformidlede sykdommer som beskrevet her, omfattende en farmasøytisk akseptabel bærer og en ikke-toksisk, terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse av formel I som beskrevet ovenfor.

10 Innen denne utførelsesform omfatter oppfinnelsen farmasøytiske preparater for inhibering av syklooksxygenase-2 og for behandling av syklooksxygenase-2-formidlede sykdommer som beskrevet her, omfattende en farmasøytisk akseptabel bærer og en ikke-toksisk, terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse av  
15 formel I som beskrevet ovenfor.

De farmasøytiske preparater ifølge foreliggende oppfinnelse omfatter en forbindelse av formel I som aktiv bestanddel, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, og kan også inneholde en farmasøytisk akseptabel bærer og eventuelt  
20 andre terapeutiske bestanddeler. Uttrykket "farmasøytisk akseptable salter" refererer til salter fremstilt fra farmasøytisk akseptable, ikke-toksiske baser innbefattende uorganiske baser og organiske baser. Salter avledet fra uorganiske baser, innbefatter aluminium, ammonium, kalsium, kobber, jern(II), jern(III),  
25 litium, magnesium, mangan(II)salter, mangan(III)salter, kalium, natrium, sink og lignende. Særlig foretrukne er ammonium-, kalsium-, magnesium-, kalium- og natriumsalter. Salter avledet fra farmasøytisk akseptable, organiske, ikke-toksiske baser, innbefatter salter av primære, sekundære og tertiære aminer,  
30 substituerte aminer innbefattende naturlig forekommende substituerte aminer, sykliske aminer slik som arginin, betain, kaffein, kolin, N,N-dibenzyletylendiamin, dietylamin, 2-dietylaminooetanol, 2-dimetylaminooetanol, etanolamin, etylendiamin, N-etylmorfolin, N-etylpiperidin, glukamin,  
35 glukosamin, histidin, hydrabamin, isopropylamin, lysin, metylglukamin, morfolin, piperazin, piperidin, polyaminharpikser, prokain, puriner, teobromin, trietylamin, trimetylamin, tri-



propylamin, trometamin og lignende, og basiske ionebytterharpikser.

Det skal forstås at ved diskusjonen av metoder for behandling som følger, er referanser til forbindelsene av formel I også ment å innbefatte de farmasøytisk akseptable salter.

Forbindelsen av formel I er anvendbar for lindring av smerte, feber og inflammasjon i et utall tilstander innbefattende reumatisk feber, symptomer assosiert med influensa eller andre virale infeksjoner, vanlig forkjølelse, rygg- og nakke-smerte, dysmenoré, hodepine, tannpine, forstuvning og strekning, myositt, neuralgi, synovitt, artritt, innbefattende reumatoid artritt, degenerative leddsykdommer (osteoartritt), gikt og ankylosefremkallende spondylitt, bursitt, brannså, skader etter kirurgiske og dentale prosedyrer. I tillegg kan en slik forbindelse inhibere cellulære, neoplastiske transformasjoner og metastatisk tumorvekst og kan således anvendes ved behandling av kreft. Forbindelse I kan også anvendes ved behandling og/eller forhindring av syklooksygenaseformidlere, proliferative sykdommer som kan oppstå ved diabetisk retinopati og tumorangiogenese.

Forbindelse I vil også inhibere prostanoidfremkalt glattmuskelkontraksjon ved forhindring av syntesen av kontraktilprostanoider og kan således være av anvendelse ved behandling av dysmenoré, for tidlig fødsel, astma og eosinofile, beslektede sykdommer. Den vil også være anvendbar ved behandling av Alzheimers sykdom og for forhindring av bentap (behandling av osteoporose) og for behandling av glaukom.

I kraft av dens høye syklooksygenase-2-(COX2)aktivitet og/eller dens spesifisitet for syklooksygenase-2 for syklooksygenase-1 (COX 1) vil forbindelse I være anvendbar som et alternativ til konvensjonelle, ikke-steroidale, antiinflammatoriske legemidler (NSAID-er), i særdeleshet hvor slike ikke-steroidale, antiinflammatoriske legemidler kan være kontraindikert, slik som hos pasienter med peptisk sår, gastritt, regional enteritt, ulcerøs kolitt, divertikulitt eller med en tilbakevendende historie med gastrointestinale lesjoner; GI-blødning, koagulasjonsforstyrrelser innbefattende anemi, slik som hypoprotrombinemi, hemofili eller andre blødningsproblemer;

nyresykdom; for pasienter før kirurgi eller som tar antikoagulanter.

De farmasøytiske preparater inneholdende den aktive bestanddel, kan være i en form som er egnet for oral bruk, f.eks. 5 som tabletter, trosjéer, pastiller, vandige eller oljeaktige suspensjoner, dispergerbare pulvere eller granuler, emulsjoner, harde eller myke kapsler, eller siruper eller eliksirer. Preparater beregnet for oral bruk, kan fremstilles i henhold til enhver kjent metode innen faget for fremstilling av farmasøytiske 10 preparater, og slike preparater kan inneholde ett eller flere midler valgt fra gruppen bestående av søtningsmidler, smaksgivende midler, fargestoffer og konserveringsmidler for å tilveiebringe farmasøytisk elegante og smakfulle preparater. Tabletter inneholder den aktive bestanddel i blanding med ikke- 15 toksiske, farmasøytisk akseptable eksipienser som er egnet for fremstilling av tabletter. Disse eksipienser kan f.eks. være inerte fortynningsmidler slik som kalsiumkarbonat, natriumkarbonat, laktose, kalsiumfosfat eller natriumfosfat; granulerings- og oppbrytende midler, f.eks. maisstivelse eller 20 alginsyre; bindemidler, f.eks. stivelse, gelatin eller akasie, og smøremidler, f.eks. magnesiumstearat, stearinsyre eller talkum. Tablettene kan være ubelagte eller kan belegges ved kjente teknikker for å forsinke oppbrytning og absorpsjon i den 25 gastrointestinale tractus og derved tilveiebringe en forlenget virkning over en lengre periode. Eksempelvis kan et tidsforsinkende materiale slik som glyserylmonostearat eller glyseryldistearat, anvendes. De kan også belegges ved den teknikk som er beskrevet i US patentskrift 4 256 108; 4 166 452 og 4 265 874 for å danne osmotiske, terapeutiske tabletter for regulert 30 frigivelse.

Formuleringer for oral bruk kan også presenteres som harde gelatinkapsler hvori den aktive bestanddel blandes med et inert, fast fortynningsmiddel, f.eks. kalsiumkarbonat, kal- 35 siumfosfat eller kaolin, eller som myke gelatinkapsler hvori den aktive bestanddel blandes med vann eller blandbare løsningsmidler slik som propylenglykol, PEG-er og etanol, eller et oljemedium slik som f.eks. peanøttolje, flytende parafin eller olivenolje.

Vandige suspensjoner inneholder det aktive materiale i blanding med eksipienser egnet for fremstilling av vandige suspensjoner. Slike eksipienser er suspenderingsmidler, f.eks. natriumkarboksymetylcellulose, metylcellulose, hydroksypropyl-  
5 metylcellulose, natriumalginat, polyvinylpyrrolidon, gummitragant og gummiakasie; dispergerings- eller fuktemidler som kan være et naturlig forekommende fosfatid, f.eks. lecitin, eller kondensasjonsprodukter av et alkyleneoksid med fettsyrer, f.eks. polyoksyetylenstearat, eller kondensasjonsprodukter av  
10 etyleneoksid med langkjedede, alifatiske alkoholer, f.eks. heptadekaetylenoksyacetanol, eller kondensasjonsprodukter av etyleneoksid med partielle estere avledet fra fettsyrer og en heksitol slik som polyoksyetylenorbitolmonooleat, eller kondensasjonsprodukter av etyleneoksid med partielle estere avledet fra  
15 fettsyrer og heksitolanhydrid, f.eks. polyetylenorbitolmonooleat. De vandige suspensjoner kan også inneholde ett eller flere konserveringsmidler, f.eks. etyl eller n-propyl-p-hydroksybenzoat, ett eller flere fargestoffer, ett eller flere smaksgivende midler og ett eller flere søtningsmidler, slik som  
20 sukrose, sakkarin eller aspartam.

Oljesuspensjoner kan formuleres ved suspendering av den aktive bestanddel i en vegetabilsk olje, f.eks. arakisolje, olivenolje, sesamolje eller kokosnøttolje, eller i mineralolje slik som flytende parafin. De oljeaktige suspensjoner kan  
25 inneholde et fortykningsmiddel, f.eks. bivoks, hard parafin eller cetylalkohol. Søtningsmidler slik som de som er angitt ovenfor og smaksgivende midler, kan tilsettes for å tilveiebringe et smakfullt, oralt preparat. Disse preparater kan konserveres ved tilsetning av en antioksidant slik som askorbinsyre.

30 Dispergerbare pulvere og granuler egnet for fremstilling av en vandig suspensjon ved tilsetning av vann, tilveiebringer den aktive bestanddel i blanding med et dispergerings- eller fuktemiddel, suspenderingsmiddel og ett eller flere konserveringsmidler. Egnede dispergerings- eller fuktemidler og  
35 suspenderingsmidler er eksemplifisert ved de som allerede er nevnt ovenfor. Ytterligere eksipienser, f.eks. søtningsmidler, smaksgivende midler og fargestoffer, kan også være til stede.

De farmasøytiske preparater ifølge oppfinnelsen kan også være i form av en olje-i-vannemulsjon. Oljefasen kan være en vegetabilsk olje, f.eks. Olivenolje eller arakisolje, eller en mineralolje, f.eks. flytende parafin eller blandinger av disse.

5 Egnede emulgeringsmidler kan være naturlig forekommende fosfatider, f.eks. soyabønne, lecitin, og estere eller partielle estere avledet fra fettsyrer og heksitolanhydrider, f.eks. sorbitanmonooleat og kondensasjonsprodukter av angitte, partielle estere med etylenoksid, f.eks. polyoksyetylensorbitanmonooleat.

10 Emulsjonene kan også inneholde søtningsmidler og smaksgivende midler.

Siruper og eliksirer kan formuleres med søtningsmidler, f.eks. glyserol, propylenglykol, sorbitol eller sukrose. Slike formuleringer kan også inneholde et demulserende middel, et

15 konserveringsmiddel og smaksgivende midler og fargestoffer. De farmasøytiske preparater kan være i form av en steril, injiserbar, vandig eller oljeaktig suspensjon. Denne suspensjon kan formuleres i henhold til kjent teknikk under anvendelse av de egnede dispergerings- eller fuktemidler og suspenderingsmidler

20 som er blitt nevnt ovenfor. Det sterile, injiserbare preparat kan også være en steril, injiserbar løsning eller suspensjon i et ikke-toksisk, parenteralt akseptabelt fortynningsmiddel eller løsningsmiddel, f.eks. som en løsning i 1,3-butandiol. Blant de akseptable bærere og løsningsmidler som kan anvendes, er vann,

25 Ringers løsning og isotonisk natriumkloridløsning. Koløsningsmidler slik som etanol, propylenglykol eller polyetylenglykoler, kan også anvendes. I tillegg anvendes sterile fettoljer konvensjonelt som løsningsmiddel eller suspenderingsmedium. For dette formål kan enhver fettolje

30 anvendes, innbefattende syntetiske mono- eller diglyserider. I tillegg kan fettsyrer slik som oljesyre, anvendes ved fremstilling av injiserbare preparater.

Forbindelse I kan også administreres i form av stikkpiller for rektal administrering av legemidlet. Disse preparater

35 kan fremstilles ved blanding av legemidlet med en egnet, ikke-irriterende eksipiens som er fast ved vanlige temperaturer, men væskeformig ved rektaltemperaturen, og som derfor vil smelte i

rektum for å frigi legemidlet. Slike materialer er kakaosmør og polyetylenglykoler.

For topisk bruk anvendes kremer, salver, geler, løsninger eller suspensjoner inneholdende forbindelsen av formel I.  
5 (Innen denne påføring skal topisk påføring innbefatte munnvaskevann og gurglevann). Topiske formuleringer kan generelt være omfattet av en farmasøytisk bærer, koløsningsmiddel, emulgeringsmiddel, penetreringsforøker, konserveringssystem og bløtgjøringsmiddel.

10 Dosenivåer i størrelse fra ca. 0,01 mg til ca. 140 mg/kg kroppsvekt pr. dag er anvendbare ved behandling av de ovenfor angitte tilstander, eller alternativt ca. 0,5 mg til ca. 7 g pr. pasient pr. dag. Eksempelvis kan inflammasjon effektivt behandles ved administrering av fra ca. 0,01 til 50 mg av  
15 forbindelsen pr. kg kroppsvekt pr. dag, eller alternativt ca. 0,5 mg til ca. 3,5 g pr. pasient pr. dag.

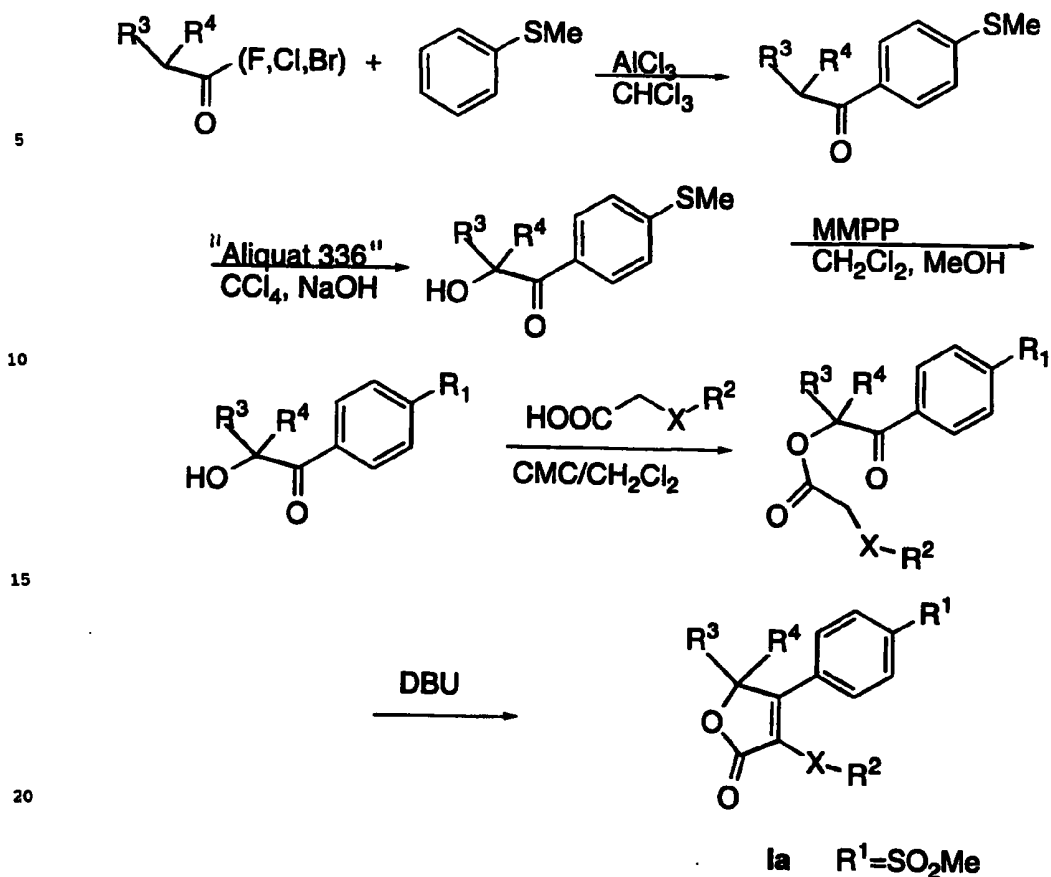
Mengden av aktiv bestanddel som kan kombineres med bærermaterialene for å fremstille en enkelt doseringsform, vil variere avhengig av den behandlede vert og den bestemte administreringsmåte. Eksempelvis kan en formulering beregnet for oral  
20 administrering til mennesker, inneholde fra 0,5 mg til 5 g aktivt middel sammensatt med en egnet og hensiktsmessig mengde av bærermateriale som kan variere fra ca. 5 til ca. 95% av det totale preparat. Doseringsenhetsformer vil generelt inneholde  
25 mellom ca. 1 mg og ca. 500 mg av en aktiv bestanddel, typisk 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg, 800 mg eller 1 000 mg.

Det skal imidlertid forstås at det spesifikke dosenivå for enhver bestemt pasient vil avhenge av et utall faktorer,  
30 innbefattende alder, kroppsvekt, generell helse, kjønn, diett, administreringstid, administreringsrute, grad av utskillelse, legemiddelkombinasjon og strengheten av den bestemte sykdom som gjennomgår behandling.

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan  
35 fremstilles i henhold til følgende metoder.

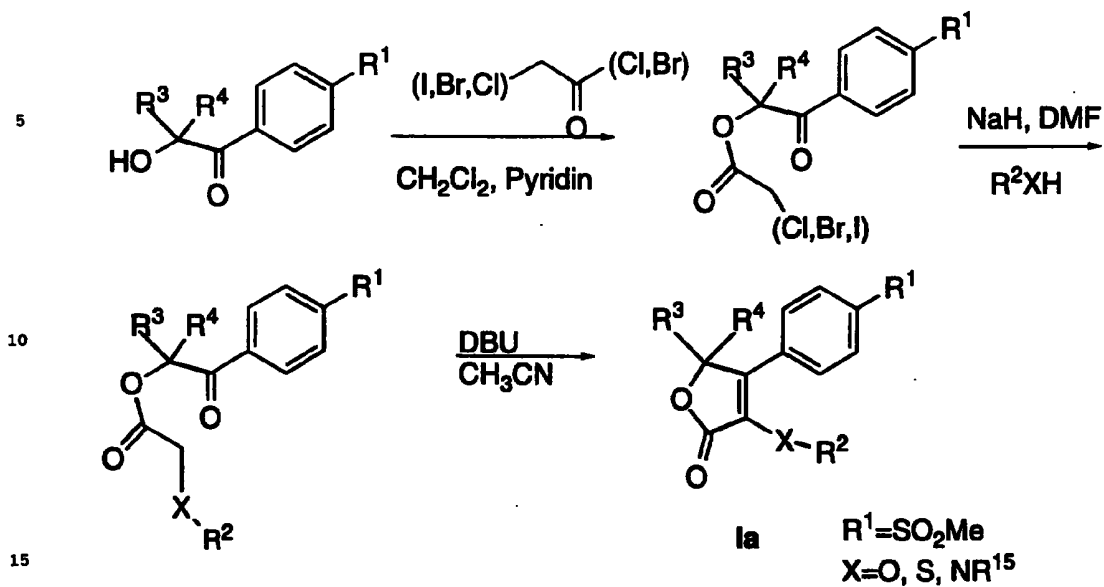
Metode A

Et egnet substituert syrehalogenid omsettes med tio-  
anisol i et løsningsmiddel slik som kloroform, i nærvær av en  
Lewis-syre slik som aluminiumklorid, under dannelse av et keton  
5 som deretter hydroksyleres med base slik som vandig  
natriumhydroksid, i et løsningsmiddel slik som karbontetra-  
klorid med et faseoverføringsmiddel slik som "Aliquat 336".  
Behandling med et oksidasjonsmiddel slik som MMPP i løsnings-  
midler slik som  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , gir deretter et sulfon som omsettes  
10 med en egnet substituert eddiksyre i et løsningsmiddel slik som  
 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , i nærvær av et forestringsmiddel slik som CMC og DMAP, og  
behandles deretter med DBU for å gi lakton **Ia**.

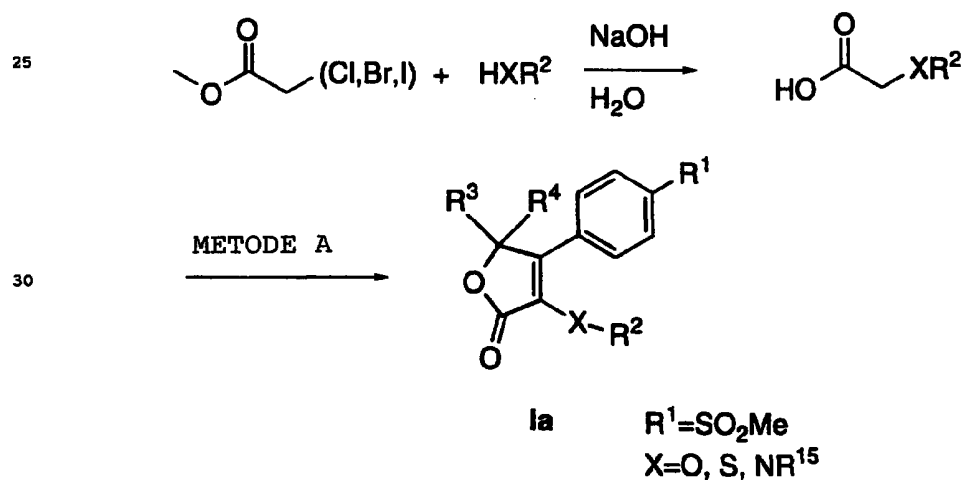
25 Metode B

Et egnet substituert hydroksyketon acyleres med et egnet substituert syrehalogenid i et løsningsmiddel slik som diklormetan i nærvær av en base slik som pyridin. Den erholdte ester omsettes deretter med en egnet substituert nukleofil  $R^2\text{XH}$  i et løsningsmiddel slik som DMF, og med en base slik som natriumhydrid, og behandling med DBU i et løsningsmiddel slik som acetonitril gir deretter lakton Ia.

30

Metode C

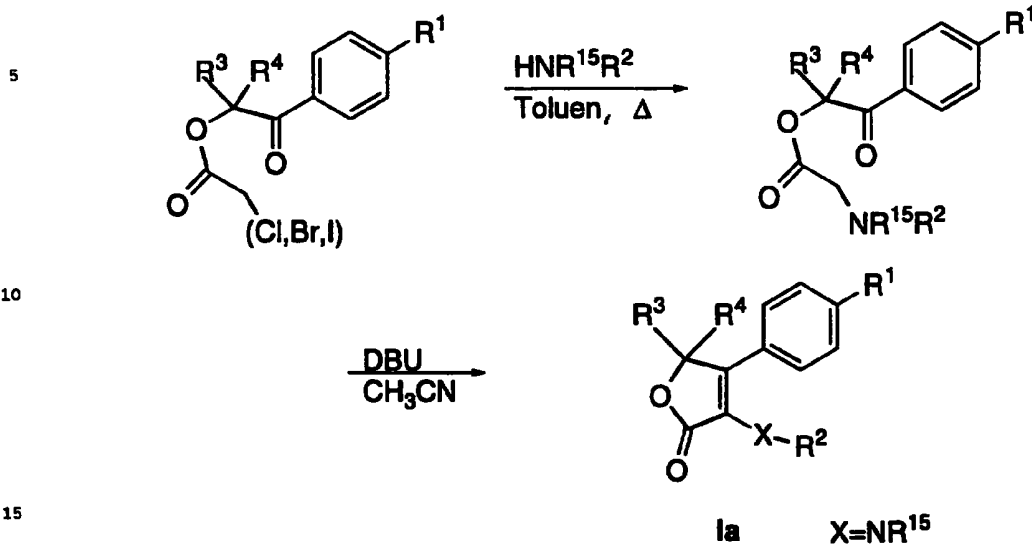
20 En haloester av eddiksyre kobles med en egnet substi-  
 tuert nukleofil i vann med natriumhydroksid for å gi en egnet  
 substituert eddiksyre som deretter omsettes som i metode A  
 under dannelse av lakton Ia.

Metode D

En haloester omsettes med et egnet substituert amin  
 $\text{R}^2\text{R}^{15}\text{NH}$  i et løsningsmiddel slik som toluen for å gi et mellom-



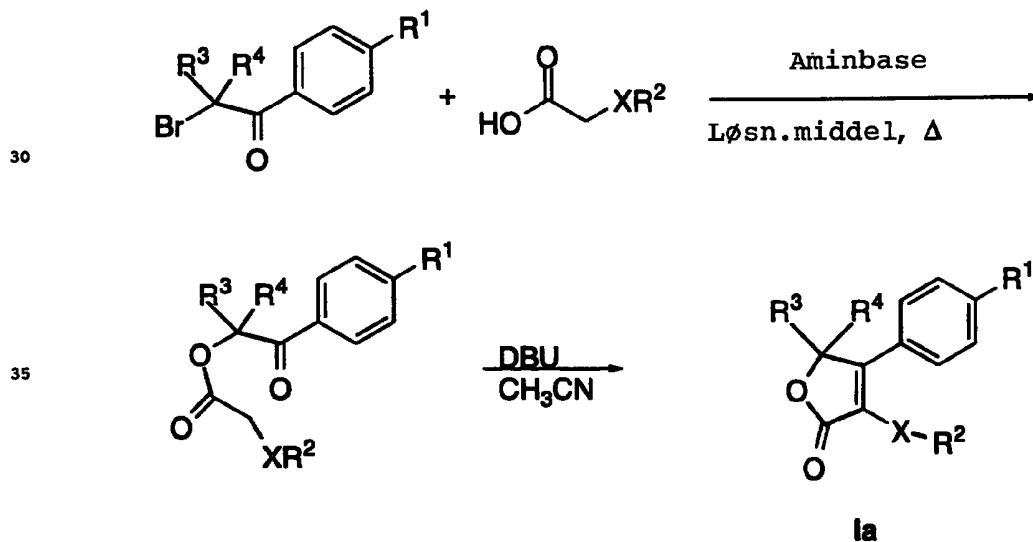
produkt som deretter omsettes med DBU i et løsningsmiddel slik som acetonitril under dannelse av lakton Ia.



### Metode E

20 Et egnet substituert bromketon omsettes med en egnet substituert syre i et løsningsmiddel slik som etanol eller acetonitril i nærvær av en base slik som diisopropyletylamin eller trietylamin, for å gi en ester som deretter behandles med DBU i et løsningsmiddel slik som acetonitril under dannelse av lakton Ia.

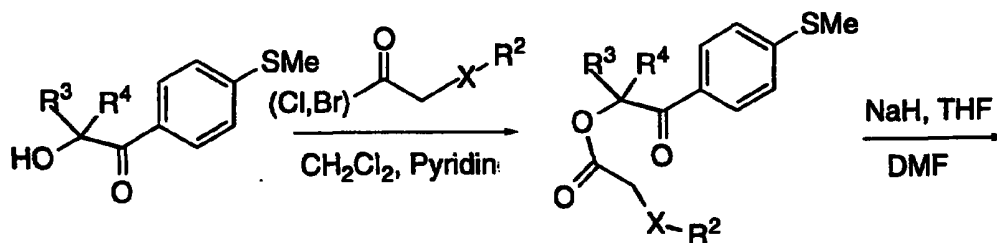
25



Metode F

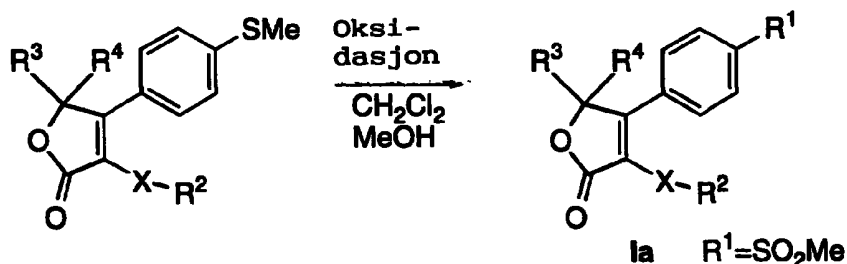
Et egnet substituert hydroksyketon omsettes med et egnet substituert syrehalogenid i et løsningsmiddel slik som diklormetan og med en base slik som pyridin, for å gi en ester som deretter sykliseres under anvendelse av natriumhydrid i en blanding av THF og DMF under dannelse av et lakton. Laktonet oksideres deretter med et oksidasjonsmiddel slik som MMPP, mCPBA eller "Oxone" i løsningsmidler slik som diklormetan og/eller metanol for å gi lakton Ia.

10



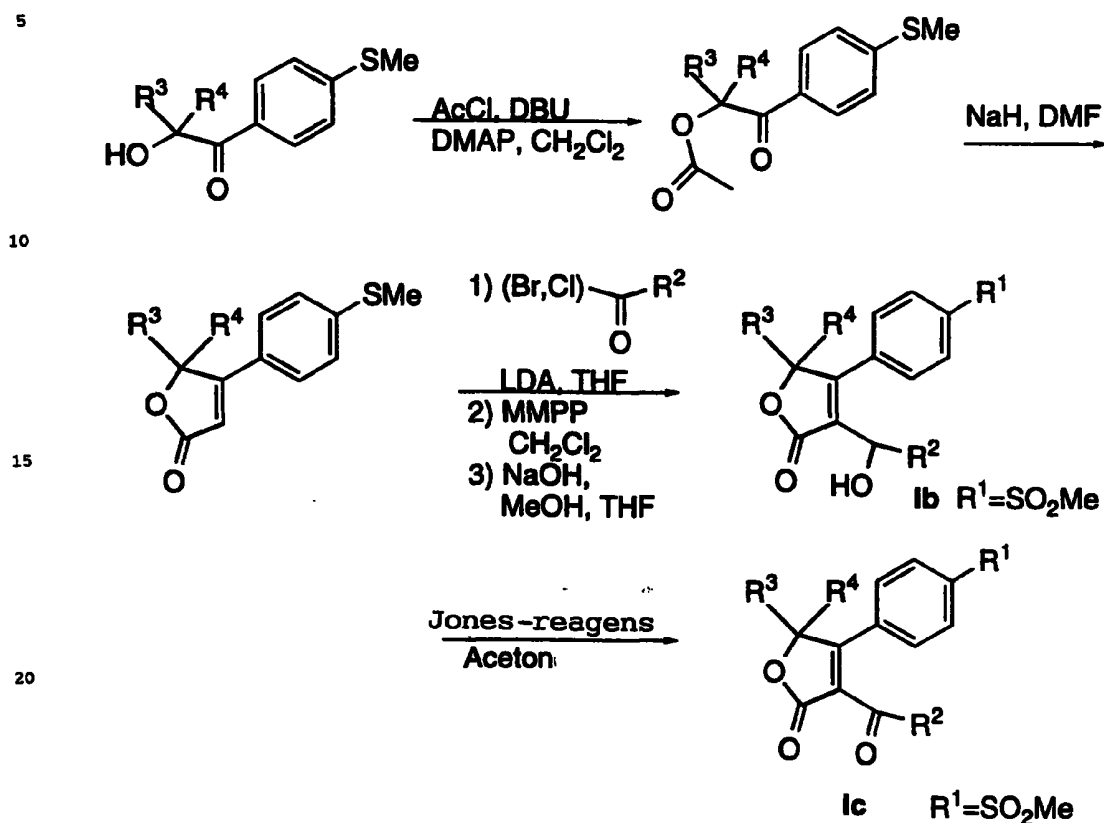
15

20

25 Metode G

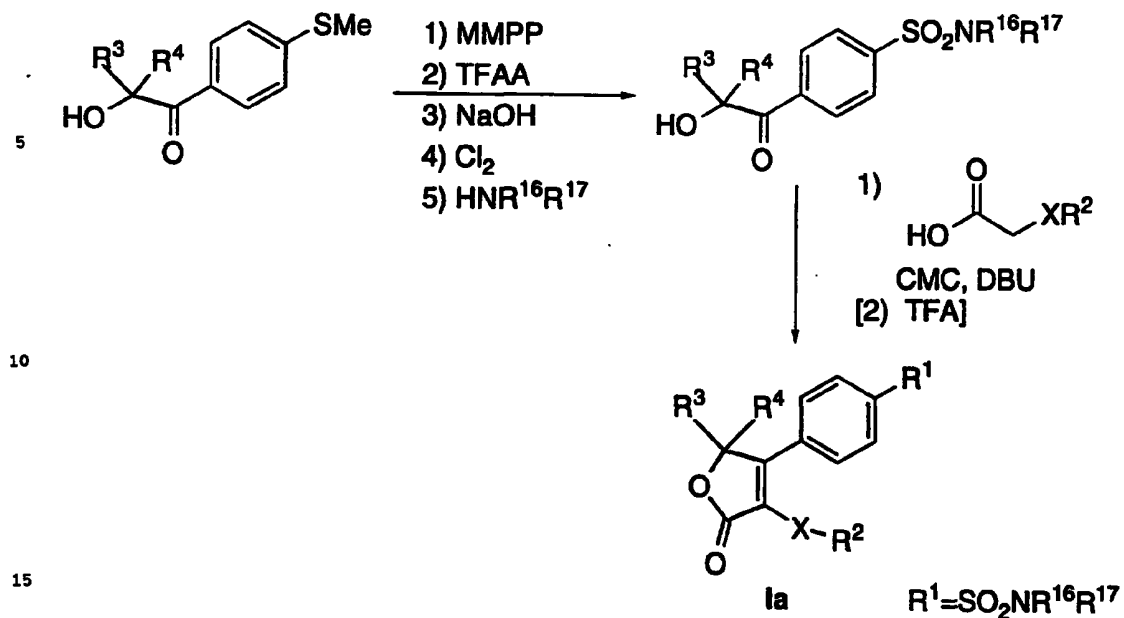
Et egnet substituert hydroksyketon acyleres med acetyl bromid eller klorid i et løsningsmiddel slik som diklormetan, med en base slik som DBU og DMAP. Ytterligere behandling med en base slik som natriumhydrid i et løsningsmiddel slik som DMF, bevirker syklisering under dannelse av det 5-leddede lakton. Behandling av dette lakton med en base slik som LDA og et egnet substituert syrehalogenid i et løsningsmiddel slik som THF, etterfulgt av oksidasjon med et reagens slik som MMPP i løsningsmiddel slik som  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  og hydrolyse med en base slik som NaOH i et løsningsmiddel slik som MeOH/THF, gir en alkohol Ib, som deretter oksideres til lakton Ic med et reagens slik som Jones reagens i et løsningsmiddel slik som aceton (det først dannede keton reduseres i reaksjonen og acyleres, som således krever hydrolyse og reoksid-

jon under dannelse av keton Ic). Alternativt kan alkohol Ib  
erholdes ved anvendelse av et aldehyd  $R^2CHO$  som elektrofilen  
istedenfor et syrehalogenid.



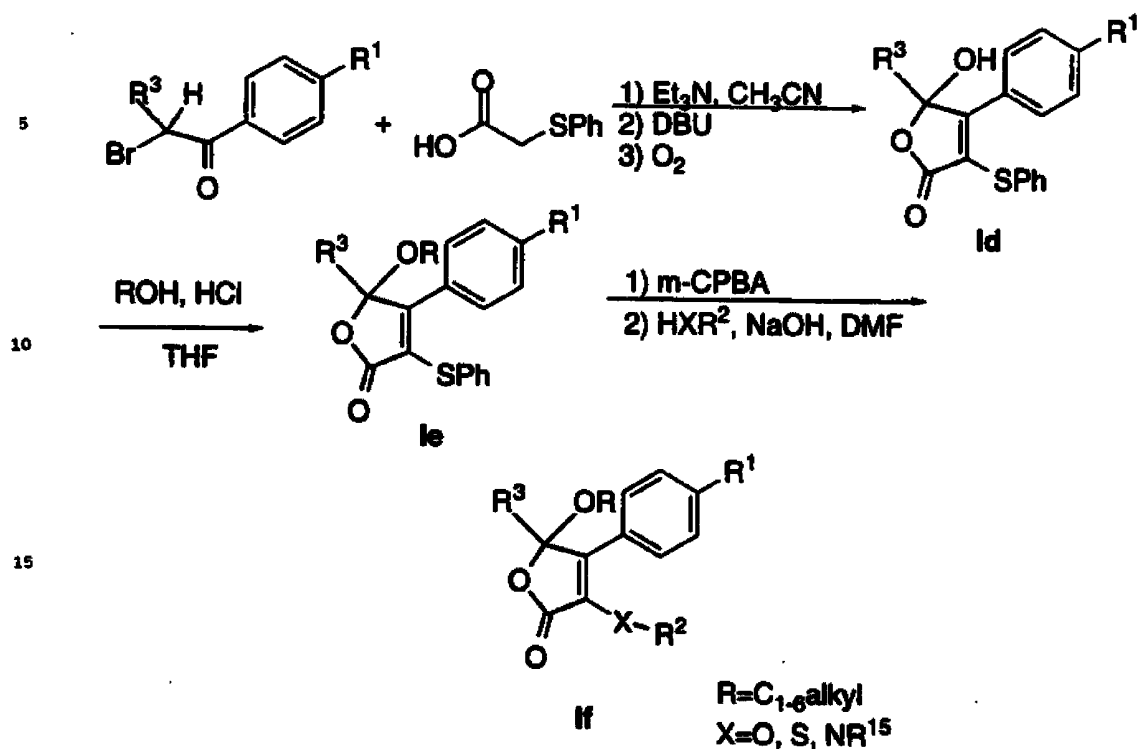
#### Metode H

Et egnet substituert metylsulfid oksideres til sulf-  
oksidet med et reagens slik som MMPP i løsningsmidler slik som  
diklormetan og metanol, etterfulgt av behandling med trifluor-  
30 eddiksyreanhydrid og deretter vandig natriumhydroksid. Ytter-  
ligere behandling med  $Cl_2$  i vandig eddiksyre etterfulgt av  
behandling med et amin gir et intermediært sulfonamid. Dette  
sulfonamid forestres deretter med en egnet substituert syre i  
nærvær av et reagens slik som CMC, og ytterligere behandling  
35 med en base slik som DBU, gir laktonet. I det tilfellet hvor  
amingruppen er beskyttet av en syrelabil gruppe, gir behand-  
ling med en syre slik som trifluoreddiksyre i et løsningsmid-  
del slik som diklormetan, forbindelsen Ia.



### Metode I

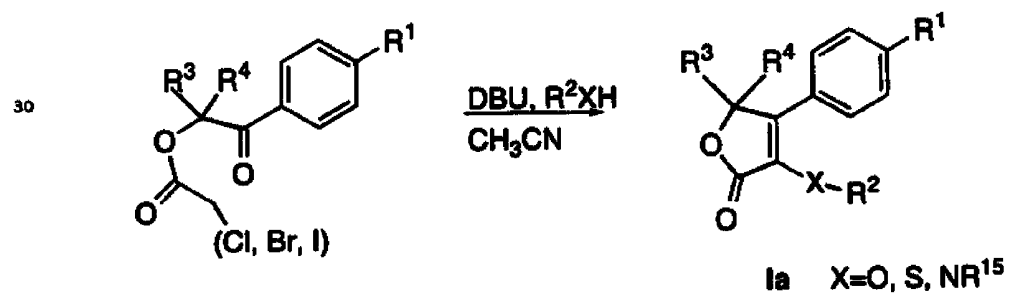
Et egnet substituert bromketon omsettes med en egnet  
 20 substituert syre i et løsningsmiddel slik som acetonitril, og  
 med en base slik som Et<sub>3</sub>N. Behandling med DBU og deretter O<sub>2</sub>  
 gir en hydroksyforbindelse Id. Forettring av denne hydroksyfor-  
 bindelse med en alkohol i et løsningsmiddel slik som THF med  
 en syre slik som HCl, gir Ie. Ved oksidasjon av sulfidet til  
 25 et sulfon med et reagens slik som m-CPBA, og deretter for-  
 trengning av dette sulfon med en egnet substituert nukleofil  
 forbindelse gir If.



### Metode J

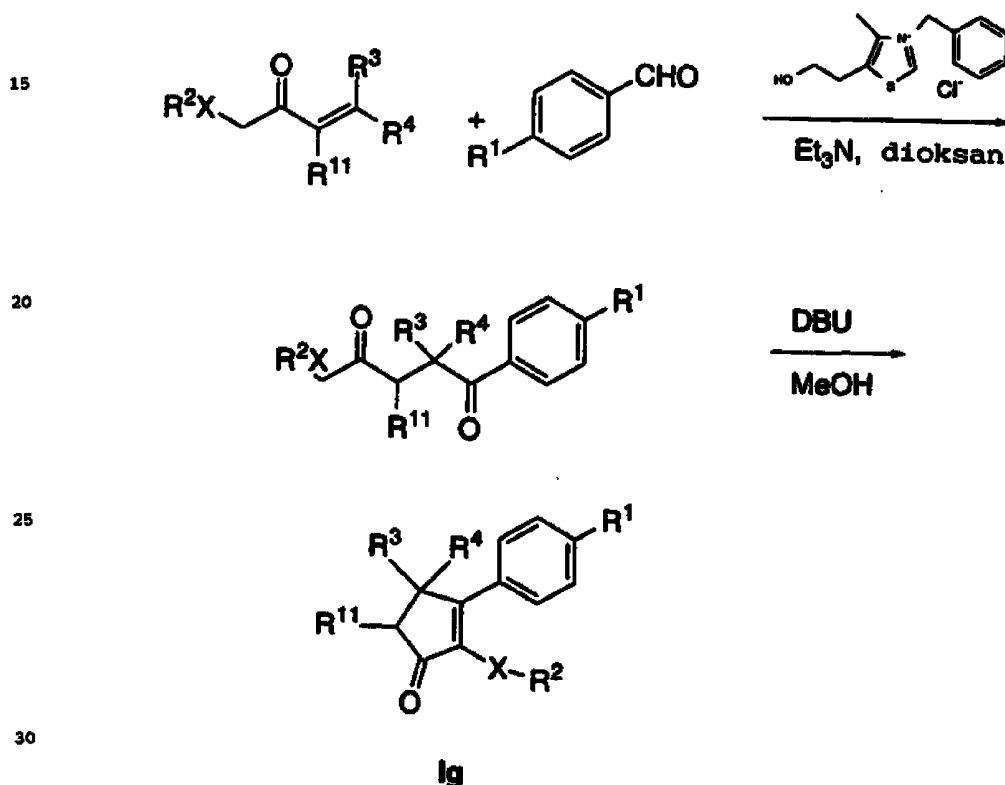
En egnet substitueret nukleofil omsettes med et egnet substitueret haloacetat i et løsningsmiddel slik som acetonitril, med en base slik som DBU under dannelse av forbindelse Ia.

25

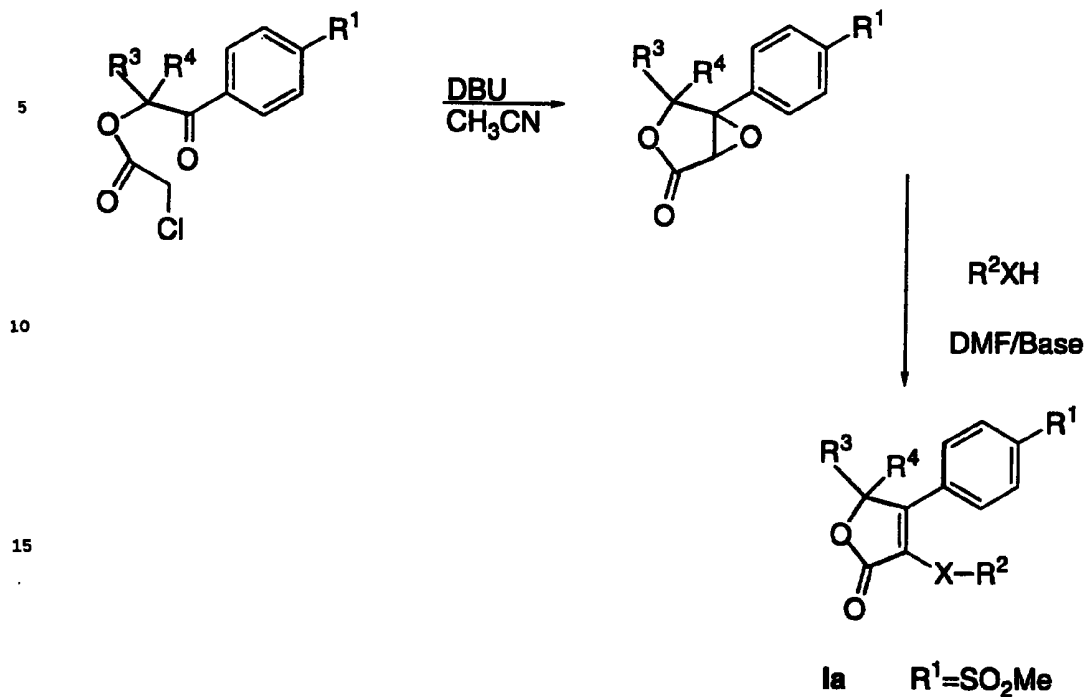


Metode K

Et egnet substituert vinylketon kobles med et egnet substituert benzaldehyd med en katalysator slik som 3-benzyl-5-(2-hydroksyetyl)-4-metyltiazoliumklorid i nærvar av en base slik som trietylamin i et løsningsmiddel slik som 1,4-dioksan under dannelse av et diketon. Diketonet sykliseres i et løsningsmiddel slik som metanol, med en base slik som DBU til sluttproduktet Ig. Når  $R^1 = SO_2Me$ , kan utgangsmaterialet også være et p-metyltiobenzaldehyd og hvor metyltiogruppen oksideres til  $SO_2Me$  under anvendelse av MMPP, mCPBA eller "Oxone" i det siste trinn.

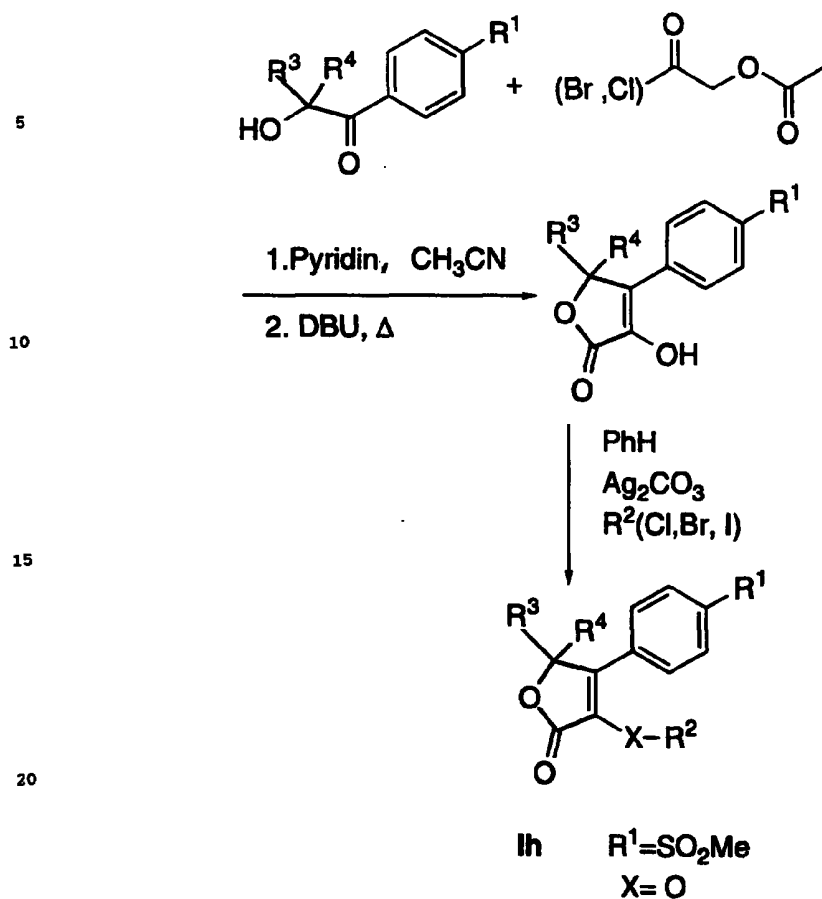
Metode L

35 Et egnet substituert halogenid omsettes med en base slik som DBU i et løsningsmiddel slik som acetonitril, for å gi et epoksid som deretter omsettes med en egnet substituert nukleofil i løsningsmidler slik som DMF og en base, for å gi lakton Ia.



#### Metode M

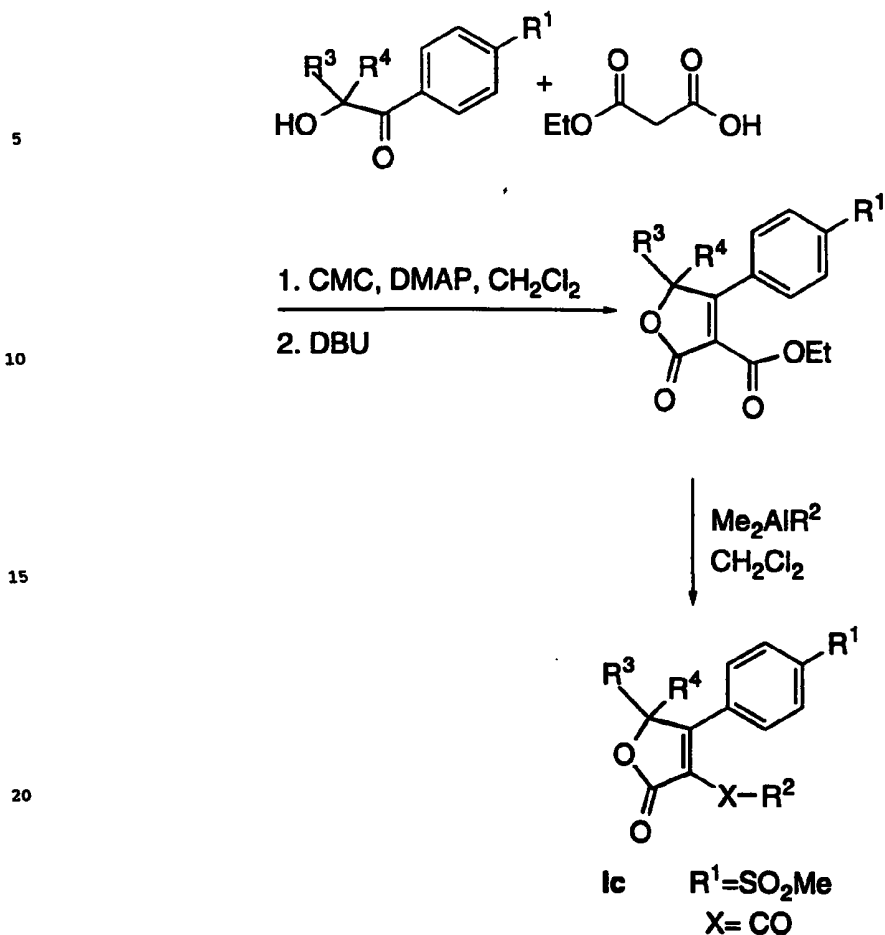
Et egnet substituert syrehalogenid omsettes med et egnet substituert hydroksyketon i nærvær av en base slik som pyridin, i et løsningsmiddel slik som acetonitril, og ytterligere behandling med en base slik som DBU, gir et hydroksylakton. Hydroksylaktonet omsettes med et egnet substituert halogenid i et løsningsmiddel slik som benzen, med et reagens slik som  $\text{Ag}_2\text{CO}_3$ , for å gi laktonet Ih.



### Metode N

Et egnet substituert hydroksyketon omsettes med en egnet substituert karboksylsyre med et forestringsmiddel slik som CMC i nærvær av DMAP i et løsningsmiddel slik som  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , etterfulgt av behandling med en base slik som DBU for å gi en laktonester. Denne laktonester omsettes deretter med et reagens slik som det som dannes med piperidin og trimetylaluminium, for å gi lakton Ic.



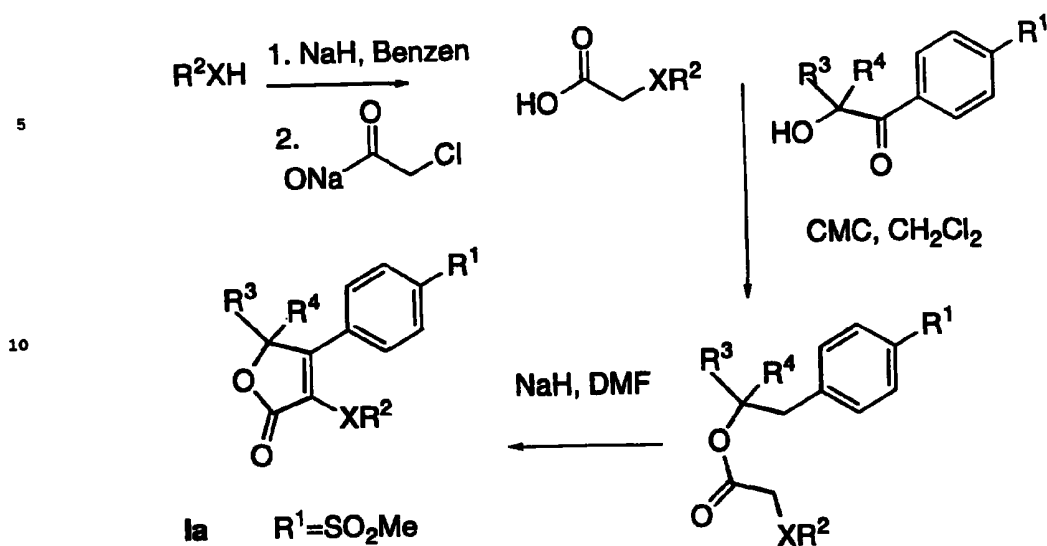


### Metode 0

En egnet substituert nukleofil slik som pentan-3-ol, behandles med en base slik som natriumhydrid i et løsningsmiddel slik som benzen, og omsettes deretter med en elektrofil slik som natriumkloracetat, for å gi en syre. Denne syre omsettes deretter med et egnet substituert hydroksyketon med et forestringsreagens slik som CMC i et løsningsmiddel slik som diklormetan, for å gi en ester som sykliseres ved behandling med en base slik som natriumhydrid i et løsningsmiddel slik som DMF, for å gi lakton Ia.

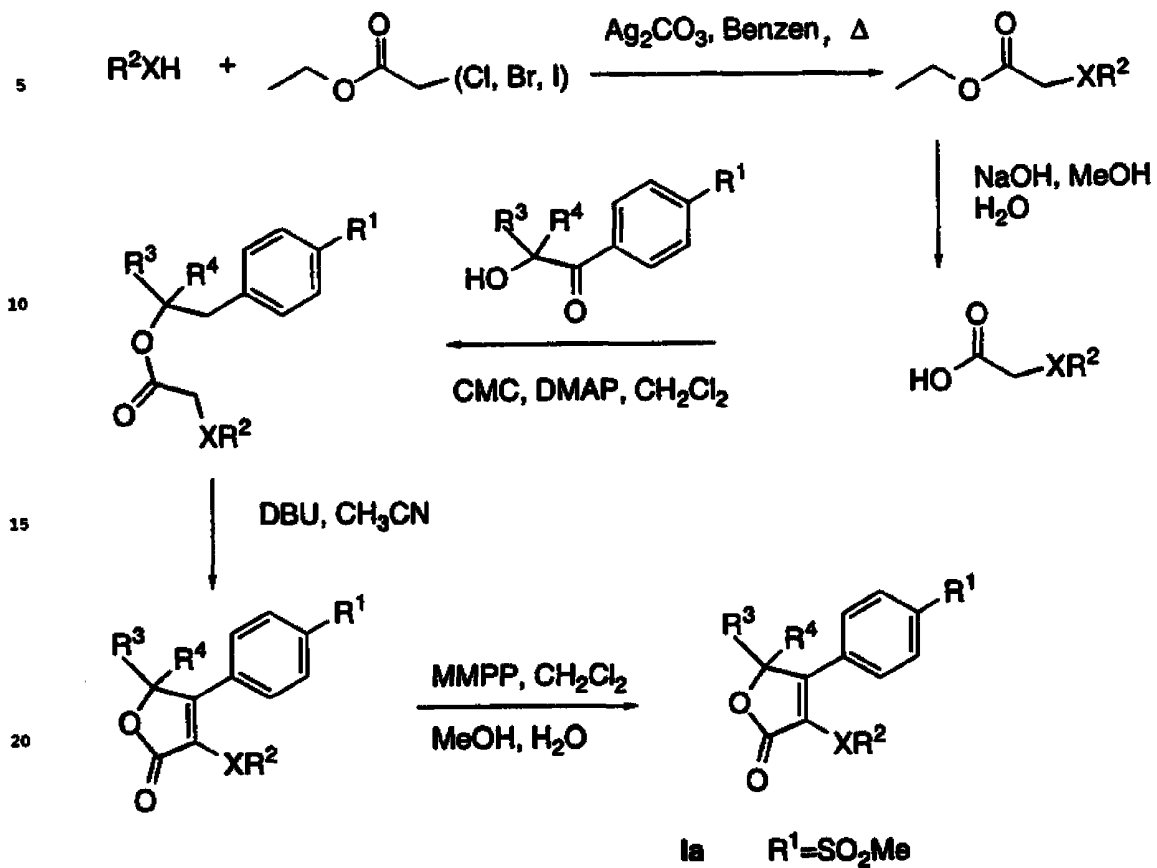
30

35



### Metode P

20 En egnet substituert nukleofil omsettes med et egnet  
 substituert haloacetatalkalisalt (slik som natrium) i et løsningsmiddel slik som benzen, og med et reagens slik som  $\text{Ag}_2\text{CO}_3$ ,  
 for å gi en ester som deretter hydrolyseres med et reagens  
 slik som  $\text{NaOH}$  i løsningsmidler slik som vann og metanol, for å  
 gi en syre. Syren forestres deretter med et egnet substituert  
 25 hydroksyketon med reagenser slik som CMC og DMAP i et løsningsmiddel  
 slik som diklormetan, for å gi en ester som deretter  
 sykliseres med en base slik som DBU i et løsningsmiddel  
 slik som  $\text{CH}_3\text{CN}$ , under dannelse av et lakton. Sulfidet oksideres  
 deretter med et reagens slik som MMPP i løsningsmidler slik  
 30 som  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{MeOH}$  og vann, for å gi lakton Ia.

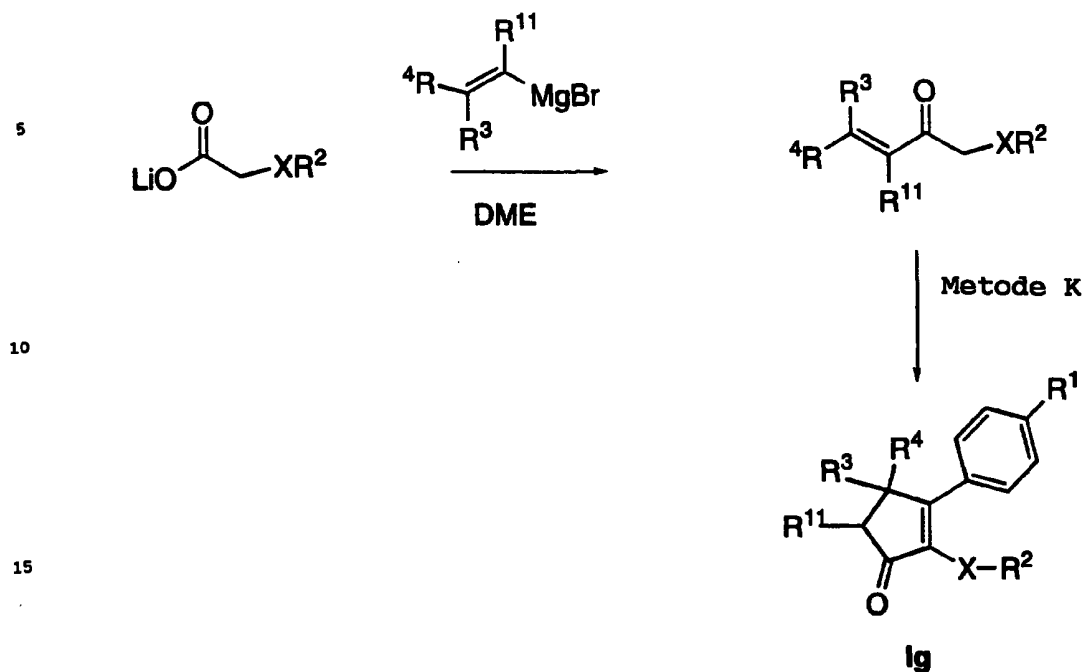


25

Metode Q

Et egnet substituert eddiksyresalt omsettes med en nukleofil slik som vinylmagnesiumbromid i et løsningsmiddel slik som DME, for å gi et keton som deretter omsettes som i metode K for å gi syklopenton Ig.

30

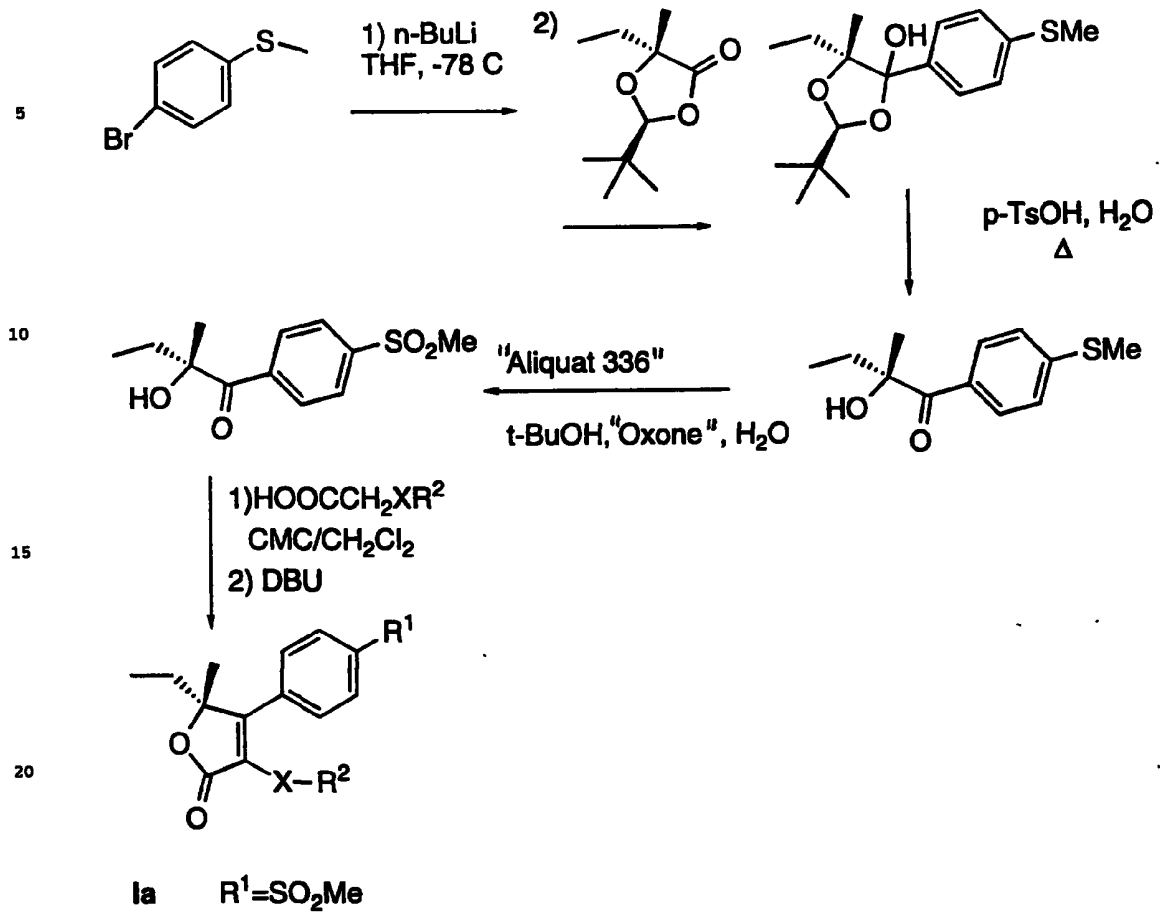


20 Metode R

4-bromtioanisol omsettes med en base slik som n-BuLi, i et løsningsmiddel slik som THF, for å gi det tilsvarende litiumreagens som deretter omsettes med et egnet substituert lakton (Tetrahedron, 1984, 40, 1313) for å gi et hemiketal.

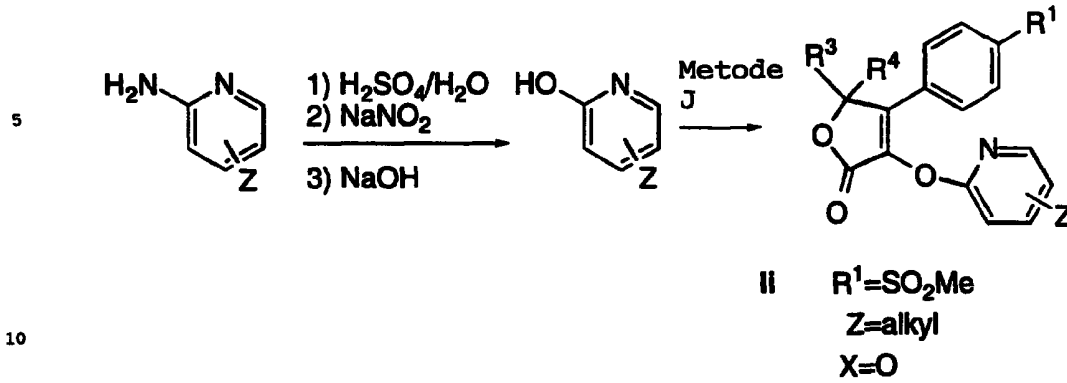
25 Acetalet spaltes deretter med en syre slik som p-TsOH i et løsningsmiddel slik som vann, under dannelse av et hydroksyketon. Sulfidet oksideres deretter med et reagens slik som "Oxone", i nærvær av et faseoverføringsreagens slik som "Aliquat 336" i løsningsmidler slik som t-BuOH og vann, for å gi

30 et sulfon. Hydroksyketonet forestres deretter med en egnet substituert eddiksyre med reagenser slik som CMC og DMAP i et løsningsmiddel slik som CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> for å gi en intermediær ester som sykliseres med en base slik som DBU, for å gi lakton Im.



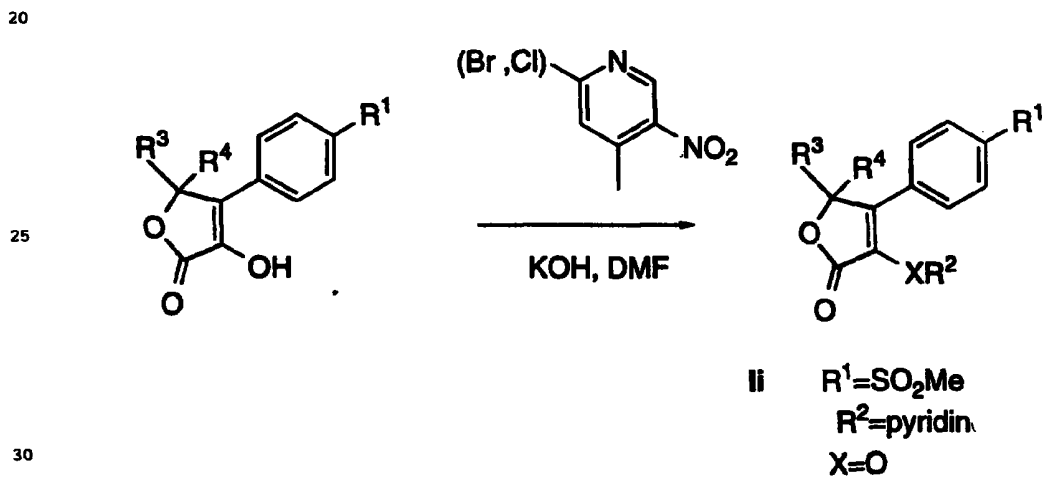
### Metode S

Et egnet substituert aminopyridin diazoteres med NaNO<sub>2</sub> i en syre slik som H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> i vann, etterfulgt av nøytralisering med NaOH under dannelse av et hydroksypyridin som omsettes ved å følge metoden J.



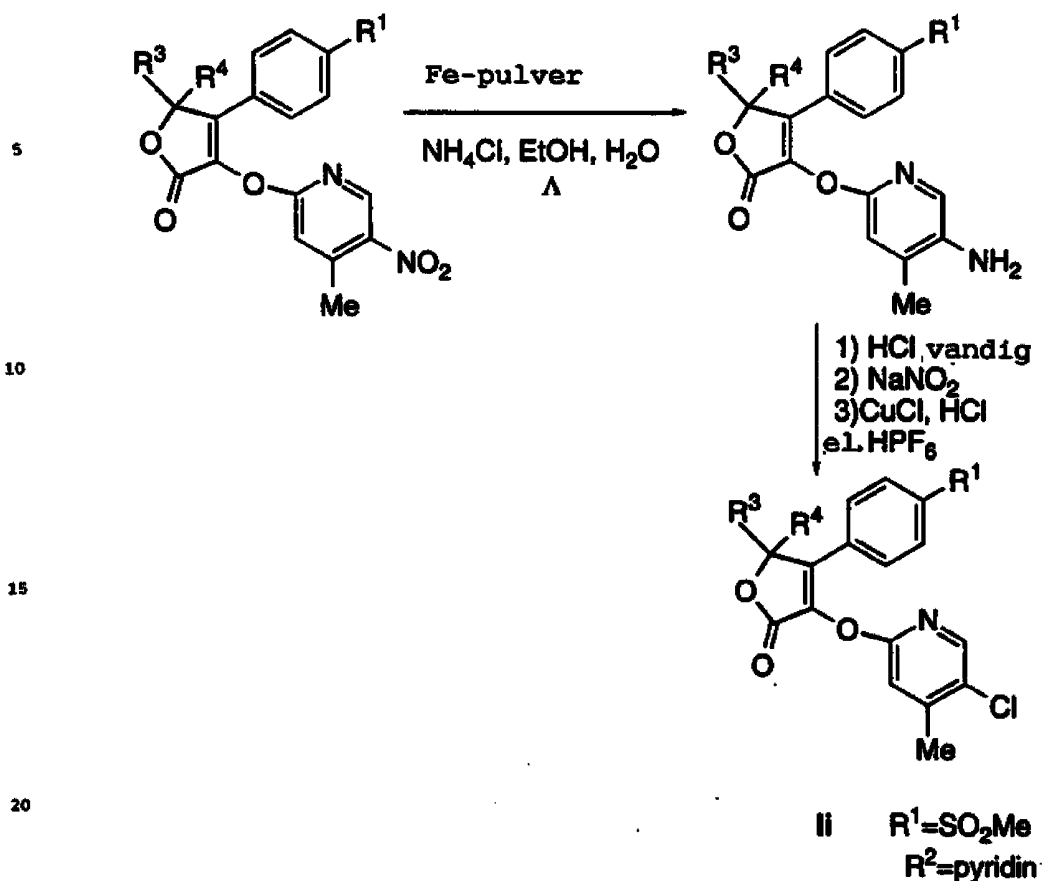
#### Metode T

15 Et egnet substituert hydroksylakton behandles med en base slik som KOH i et løsningsmiddel slik som DMF, etterfulgt av behandling med et egnet substituert halopyridin som gir lakton II.



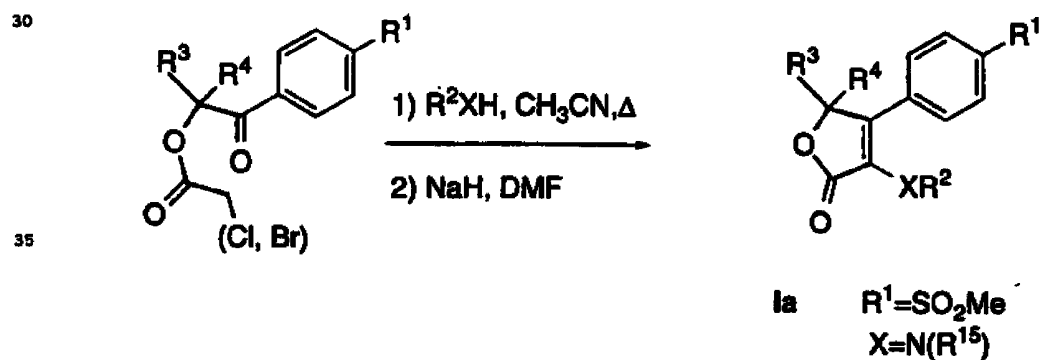
#### Metode U

35 Et egnet substituert nitropyridin reduseres med et reagens slik som Fe (pulver) og  $\text{NH}_4\text{Cl}$  i løsningsmidler slik som etanol og vann, for å gi et aminopyridin som diazoteres med  $\text{NaNO}_2$  i vandig HCl, diazoniumsaltet dekomponeres med kobbersalter slik som  $\text{CuCl}$  i HCl for å gi lakton II.



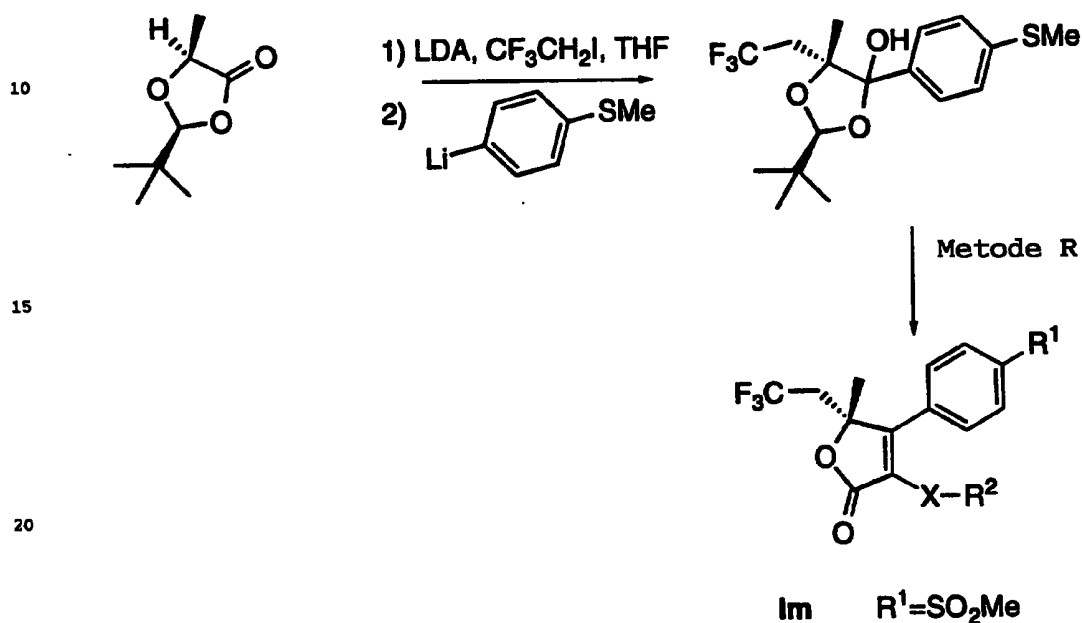
### Metode W

25 Et egnet substituert haloacetat omsettes med en egnet sekundær base (R<sup>2</sup>(R<sup>15</sup>)NH) i et løsningsmiddel slik som CH<sub>3</sub>CN; ytterligere behandling med en base slik som NaH i et løsningsmiddel slik som DMF gir lakton Ia.



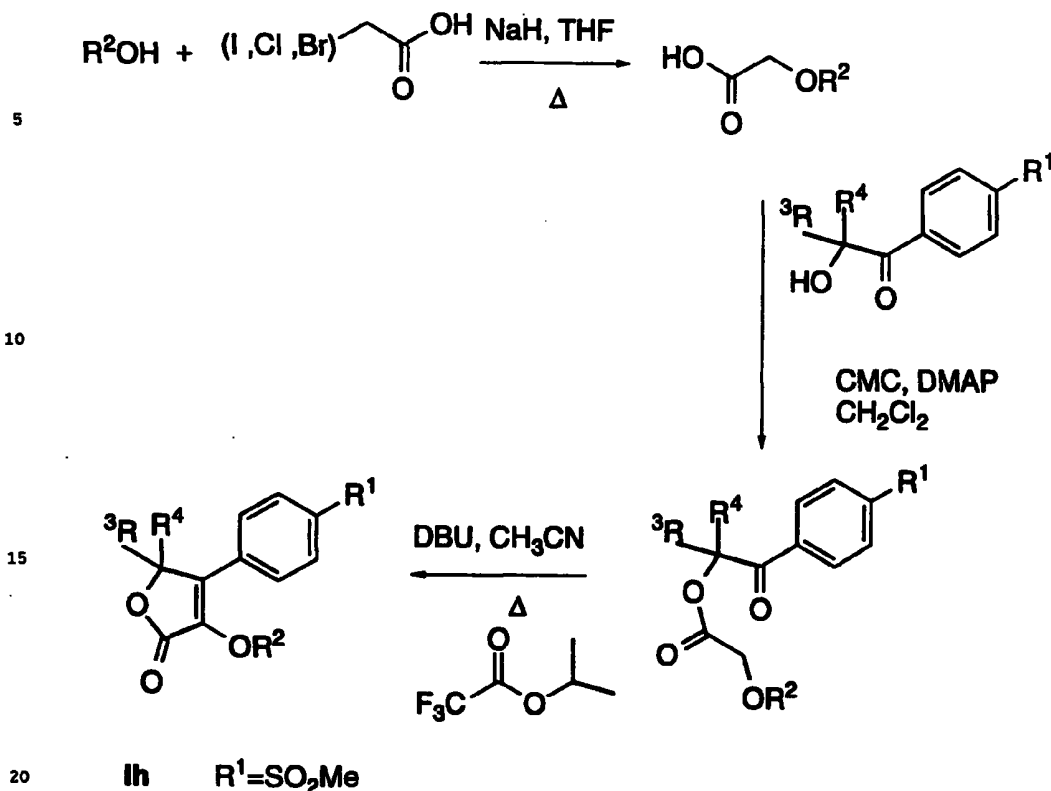
Metode X

Et egnet substituert lakton (Tetrahedron, 1984, 40, 1313) behandles med en base slik som LDA, og omsettes med 2,2,2-trifluorjodetan. Ytterligere behandling med litiumsaltet av 4-bromtioanisol gir det ønskede hemiketal som deretter omsettes som i metode R for å gi det ønskede lakton Im.

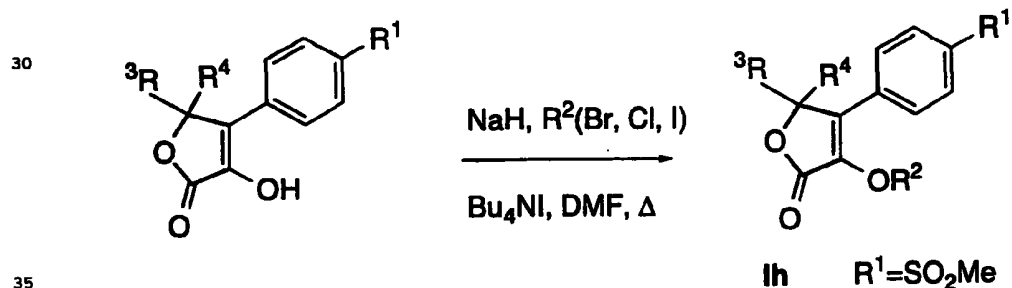
25 Metode Y

En egnet substituert alkohol omsettes med en egnet halosyre slik som bromeddiksyre med en base slik som NaH i et løsningsmiddel slik som THF, for å gi en syreeter som deretter forestres med et egnet substituert hydroksyketon med reagenser slik som CMC og DMAP i et løsningsmiddel slik som  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , for å gi en ketoester. Ketoesteren sykliseres deretter i nærvær av en base slik som DBU og et dehydratiseringsreagens slik som isopropyltrifluoracetat i et løsningsmiddel slik som  $\text{CH}_3\text{CN}$ , for å gi lakton Ia.



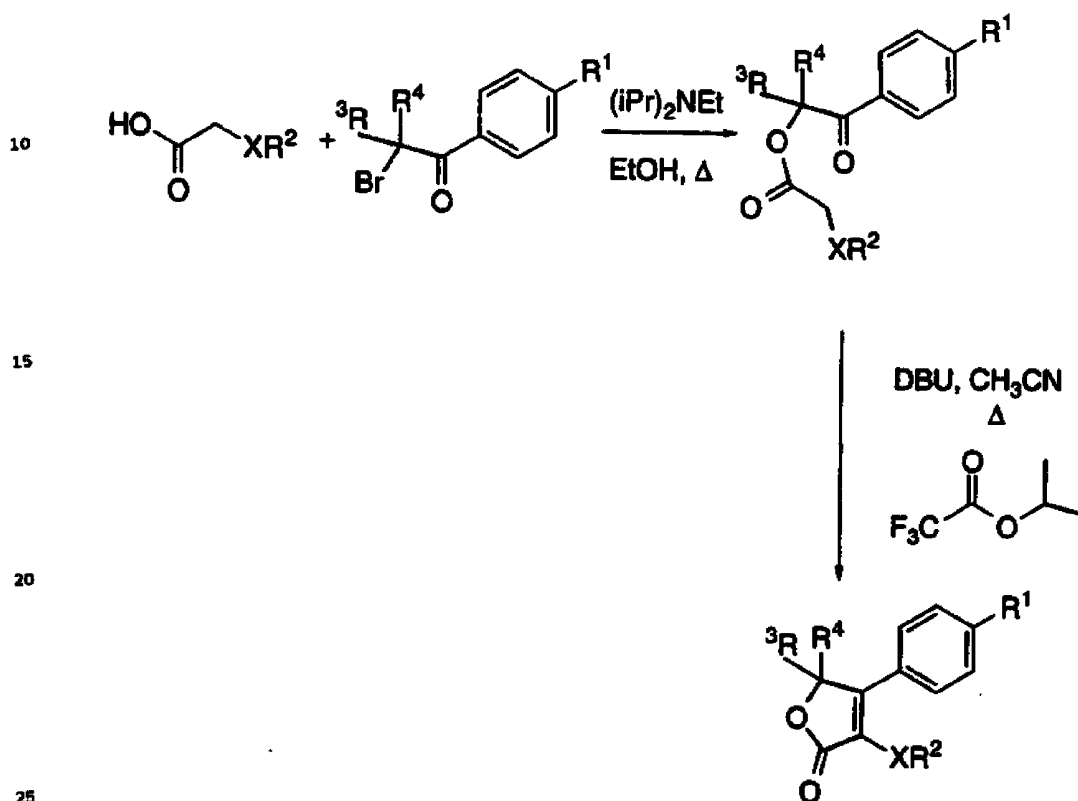
Metode Z

25 Et egnet substituert hydroksylakton omsettes med et egnet halogenid i nærvær av en base slik som NaH, med et reagens slik som  $Bu_4NI$  i et løsningsmiddel slik som DMF, for å gi lakton **Ih**.

Metode A-1

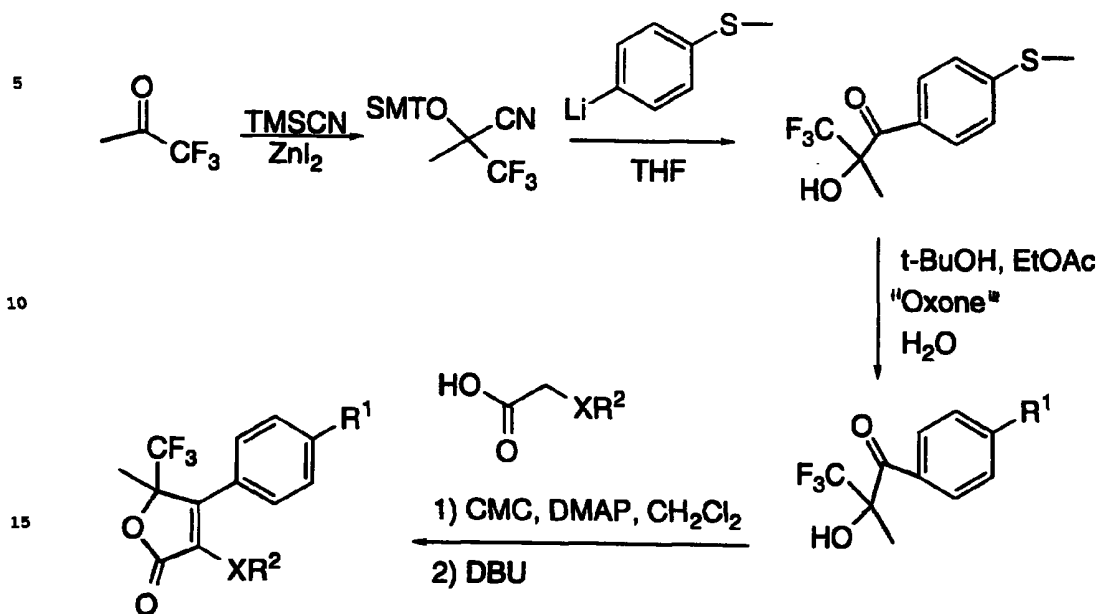
En egnet substituert karboksylsyre forestres med et

egnet substituert haloketon i nærvær av en base slik som  $(iPr)_2NEt$  i et løsningsmiddel slik som EtOH; ytterligere behandling med en base slik som DBU og et reagens slik som isopropyl-2,2,2-trifluoracetat i et løsningsmiddel slik som  $CH_3CN$ , gir lakton Ia.

Ia  $R^1=SO_2Me$ 30 Metode B-1

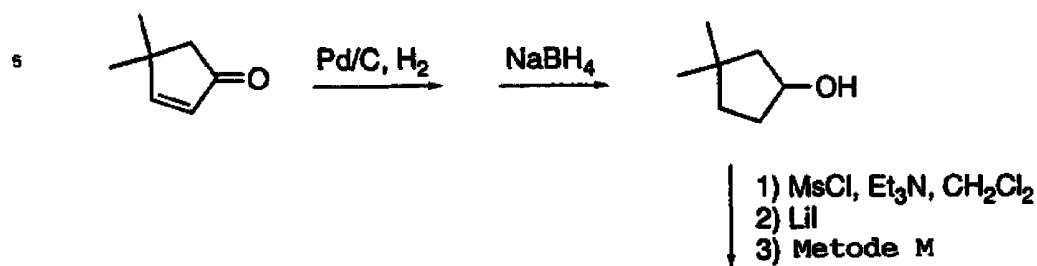
Et egnet substituert keton omsettes med et reagens slik som  $TMSCN$  i nærvær av en Lewis-syre slik som  $ZnI_2$ , og ytterligere behandling med et metallsalt av tioanisol etterfulgt av hydrolyse gir et hydroksyketon. Oksidasjon av sulfidet med et oksidasjonsreagens slik som "Oxone" i løsningsmidler slik som *t*-BuOH, EtOAc og vann, gir sulfonet. Forstring av alkoholen og en egnet substituert eddiksyre med et reagens slik som CMC og DMAP i et løsningsmiddel slik som  $CH_2Cl_2$ , etterfulgt av behandling med en base slik som DBU, gir

laktonet In.

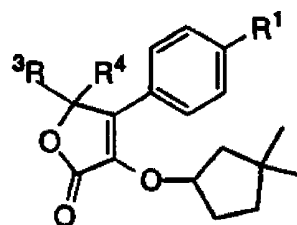
In  $R^1 = \text{SO}_2\text{Me}$ Metode C-1

25 Et egnet substituert enon reduseres med hydrogen i et løsningsmiddel slik som etylacetat med en katalysator slik som palladium-på-aktivert karbon, for å gi en alkohol. Denne alkohol omdannes til en forlatende gruppe ved behandling med reagenser slik som metansulfonylchlorid og trietylamin i et løsningsmiddel slik som metylenklorid, etterfulgt av behandling i

30 et løsningsmiddel slik som aceton med et reagens slik som litiumjodid, for å gi en forbindelse som deretter omsettes som i metode M for å gi lakton Ij.



10



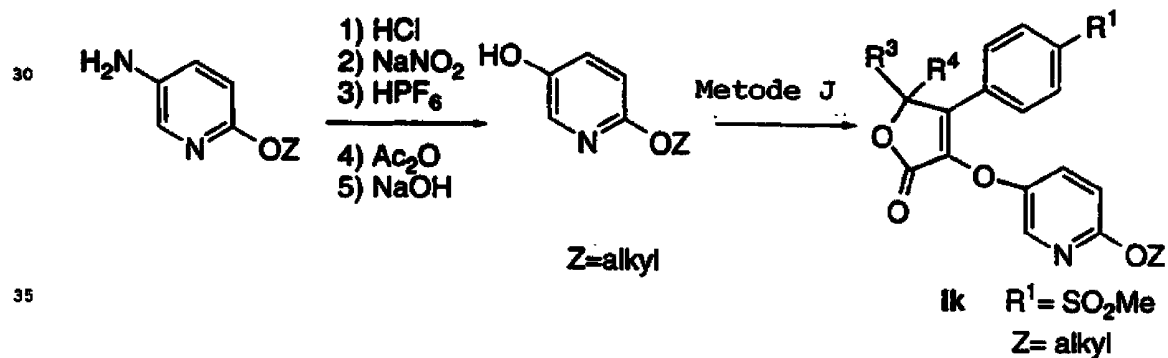
Ij R<sup>1</sup>=SO<sub>2</sub>Me

20

#### Metode D-1

5-amino-2-alkoksyppyridin omdannes til det tilsvarende diazoniums salt og oppvarmes med eddiksyreanhydrid til 100-110 °C. Det tilsvarende 5-acetoksy-2-alkoksyppyridin hydrolyseres deretter med natriumhydroksid for å gi 5-hydroksey-2-alkoksyppyridin som omsettes i henhold til metode J.

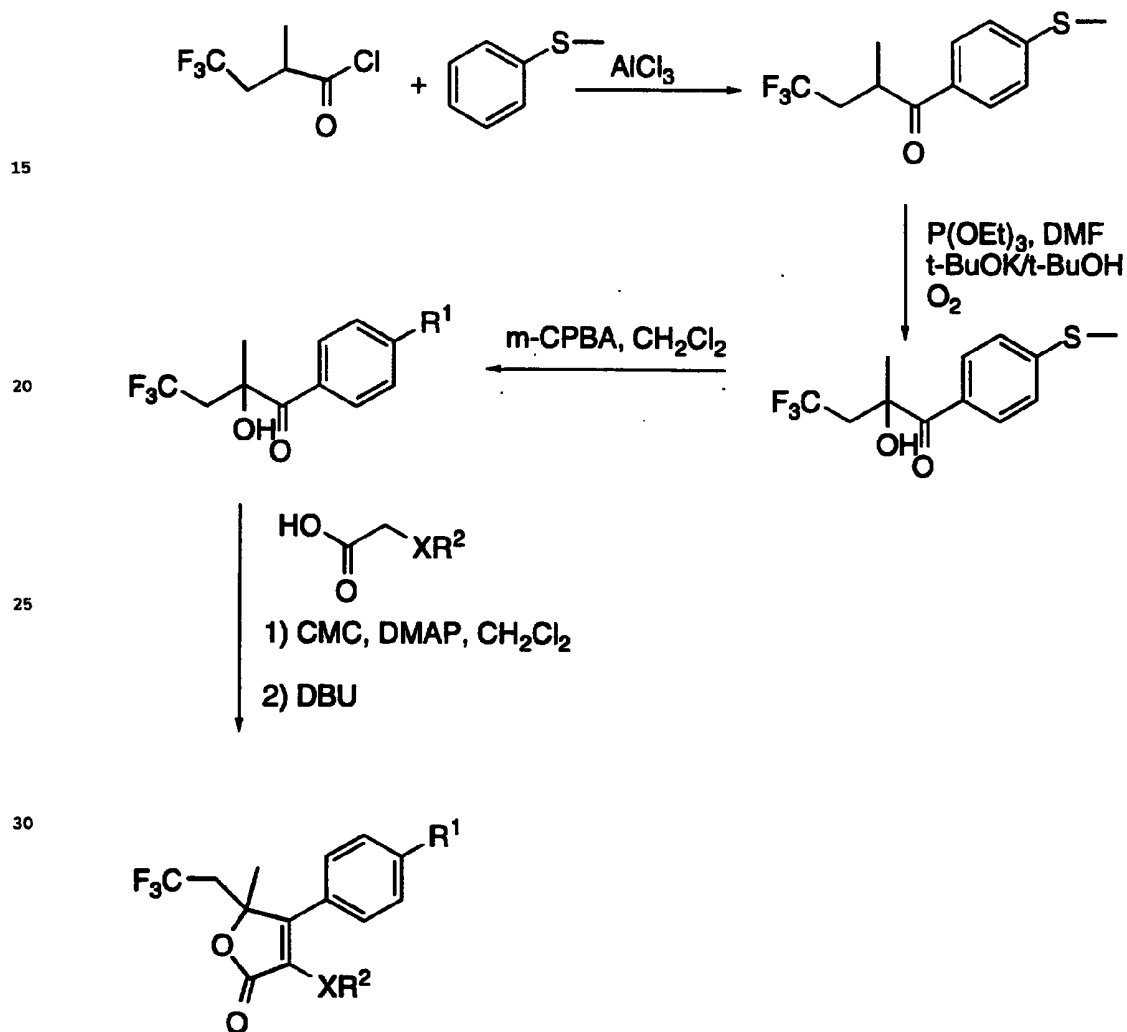
25



Metode E-1

2(RS)-2-metyl-4,4,4-trifluorbutyrylchlorid (GB 2238790-A) omsettes med tioanisol i nærvær av en Lewis-syre slik som  $\text{AlCl}_3$ . Ketonet hydroksyleres deretter med luft i nærvær av kalium-t-butoksid og trietylfosfitt, og sulfidet oksideres deretter med m-CPBA til sulfonet. Hydroksyketonet forrestes deretter med en egnet substituert syre i nærvær av CMC og DMAP i et løsningsmiddel slik som  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , for å gi en intermediær ester som sykliseres med en base slik som DBU for å gi

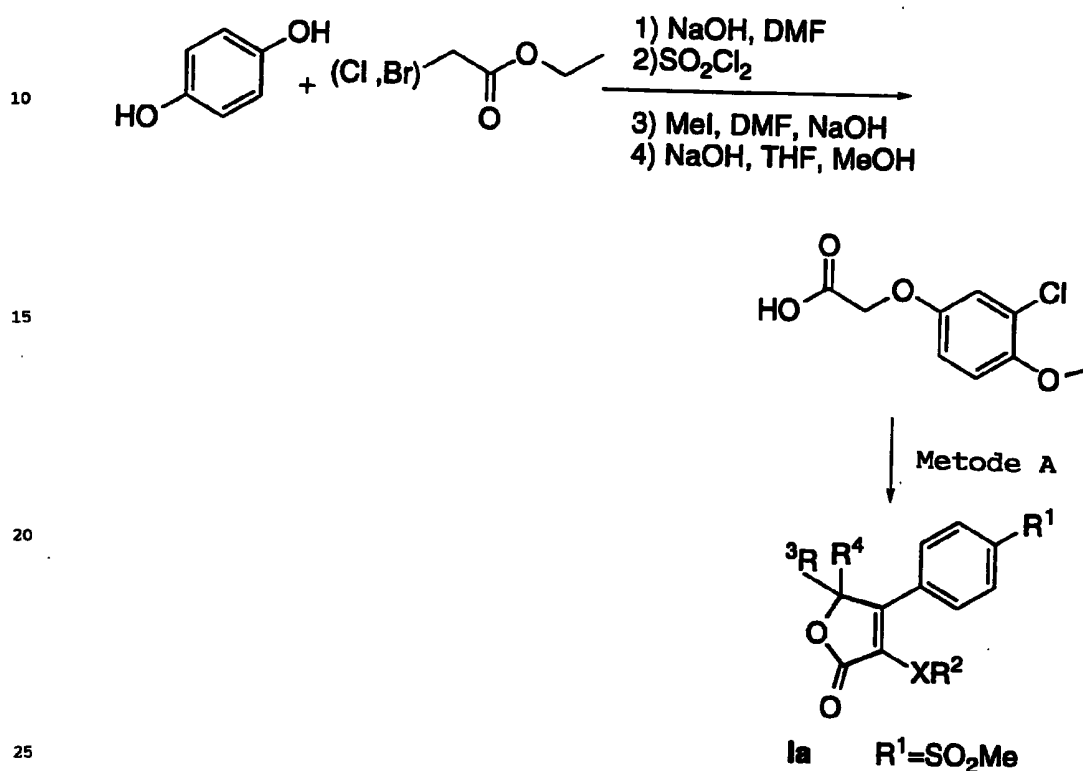
10 lakton Io.



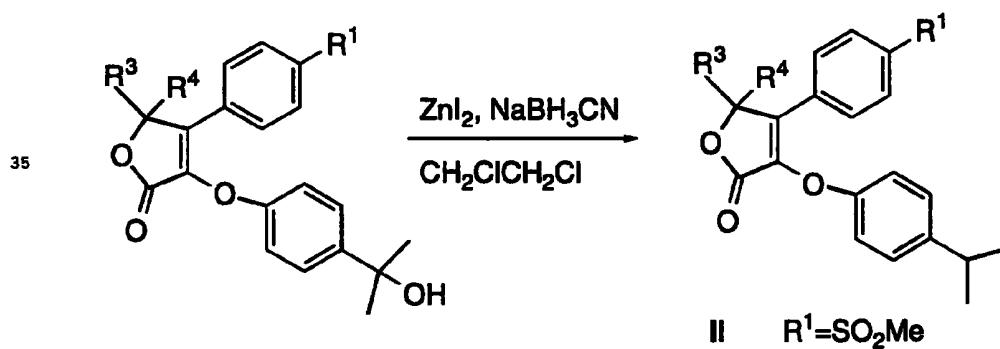
Io  $\text{R}^1 = \text{SO}_2\text{Me}$

Metode F-1

Hydrokinon omsettes med et halosubstituert acetat, kloreres med sulfurylchlorid, metyleres med jodmetan i nærvær av en base og hydrolyseres deretter med natriumhydroksid for å gi den substituerte fenoksyeddiksyre som omsettes i henhold til metode A for å gi lakton Ia.

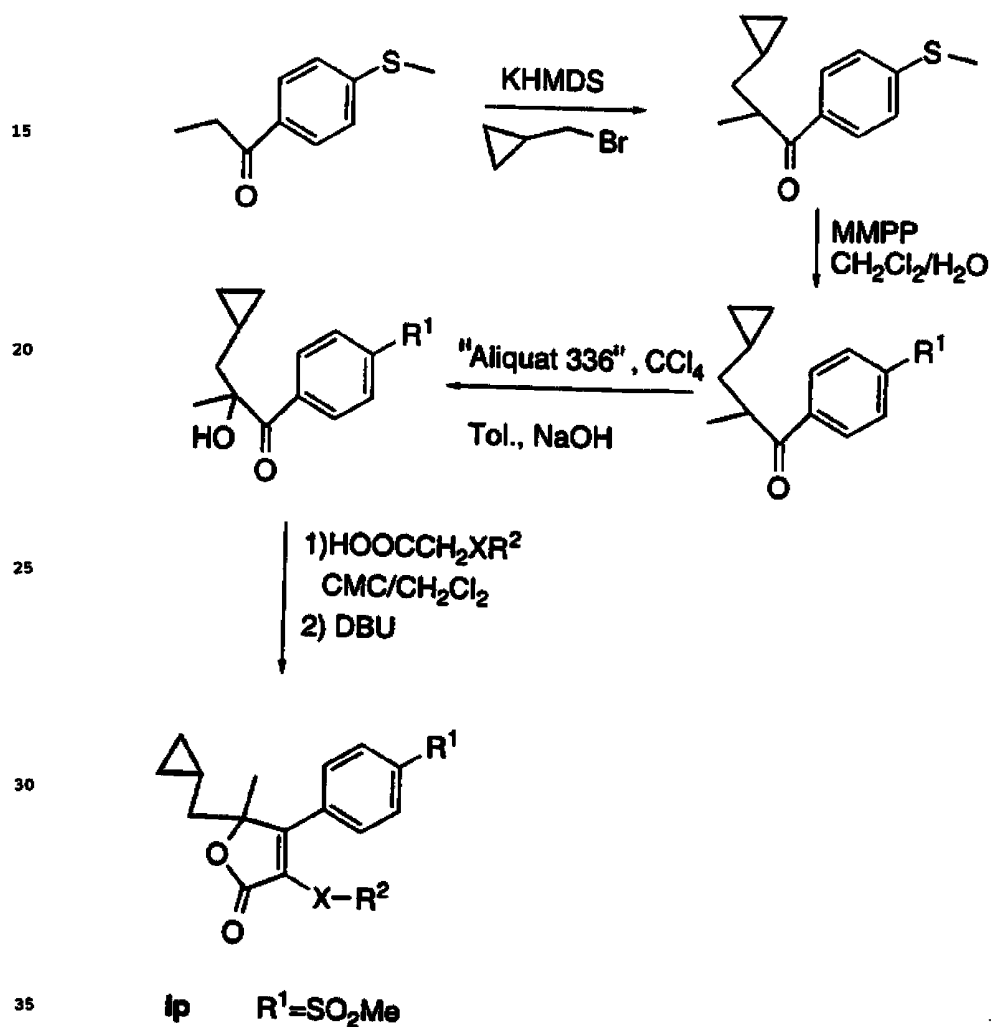
Metode G-1

Et egnet substituert 3-(4-(1-hydroksey-1-metyl)etyl-fenoksy)-5H-furan-2-on reduseres med  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  i nærvær av  $\text{ZnI}_2$  for å gi lakton II.



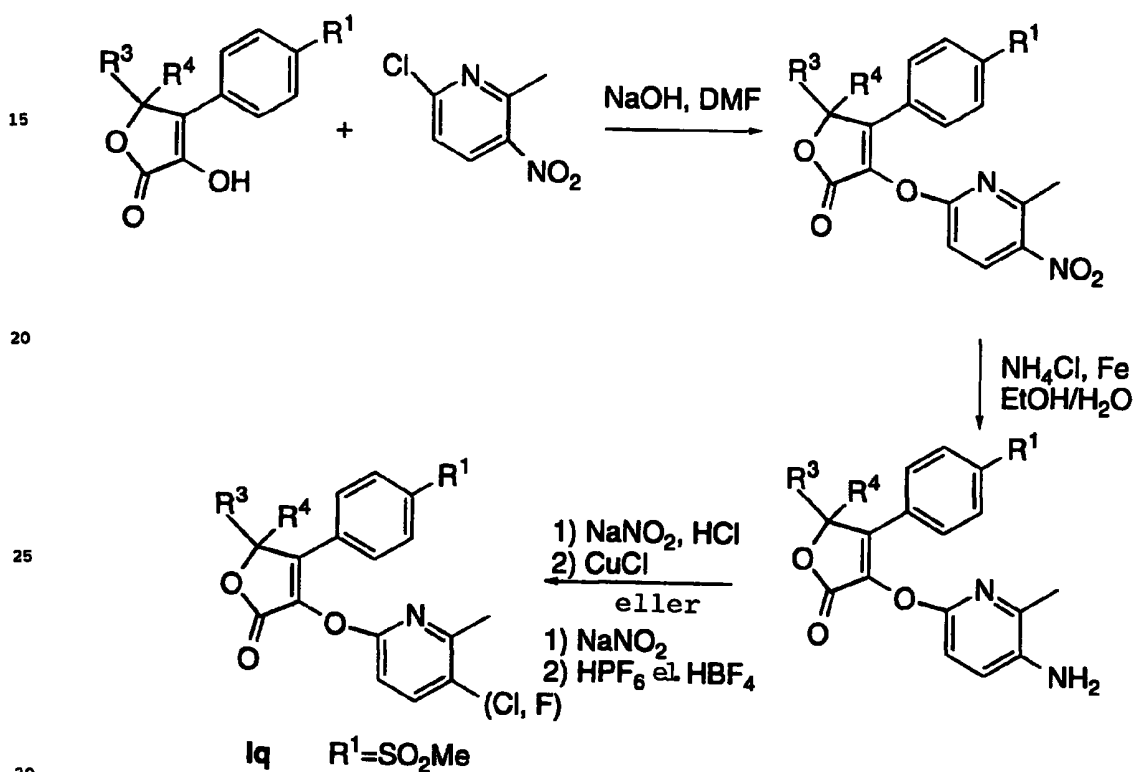
Metode H-1

Et egnet substituert alkyl-(4-tiometyl)fenylketon  
 alkyleres med brommetylsyklopropan under anvendelse av en base  
 slik som KHMDS. Metylsulfidet oksideres med MMPP til det til-  
 svarende sulfon og hydroksyleres med NaOH og CCl<sub>4</sub> i toluen i  
 5 nærvær av en faseoverføringskatalysator slik som "Aliquat  
 336". Hydroksyketonet forestres deretter med en egnet substi-  
 tuert syre i nærvær av CMC og DMAP i et løsningsmiddel slik  
 som CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, for å gi en intermediær ester som sykliseres med en  
 10 base slik som DBU for å gi lakton Ip.



Metode I-1

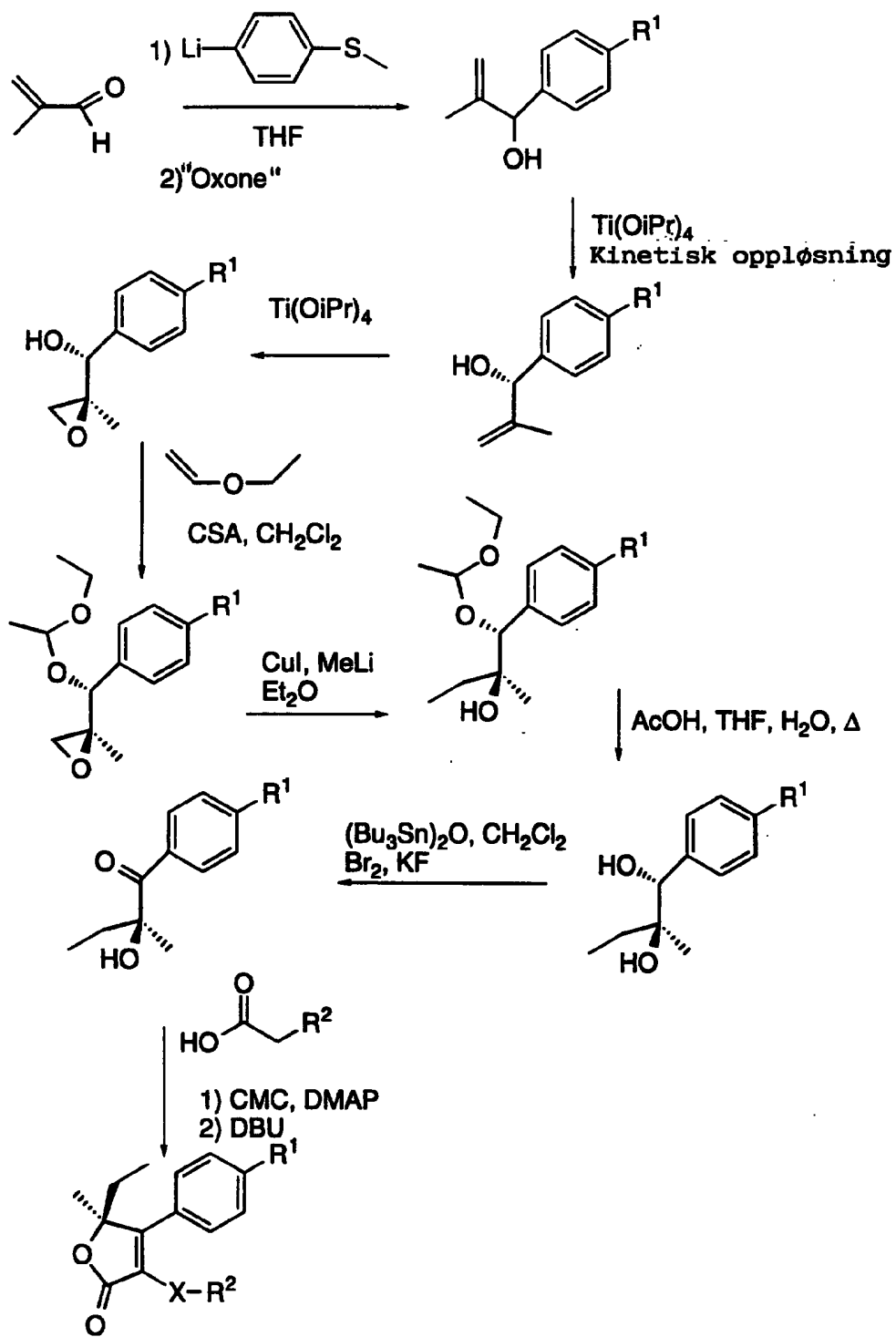
Et egnet substituert hydroksylakton omsettes med et egnet substituert nitropyridin i nærvær av en base slik som NaOH i DMF ved 100-110 °C. Nitrogruppen av koblingsproduktet reduseres deretter med Fe (pulver) og NH<sub>4</sub>Cl i løsningsmidler slik som etanol og vann. Aminogruppen diazoteres, og det resulterende diazoniums salt dekomponeres i nærvær av egnet kobbersalt slik som CuCl eller CuBr, for å gi lakton Iq. Alternativt behandles diazoniums saltet med HBF<sub>4</sub> eller HPF<sub>6</sub> som etter oppvarming gir det fluorsubstituerte laktonpyridin Iq.

Metode J-1

35 Litiumreagenset fremstilt fra 4-bromtioanisol og n-BuLi ved -72 °C, omsettes med metakrolein, og det resulterende produkt oksideres med et oksidasjonsreagens slik som "Oxone" til metylsulfonet. En kinetisk oppløsning ved Sharpless epoksidasjonsreaksjon under anvendelse av (+)-diisopropyltartrat



og t-butylhydroperoksid gir den (S)-allyliske alkohol som epoksideres med (-)-diisopropyltartrat og t-butylhydroperoksid. Alkoholen av epoksyalkoholen beskyttes som en etoksyetyler, og epoksidet omsettes med dimetylkuprat (fra metyllitium og kobber(I)jodid). Etoksyetyleren spaltes deretter, og den resulterende diol behandles med  $(\text{Bu}_3\text{Sn})_2\text{O}$  og oksideres med  $\text{Br}_2$  under dannelse av (S)-alkoholen. Hydroksyketonet forestres deretter med en egnet substituert syre i nærvær av CMC og DMAP i et løsningsmiddel slik som  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , for å gi en intermediær ester som sykliseres med en base slik som DBU for å gi lakton Ir.

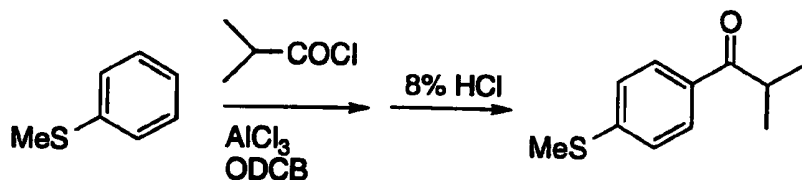


Ir  $\text{R}^1 = \text{SO}_2\text{Me}$

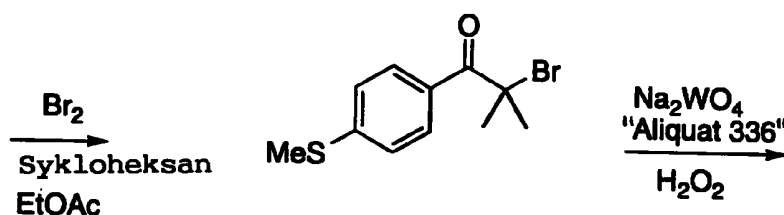
Metode K-1

4-bromtioanisol omsettes med isobutyrylchlorid i nær-  
 vær av aluminiumklorid i o-diklorbenzen (ODCB). Det resulter-  
 ende keton bromeres og oksideres med  $\text{Na}_2\text{WO}_4$  og  $\text{H}_2\text{O}_2$  i nærvær av  
 5 "Aliquat 336" til bromketonmetylsulfonet. Bromketonet omsettes  
 deretter med en egnet alkoksy- eller aryloksyeddisyre i nær-  
 vær av DIEA, og estermellomproduktet sykliseres og dehydratis-  
 eres med DBU i nærvær av isopropyltrifluoracetat for å gi lak-  
 ton Ia.

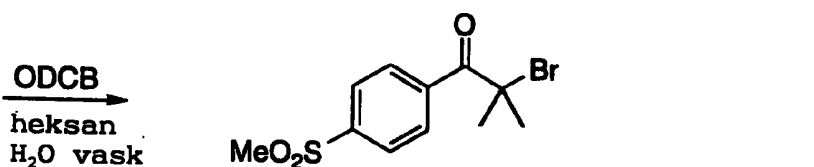
10



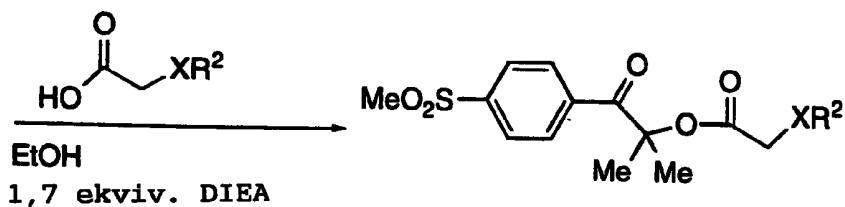
20



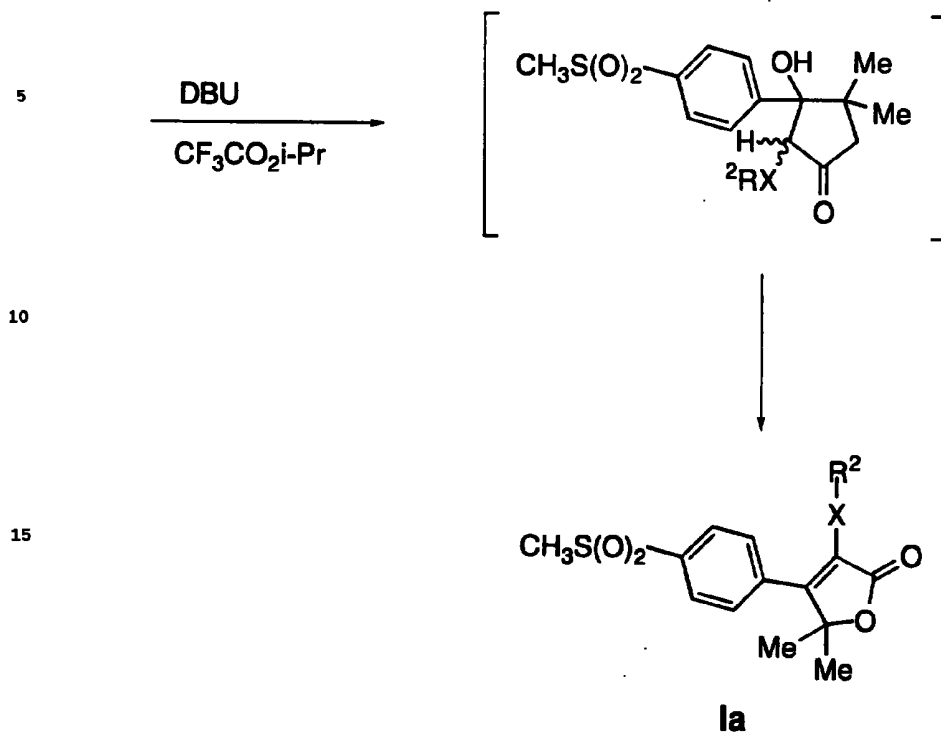
25



30

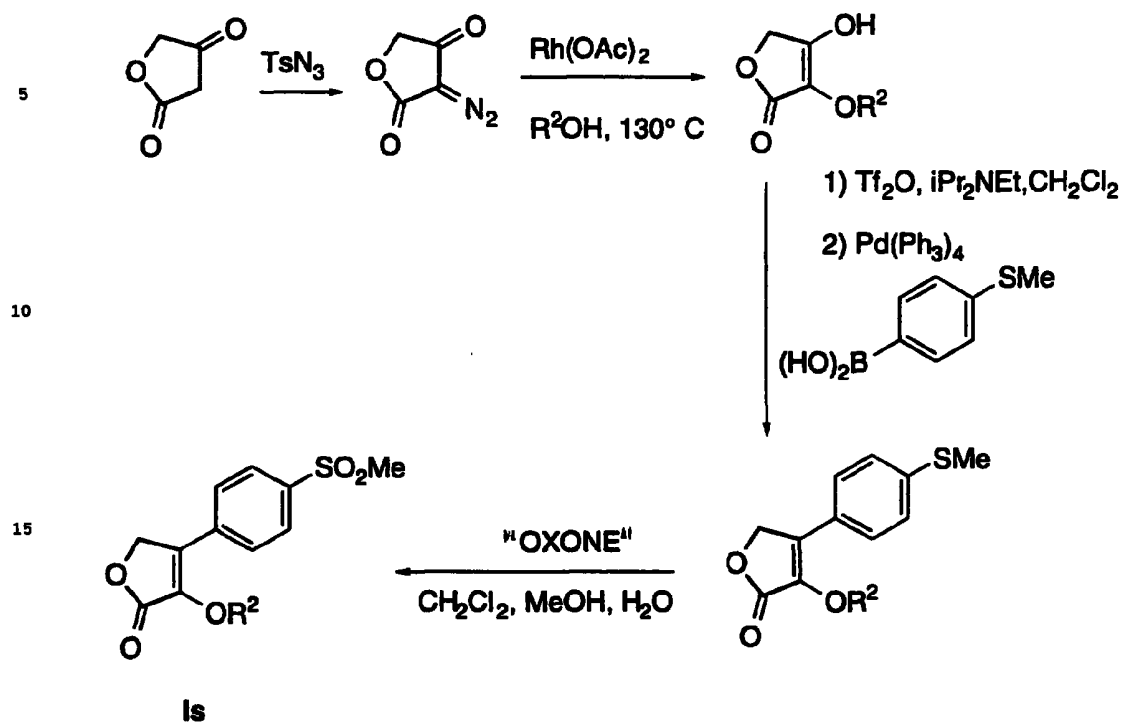


35



### Metode L-1

Tetronsyre omdannes til  $\alpha$ -diazoketonderivatet med  
 25 tosylazid (se Stachel et al., Liebigs Ann. Chem. 1994, P.129  
 istedenfor en lignende fremstilling). Diazoforbindelsen omset-  
 tes med en egnet substituert alkohol i nærvær av rhodiumacetat  
 (se Stachel et al., Liebigs Ann. Chem. 1994 P. 129) under dan-  
 nelse av en eter. Denne forbindelse behandles med triflic-  
 30 anhydrid etterfulgt av en Suzuki-type koblingsreaksjon med 4-  
 metyltiofenylborsyre (Wong et al., Tetrahedron Lett. 1993, s.  
 8237). Sulfidet oksideres deretter med "Oxone" under dannelse  
 av Is.

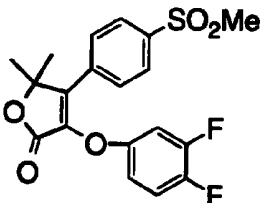
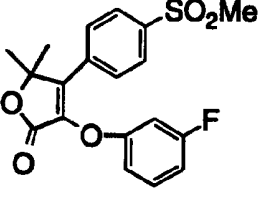
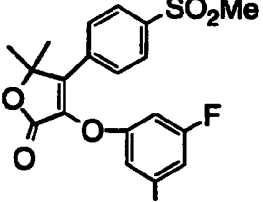
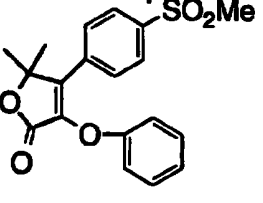
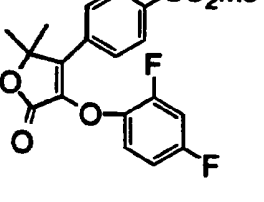


Representative forbindelser

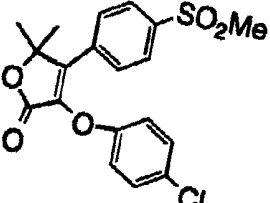
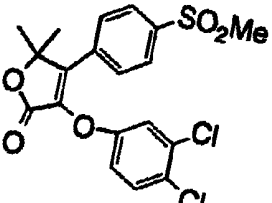
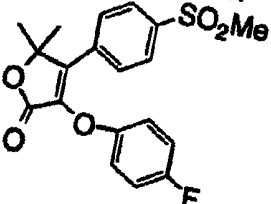
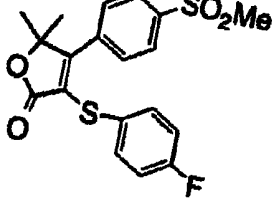
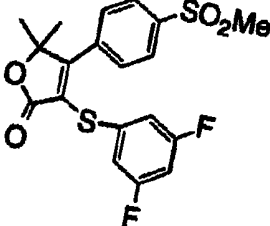
Tabell I illustrerer nye forbindelser ifølge oppfinnelsen.

5

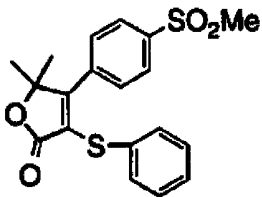
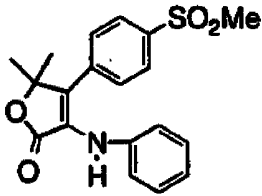
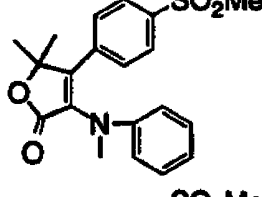
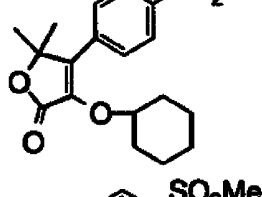
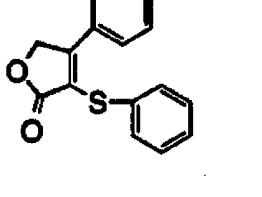
Tabell I

	Eksempel	Metode
	1	A
	2	A
	3	A
	4	F
	5	B

Tabell I (forts.)

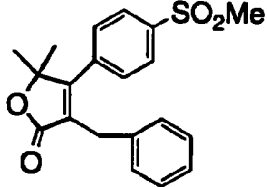
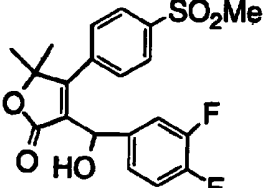
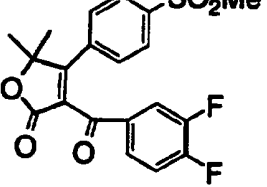
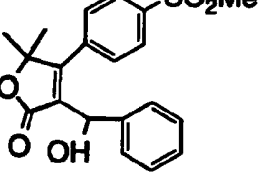
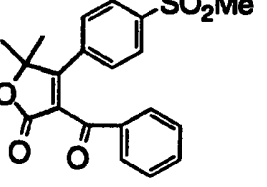
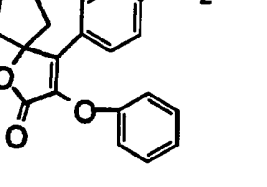
	Eksempel	Metode
	6	A
	7	A
	8	A
	9	A
	10	C

Tabell I (forts.)

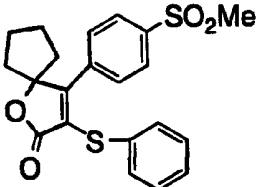
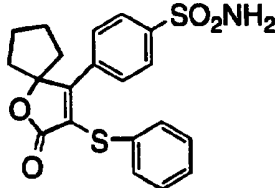
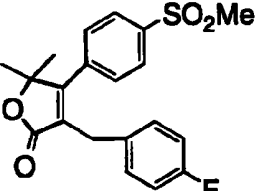
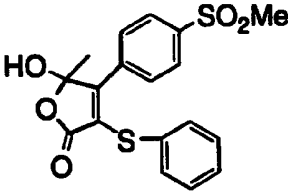
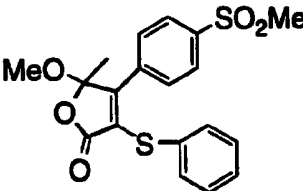
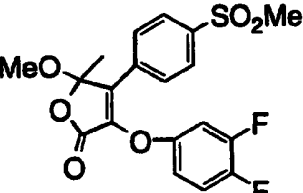
	Eksempel	Metode
	11	A
	12	D
	13	D
	14	E
	15	E



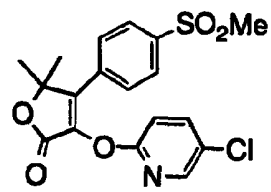
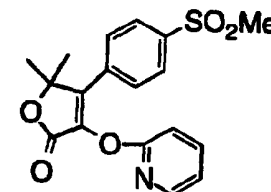
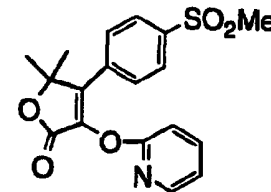
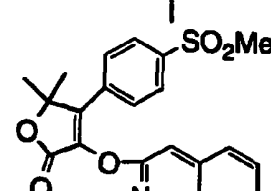
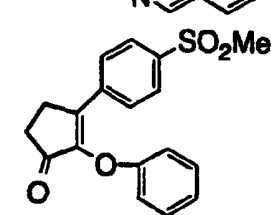
Tabell I (forts.)

	Eksempel	Metode
	16	F
	17	G
	18	G
	19a	G
	19b	G
	20	A

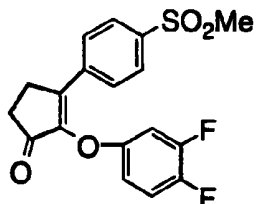
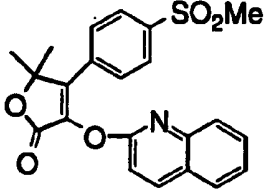
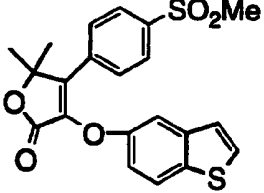
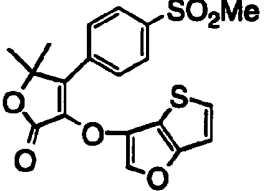
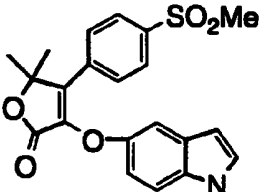
Tabell I (forts.)

	Eksempel	Metode
	21	A
	22	H
	23	F
	24a	I
	24b	I
	24c	I

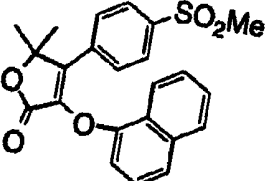
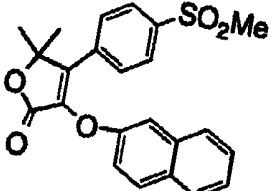
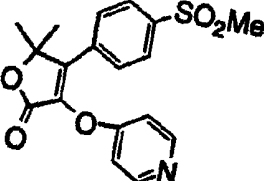
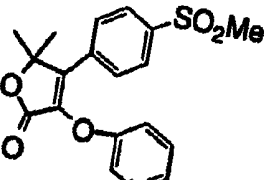
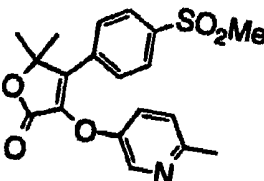
Tabell I (forts.)

	Eksempel	Metode
	25	J
	26	J
	27	J
	28	J
	29	K

Tabell I (forts.)

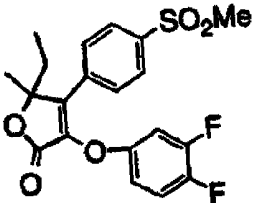
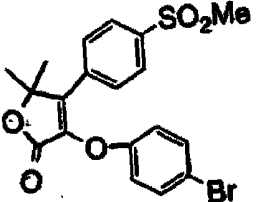
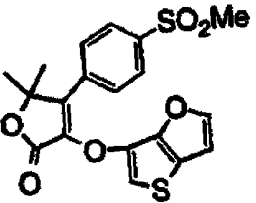
	Eksempel	Metode
	30	Q
	31	J
	32	J
	33	
	34	

Tabell I (forts.)

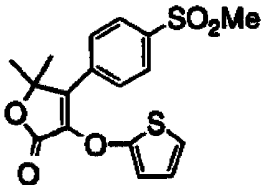
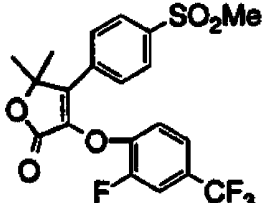

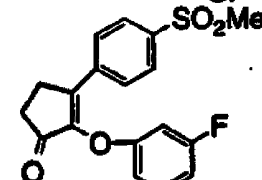

	Eksempel	Metode
	35	
	36	
	37	J
	38	J
	39	J

Tabell I (forts.)

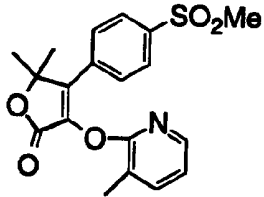
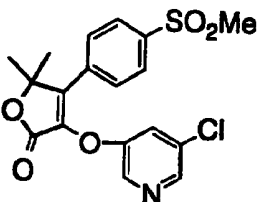
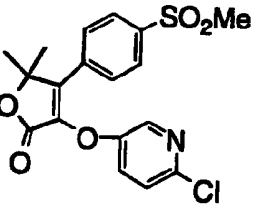
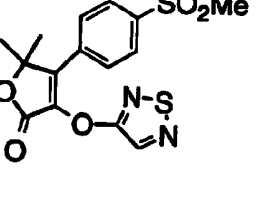
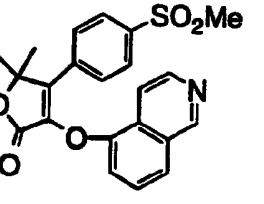
5

	Eksempel	Metode
	40	
	41	
	42	

Tabell I (forts.)

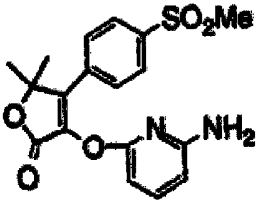
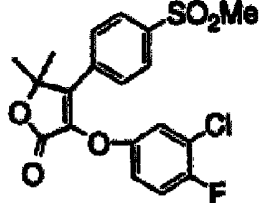
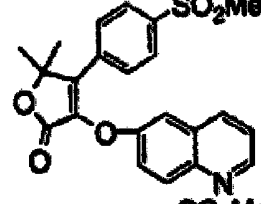
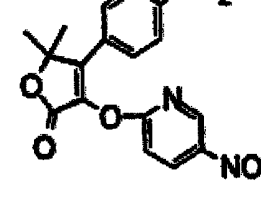
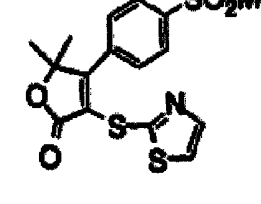
	Eksempel	Metode
	43	
	44	J
	45	J
	46	K
	47	J

Tabell I (forts.)

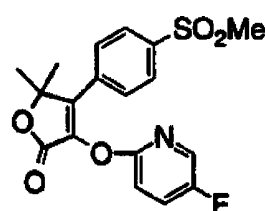
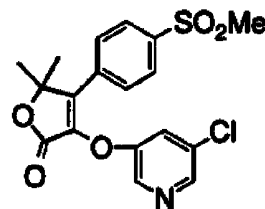
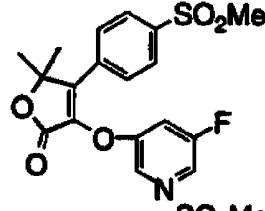
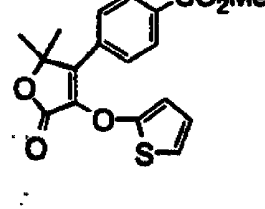
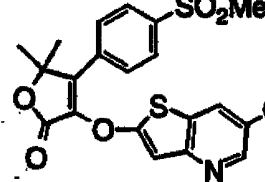
	Eksempel	Metode
	48	S
	49	J
	50	J
	51	J
	52	J



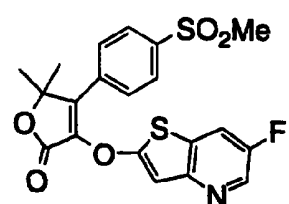
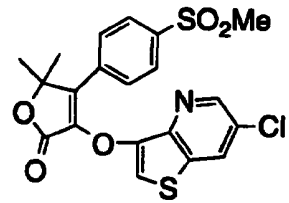
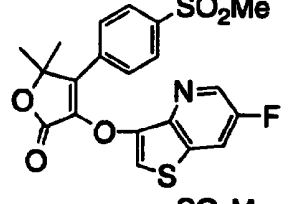
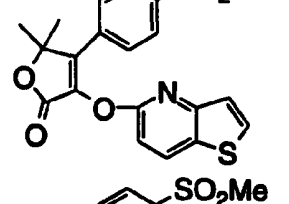
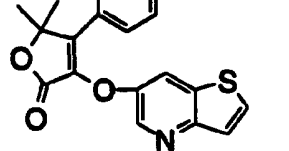
Tabell I (forts.)

	Eksempel	Metode
	53	J
	54	J
	55	J
	56	J
	57	J

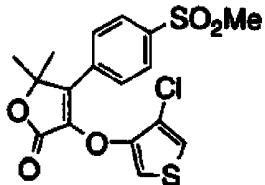
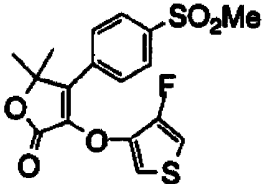
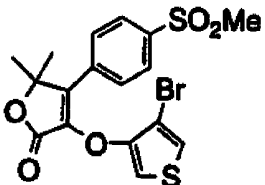
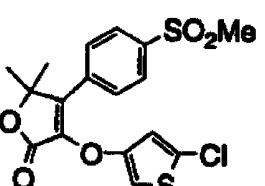
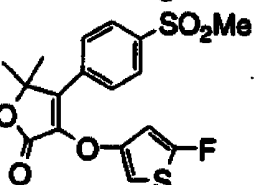
Tabell I (forts.)

	Eksempel	Metode
	58	J
	59	
	60	
	61	
	62	

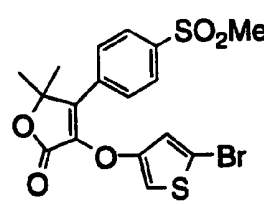
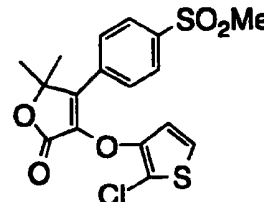
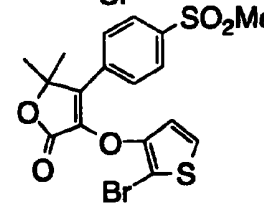
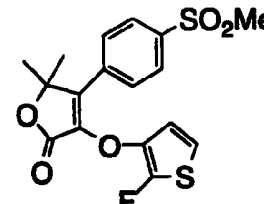
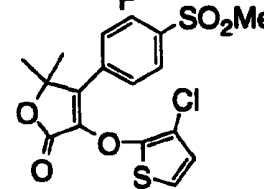
Tabell I (forts.)

	Eksempel	Metode
	63	
	64	
	65	
	66	
	67	

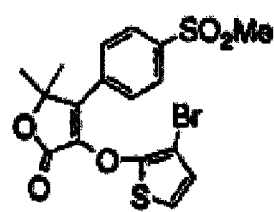
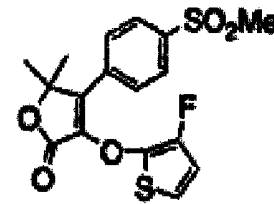
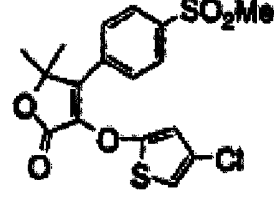
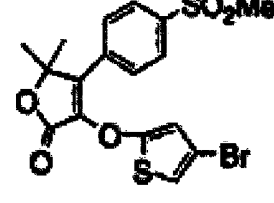
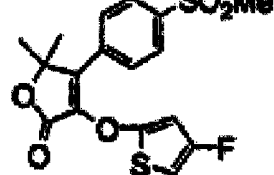
Tabell I (forts.)

	Eksempel	Metode
	68	
	69	
	70	
	71	
	72	

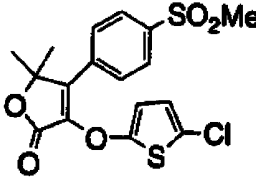
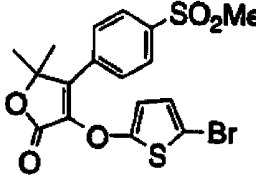
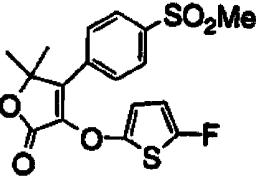
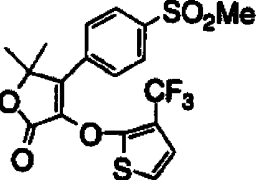
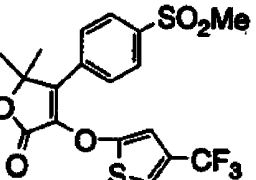
Tabell I (forts.)

	Eksempel	Metode
	73	
	74	
	75	
	76	
	77	

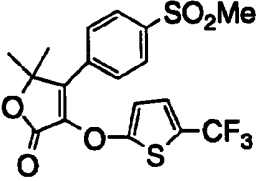
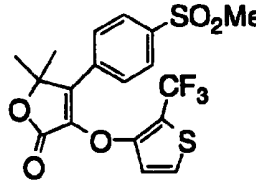
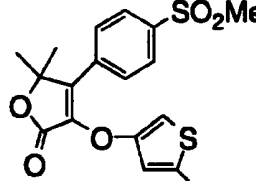
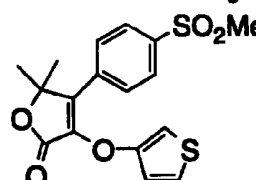
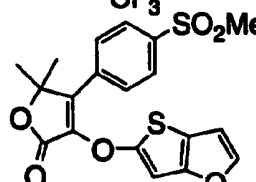
Tabell I. (forts.)

	Eksempel	Metode
	78	
	79	
	80	
	81	
	82	

Tabell I (forts.)

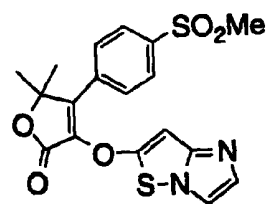
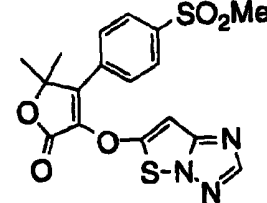
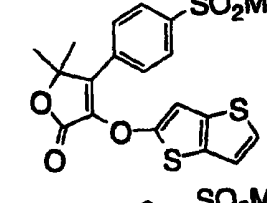
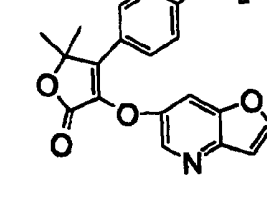
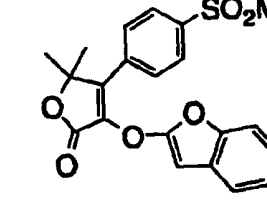
	Eksempel	Metode
	83	
	84	
	85	
	86	
	87	

Tabell I (forts.)

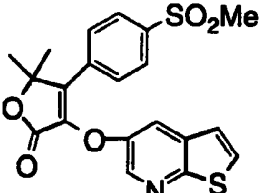
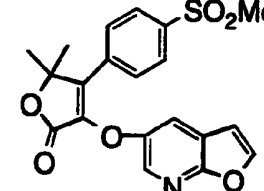
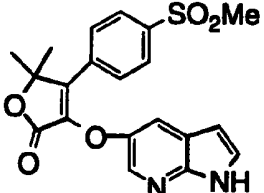
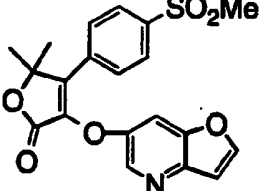
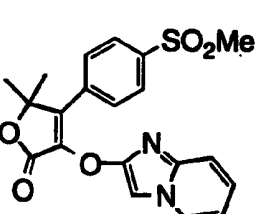
	Eksempel	Metode
	88	
	89	
	90	
	91	
	92	



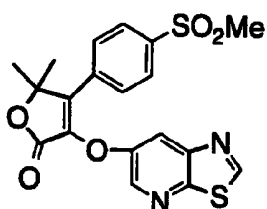
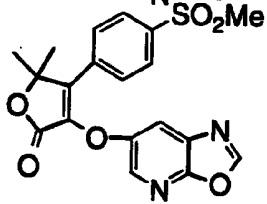
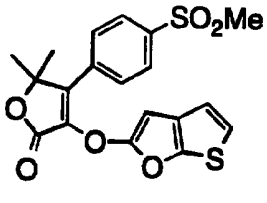
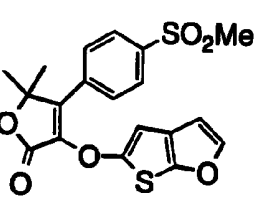
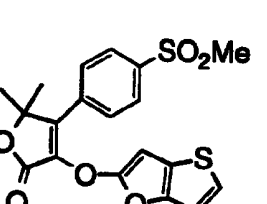
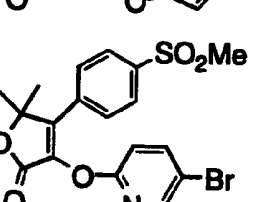
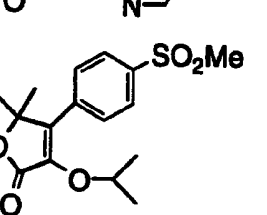
Tabell I (forts.)

	Eksempel	Metode
	93	
	94	
	95	
	96	
	97	

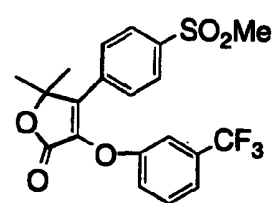
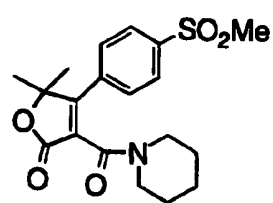
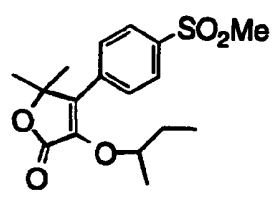
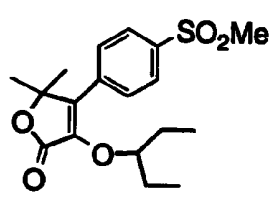
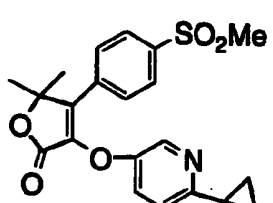
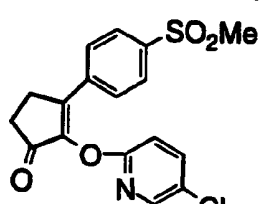
Tabell I (forts.)

	Eksempel	Metode
	98	
	99	
	100	
	101	
	102	

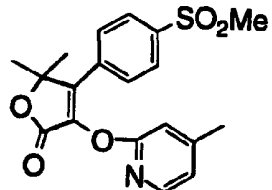
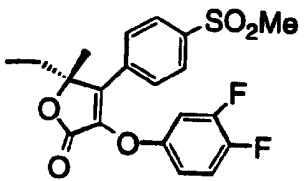
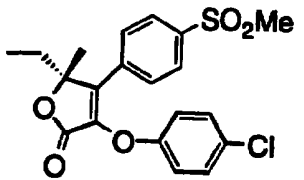
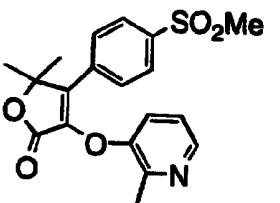
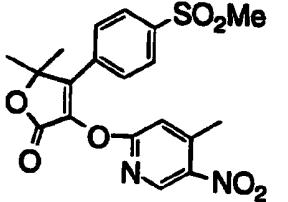
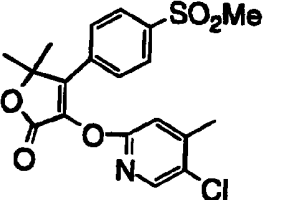
Tabell I (forts.)

	Eksempel	Metode
	103	
	104	
	105	
	106	
	107	
	108	L
	109	M el. K-1

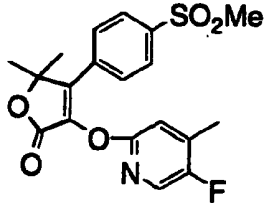
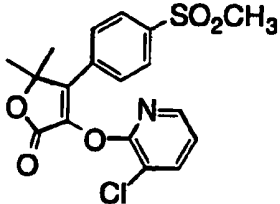
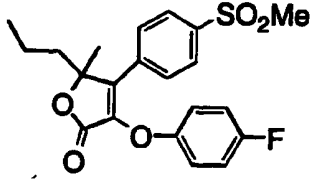
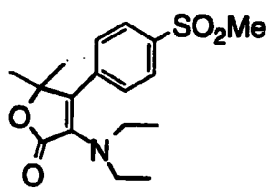
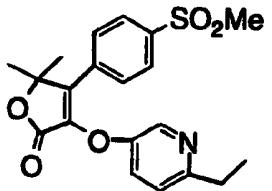
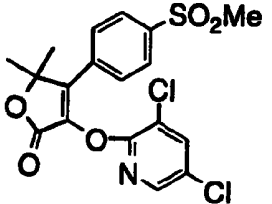
Tabell I (forts.)

	Eksempel	Metode
	110	J
	111	N
	112	M
	113	O
	114	
	115	K

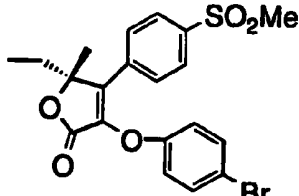
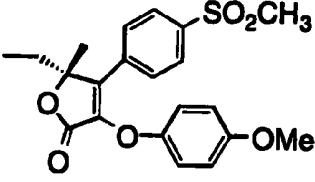
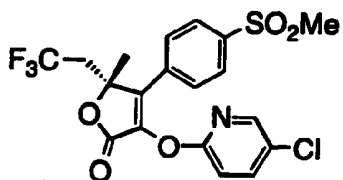
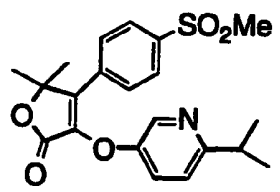
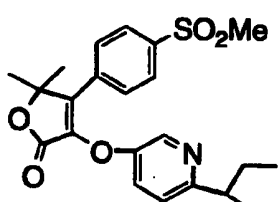
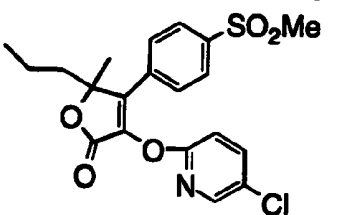
Tabell I (forts.)

	Eksempel	Metode
	116	J
	117	R
	118	R
	119	J
	120	T
	121	U

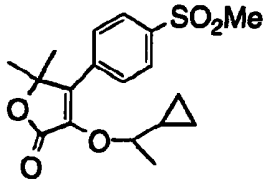
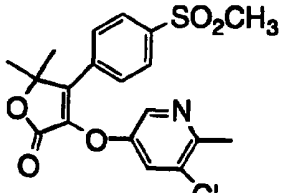
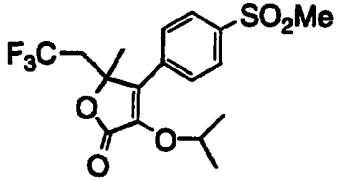
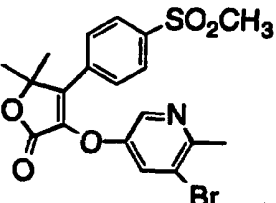
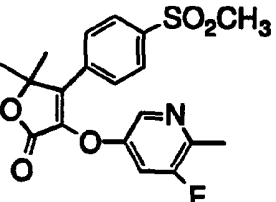
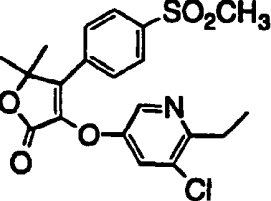
Tabell I (forts.)

	Eksempel	Metode
	122	U
	123	T+U
	124	J
	125	W
	126	
	127	J

Tabell I (forts.)

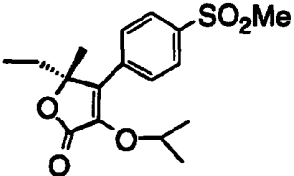
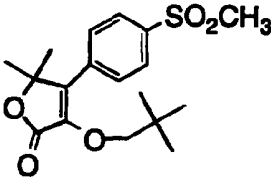
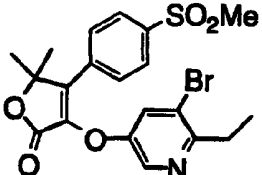
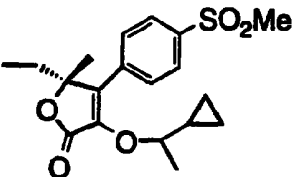
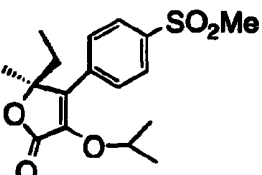
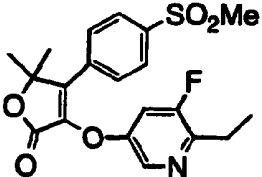
	Eksempel	Metode
	128	R
	129	J
	130	X+R
	131	
	132	
	133	J

Tabell I (forts.)

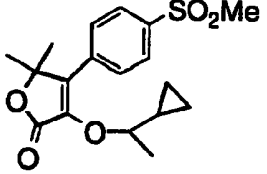
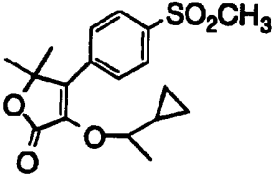
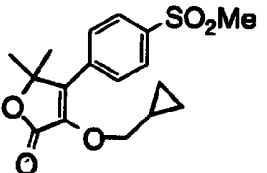
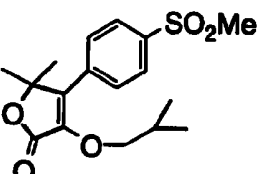
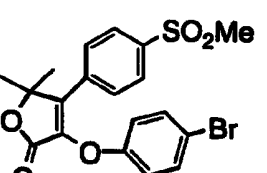
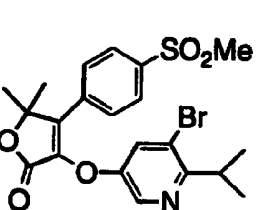
	Eksempel	Metode
	134	Y
	135	
	136	M
	137	
	138	
	139	



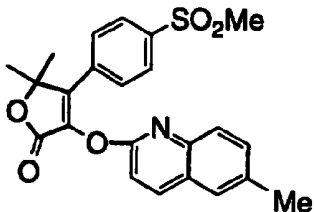
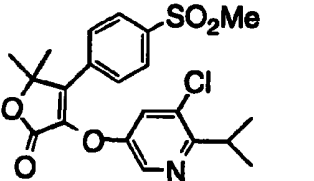

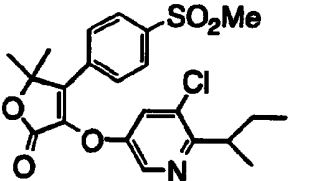

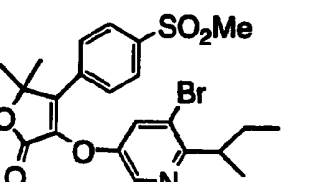
Tabell I (forts.)

	Eksempel	Metode
	140	M
	141	Z
	142	
	143	Y
	144	J-1
	145	

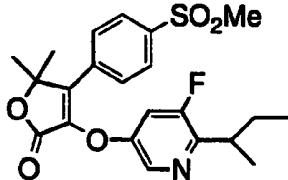
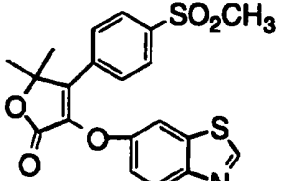


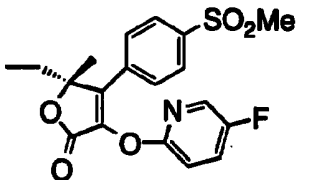
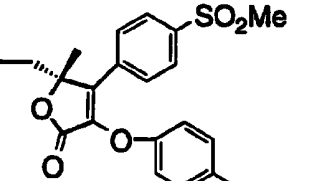
Tabell I (forts.)

	Eksempel	Metode
	146	Y
	147	Y
	148	Z
	149	Z
	150	A
	151	

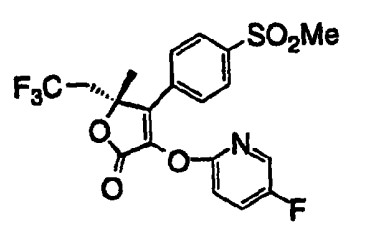
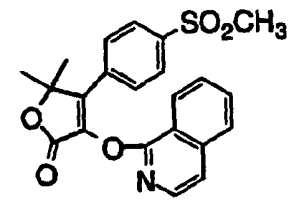
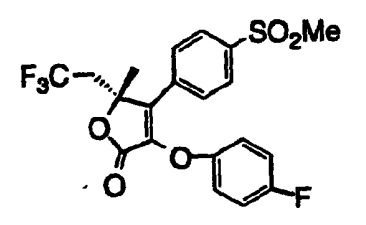
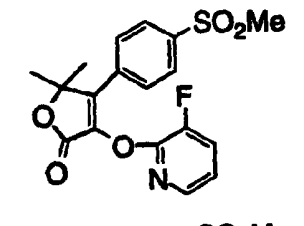
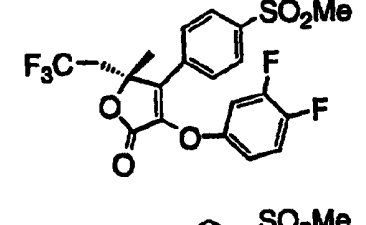
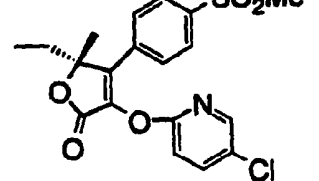
Tabell I (forts.)

	Eksempel	Metode
	152	
	153	
	154	
	155	
	156	
	157	

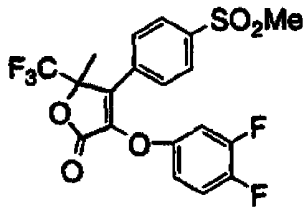
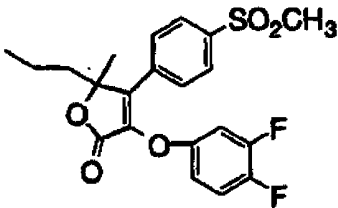
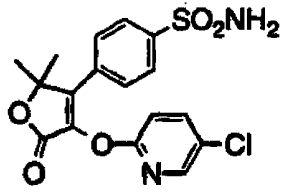
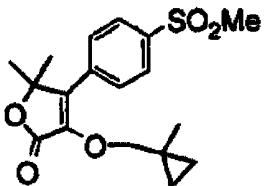
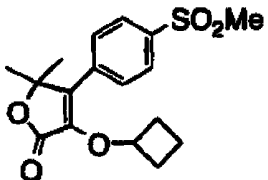
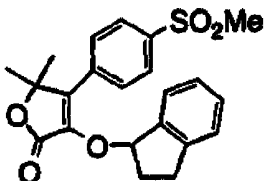
Tabell I (forts.)

	Eksempel	Metode
	158	
	159	J
	160	J
	161	J
	162	J
	163	A

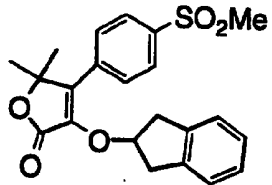
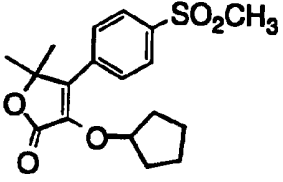
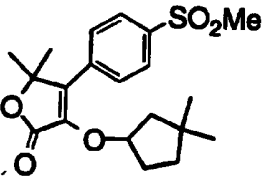
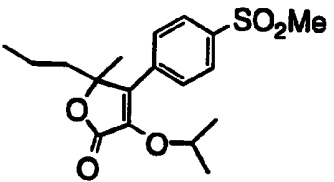
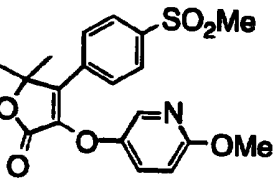
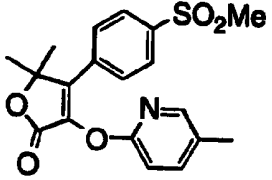
Tabell I (forts.)

	Eksempel	Metode
	164	J
	165	J
	166	A
	167	B
	168	X+J
	169	A

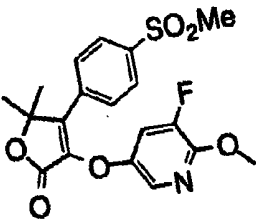
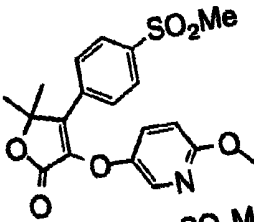
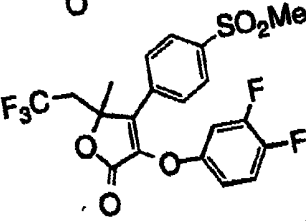
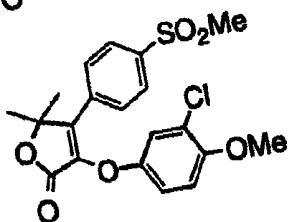
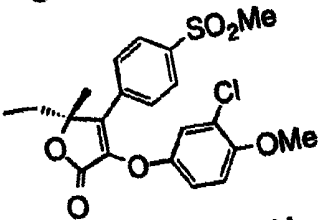
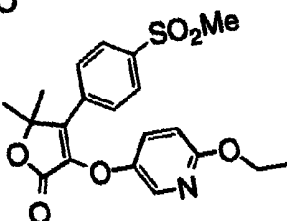
Tabell I (forts.)

	Eksempel	Metode
	170	B-1
	171	A
	172	
	173	
	174	E
	175	E

Tabell I (forts.)

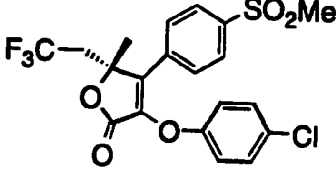
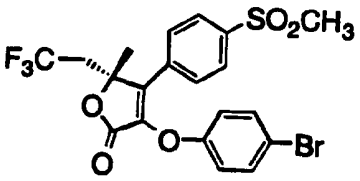
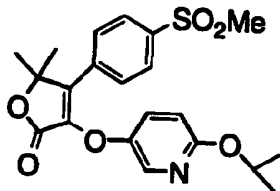
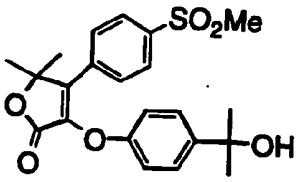
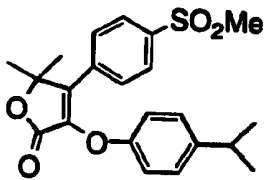
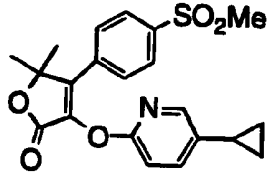
	Eksempel	Metode
	176	E
	177	M
	178	C-1
	179	A
	180	D-1
	181	J

Tabell I (forts.)

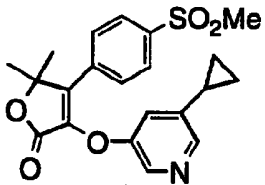
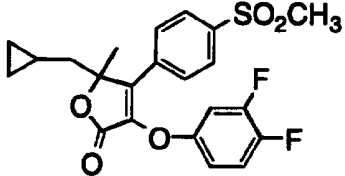
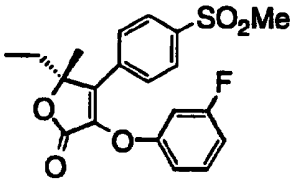
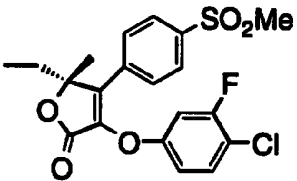
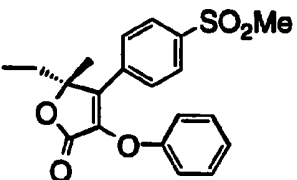
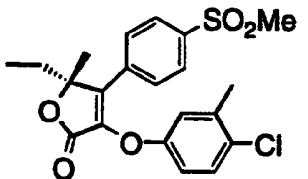
	Eksempel	Metode
	182	
	183	
	184	E-1
	185	F-1+A
	186	F-1+A
	187	



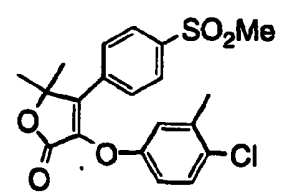
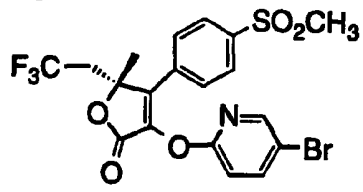
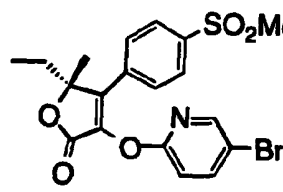
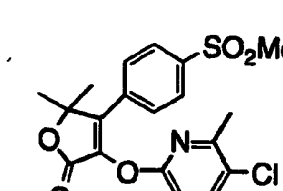
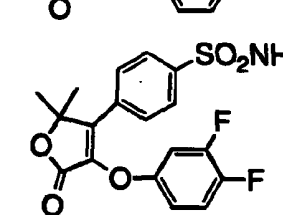
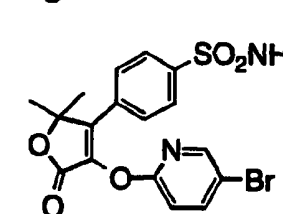
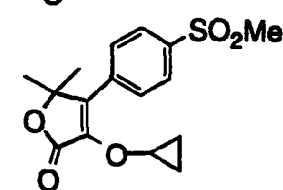
Tabell I (forts.)

	Eksempel	Metode
	188	R
	189	R
	190	
	191	
	192	
	193	

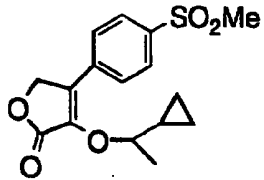
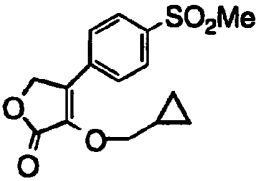
Tabell I (forts.)

	Eksempel	Metode
	194	
	195	H-1
	196	J
	197	J
	198	J
	199	J

Tabell I (forts.)

	Eksempel	Metode
	200	L
	201	J
	202	L
	203	I-1
	204	
	205	
	206	

Tabell I (forts.)

		Eksempel	Metode
5		207	L-1
10		208	L-1

15 Utprøvnings for bestemmelse av biologisk aktivitet

Forbindelsen av formel I kan testes under anvendelse av følgende utprøvnings for å bestemme deres syklooksigenase-2-inhiberende aktivitet.

20 Inhibering av syklooksigenaseaktivitet

Forbindelsene ble testet som inhibitorer av syklooksigenaseaktivitet i helcellesyklooksigenaseutprøvnings. Begge disse utprøvnings måler prostaglandin E<sub>2</sub>-syntesen i respons på arakidonsyre under anvendelse av en radioimmunbestemmelse. Celler  
 25 anvendt for disse utprøvnings, var humane osteosarkom 143-celler (som spesifikt uttrykker COX-2) og humane U-937-celler (som spesifikt uttrykker COX-1). I disse utprøvnings er 100% aktivitet definert som forskjellen mellom prostaglandin E<sub>2</sub>-syntese i fravær og nærvær av arakidonat.

30

Helcelleutprøvnings

For syklooksigenaseutprøvnings ble osteosarkomceller dyrket i 1 ml media i 24-brønns multiskåler ("Nunclon") inntil sammenflytning (1-2 x 10<sup>5</sup> celler/brønn). U-937-cellene ble dyrket  
 35 i rotasjonskolber og resuspendert til en sluttelig densitet på 1,5 x 10<sup>6</sup> celler/ml i 24-brønns multiskåler ("Nunclon"). Etter vasking og resuspending av osteosarkom og U-937-celler i 1 ml HBSS ble 1 ml av en DMSO-løsning av testforbindelsen eller DMSO-

bærer tilsatt, og prøvene ble forsiktig blandet. Alle utprøvningsprøver ble utført in triplo. Brønnene ble deretter inkubert i 5 eller 15 minutter ved 37 °C før tilsetning av arakidonsyre. Arakidonsyre (peroksidfri, Cayman Chemical) ble fremstilt som en 10 mM lagerløsning i etanol og ble ytterligere fortynnet 10 ganger i HBSS. En aliquot på 10  $\mu$ l av denne fortynnede løsning ble tilsatt til cellene for å gi en sluttelig arakidonsyre konsentrasjon på 10  $\mu$ M. Kontrollprøver ble inkubert med etanolbærer istedenfor arakidonsyre. Prøvene ble igjen forsiktig blandet og inkubert i ytterligere 10 minutter ved 37 °C. For osteosarkomceller ble reaksjonene deretter stanset ved tilsetning av 100  $\mu$ l 1 N HCl, med blanding og hurtig fjerning av løsningen fra cellemonolagene. For U-937-celler ble reaksjonene stanset ved tilsetning av 100  $\mu$ l 1 N HCl under blanding. Prøvene ble deretter nøytralisert ved tilsetning av 100  $\mu$ l 1 N NaOH, og PGE<sub>2</sub>-nivåene ble målt ved radioimmunbestemmelse.

#### Helcelleutprøvningsprotokoll for COX-2 og COX-1 under anvendelse av CHO-transfiserede cellelinjer

Kinesisk hamsterovarierende (CHO) cellelinjer som var blitt stabilt transfisert med en eukaryot ekspresjonsvektor pCDNAIII inneholdende enten det humane COX-1 eller COX-2 cDNA, ble anvendt for utprøvningsprøven. Disse cellelinjer er angitt som CHO [hCOX-1] og CHO [hCOX-2]. For syklooksygenaseutprøvningsprøven ble CHO- [hCOX-1] celler fra suspensjonskulturer og CHO- [hCOX-2] celler fremstilt ved trypsinering av adhererende kulturer høstet ved sentrifugering (300 x g, 10 min) og vasket én gang i HBSS inneholdende 15 mM HEPES, pH 7,4, og ble resuspendert i HBSS, 15 mM HEPES, pH 7,4, til en cellekonsentrasjon på 1,5 x 10<sup>6</sup> celler/ml. Legemidler som skulle testes, ble oppløst i DMSO til 66,7 ganger den høyeste testlegemiddelkonsentrasjon. Forbindelsene ble typisk testet ved 8 konsentrasjoner in duplo under anvendelse av serievise 3 gangers seriefortynninger i DMSO av den høyeste legemiddelkonsentrasjon. Celler (0,3 x 10<sup>6</sup> celler i 200  $\mu$ l) ble preinkubert med 3  $\mu$ l av testlegemidlet eller DMSO-bærer i 15 minutter ved 37 °C. Arbeidsløsninger av peroksidfritt AA (5,5  $\mu$ M og 110  $\mu$ M AA for CHO- [hCOX-1] og CHO- [hCOX-2] utprøvningsprøven) og ble fremstilt ved en tidobbelt

fortynning av en konsentrert AA-løsning i etanol i HBSS inneholdende 15 mM HEPES, pH 7,4. Cellene ble deretter utfordret i nærvær eller fravær av legemiddel med AA/HBSS-løsningen for å gi en sluttkonsentrasjon på 0,5 M AA i CHO- [hCOX-1]

- 5 utprøvnings og en sluttelig konsentrasjon på 10 M AA i CHO- [hCOX-2] utprøvnings. Reaksjonen ble avsluttet ved tilsetning av 10 l 1 N HCl etterfulgt av nøytralisering med 20 l 0,5 N NaOH. Prøvene ble sentrifugert ved 300 x g ved 4 °C i 10 minutter, og en aliquot av den klarede supernatant ble hensiktsmessig
- 10 fortynnet for bestemmelse av PGE<sub>2</sub>-nivåene under anvendelse av en enzymkjedet immunbestemmelse for PGE<sub>2</sub> ("Correlate PGE<sub>2</sub> enzyme immunoassay kit", Assay Designs, Inc.). Syklooksxygenaseaktivitet i fravær av testforbindelsene ble bestemt som forskjellen i PGE<sub>2</sub>-nivåer av celler utfordret med arakidonsyre mot PGE<sub>2</sub>-nivåene i
- 15 celler som var narreutfordret med etanolbærer. Inhibering av PGE<sub>2</sub>-syntesen av testforbindelsene ble beregnet som en prosent av aktiviteten i nærvær av legemiddel mot aktiviteten i de positive kontrollprøver.

20 Utprøvnings av COX-1-aktivitet fra U937-cellemikrosomer

- U937-celler ble pelletisert ved sentrifugering ved 500 x g i 5 minutter og ble vasket én gang med fosfatbufret saltvann og repelletisert. Cellene ble resuspendert i homogeniseringsbuffer bestående av 0,1 M Tris-HCl, pH 7,4, 10 mM
- 25 EDTA, 2 g/ml leupeptin, 2 g/ml soyabønnetrypsininhibitor, 2 g/ml aprotinin og 1 mM fenylmetylsulfonylfluorid. Cellesuspensjonen ble lydbehandlet 4 ganger i 10 sekunder og ble deretter sentrifugert ved 10 000 x g i 10 minutter ved 4 °C. Supernatanten ble sentrifugert ved 100 000 x g i 1 time ved 4 °C. Den 100 000 x
- 30 g mikrosomale pellet ble resuspendert i 0,1 M Tris-HCl, pH 7,4, 10 mM EDTA til ca. 7 mg protein/ml og ble lagret ved -80 °C.

- Mikrosomale preparater ble tint umiddelbart før bruk, ble underkastet en kort lydbehandling og ble deretter fortynnet til en proteinkonsentrasjon på 125 g/ml i 0,1 M Tris-HCl-buffer,
- 35 pH 7,4, inneholdende 10 mM EDTA, 0,5 mM fenol, 1 mM redusert glutation og 1 M hematin. Utprøvnings ble utført in duplo i et sluttvolum på 250 l. Først ble 5 l DMSO-bærer eller legemiddel i DMSO tilsatt til 20 l 0,1 M Tris-HCl-buffer, pH 7,4,

inneholdende 10 mM EDTA i brønner av en 96-dypbrønns polypropylentiterplate. 200  $\mu$ l av det mikrosomale preparat ble deretter tilsatt og preinkubert i 15 minutter ved romtemperatur før tilsetning av 25  $\mu$ l 1 M arakidonsyre i 0,1 M Tris-HCl og 10 mM EDTA, pH 7,4. Prøvene ble inkubert i 40 minutter ved romtemperatur, og reaksjonen ble stanset ved tilsetning av 25  $\mu$ l 1 N HCl. Prøvene ble nøytralisert med 25  $\mu$ l 1 N NaOH før kvantifisering av PGE<sub>2</sub>-innhold ved radioimmunbestemmelse ("Dupont-NEN" eller "Amersham assay kits"). Syklooksygenaseaktivitet ble definert som forskjellen mellom PGE<sub>2</sub>-nivåer i prøver inkubert i nærvær av arakidonsyre og etanolbærer.

#### Utprøving av aktiviteten av rensset, humant COX-2

Enzymaktiviteten ble målt under anvendelse av en kromogen utprøving basert på oksidasjon av N,N,N',N'-tetrametyl-p-fenylendiamin (TMPD) under reduksjonen av PGG<sub>2</sub> til PGH<sub>2</sub> med COX-2 (Copeland et al. (1994) Proc. Natl. Acad. Sci. 91, 11202-11206).

Rekombinant, humant COX-2 ble rensset fra Sf9-celler som beskrevet tidligere (Percival et al. (1994) Arch. Biochem. Biophys. 15, 111-118). Prøveblandingen (180  $\mu$ l) inneholdt 100 mM natriumfosfat, pH 6,5, 2 mM genapol X-100, 1  $\mu$ M hematin, 1 mg/ml gelatin, 80-100 enheter rensset enzym (én enhet av enzym er definert som mengden av enzym som er nødvendig for å fremkalle en O.D.-forandring på 0,001/minutt ved 610 nm) og 4  $\mu$ l av testforbindelsen i DMSO. Blandingen ble preinkubert ved romtemperatur (22 °C) i 15 minutter før initiering av den enzymatiske reaksjon ved tilsetning av 20  $\mu$ l av en lydbehandlet løsning av 1 mM arakidonsyre (AA) og 1 mM TMPD i prøvebuffer (uten enzym eller hematin). Den enzymatiske aktivitet ble målt ved fastsettelse av starthastigheten av TMPD-oksidasjon over de første 36 sekunder av reaksjonen. En ikke-spesifikk oksidasjonsgrad ble observert i fravær av enzym (0,007 - 0,010 O.D./min) og subtrahert før beregningen av den prosentvise inhibering. IC<sub>50</sub>-verdier ble avledet fra 4-parameters minste kvadraters, ikke-lineær regresjonsanalyse av log-dosen vs prosentvis inhiberingskurve.

## Human helblodutprøving

### Begrunnelse

Humant helblod tilveiebringer et protein og cellerikt miljø egnet for studiet av biokjemisk virksomhet av anti-inflammatoriske forbindelser slik som selektive COX-2-inhibitorer. Studier har vist at normalt, humant blod ikke inneholder COX-2-enzymet. Dette er i overensstemmelse med den observasjon at COX-2-inhibitorer ikke har noen effekt på PGE<sub>2</sub>-produksjon i normalt blod. Disse inhibitorer er aktive bare etter inkubering av humant helblod med LPS som fremkaller COX-2. Denne utprøving kan anvendes for å evaluere den inhiberende effekt av selektive COX-2-inhibitorer på PGE<sub>2</sub>-produksjon. Likeledes inneholder blodplater i helblod en stor mengde av COX-1-enzymet. Umiddelbart etter blodlevring aktiveres blodplater via en trombinformidlet mekanisme. Denne reaksjon resulterer i produksjon av tromboksan B<sub>2</sub> (TxB<sub>2</sub>) via aktivering av COX-1. Effekten av testforbindelsene på TxB<sub>2</sub>-nivåene etter blodlevring kan således undersøkes og anvendes som en indeks for COX-1-aktivitet. Graden av selektivitet av testforbindelsen kan derfor bestemmes ved måling av nivåene av PGE<sub>2</sub> etter LPS-fremkallelse (COX-2) og TxB<sub>2</sub> etter blodlevring (COX-1) i samme utprøving.

### Metode

#### 25 A. COX-2 (LPS-fremkalt PGE<sub>2</sub>-produksjon)

Friskt blod ble oppsamlet i hepariniserte rør ved venepunktur både fra mannlige og kvinnelige frivillige. Personene hadde ingen tilsynelatende inflammatoriske tilstander og hadde ikke tatt noen NSAID-er i minst 7 dager før blodoppsamling. Plasma ble umiddelbart erholdt fra en 2 ml blodaliquot for anvendelse som blindprøve (basalnivåer av PGE<sub>2</sub>). Det gjenværende blod ble inkubert med LPS (100 g/ml sluttkonsentrasjon, Sigma Chem., #L-2630 fra *E. coli*; fortynnet i 0,1% BSA (fosfatbufret saltvann) i 5 minutter ved romtemperatur. 500 l aliquoter av blod ble inkubert med enten 2 l bærer (DMSO) eller 2 l av en testforbindelse til sluttkonsentrasjoner varierende fra 10 nM til 30 M i 24 timer ved 37 °C. Ved slutten av inkuberingen ble blodet sentrifugert ved 12 000 x g i



5 minutter under dannelsen av plasma. En 100  $\mu$ l aliquot av plasma ble blandet med 400  $\mu$ l metanol for proteinutfelling.

Supernatanten ble beholdt og bestemt med hensyn til PGE<sub>2</sub> under anvendelse av et radioimmunbestemmelsessett (Amersham, RPA#530) etter omdannelse av PGE<sub>2</sub> til dets metyloksimatderivat i henhold til fabrikantens prosedyre.

#### B. COX-1 (levringsfremkalt TxB<sub>2</sub>-produksjon)

Friskt blod ble oppsamlet i vakuumbeholdere som ikke inneholdt noen antikoagulanter. Aliquoter på 500  $\mu$ l ble umiddelbart overført til silikonbehandlede mikrosentrifugerør på forhånd belagt med 2  $\mu$ l av enten DMSO eller en testforbindelse til sluttkonsentrasjoner varierende fra 10 nM til 30  $\mu$ M. Rørene ble ristet og inkubert ved 37 °C i 1 time for å muliggjøre at blodet levret seg. Ved slutten av inkuberingen ble serum beholdt ved sentrifugering (12 000 x g i 5 min). En 100  $\mu$ l aliquot av serum ble blandet med 400  $\mu$ l metanol for proteinutfelling. Supernatanten ble beholdt og bestemt med hensyn til TxB<sub>2</sub> under anvendelse av et enzymimmunbestemmelsessett (Cayman, #519031) i henhold til fabrikantens instruksjon.

#### Rottepoteødemutprøving

##### Protokoll

Sprague-Dawley-hannrotter (150-200 g) ble fastet over natten og ble gitt, p.o., enten bærer (1% methocel eller 5% "Tween 80") eller en testforbindelse. 1 time senere ble en linje trukket under anvendelse av en permanent markør ved nivået over ankelen i én bakpote for å definere området av poten som skulle overvåkes. Potevolumet ( $V_0$ ) ble målt under anvendelse av et pletysmometer (Ugo-Basile, Italia) basert på prinsippet for vannfortrengning. Dyrene ble deretter injisert subplantart med 50  $\mu$ l av 1% carrageenanløsning i saltvann (FMC Corp., Maine) i poten under anvendelse av en insulinsprøyte med en nål nr. 25 (dvs. 500 g carrageenan pr. pote). 3 timer senere ble potevolumet ( $V_3$ ) målt, og økningene i potevolum ( $V_3 - V_0$ ) ble beregnet. Dyrene ble avlivet ved CO<sub>2</sub>-innånding, og fravær eller nærvær av magelesjoner ble bedømt. Dataene ble sammenlignet med bærer-kontrollverdiene,

og prosentvis inhibering ble beregnet. Alle behandlingsgrupper ble kodet for å eliminere observatørfeil.

### NSAID-fremkalt gastropati i rotter

#### 5 Metodikk

Hovedbieffekten av konvensjonelle NSAID-er er deres evne til å fremkalle magelesjoner i mennesker. Denne virkning er antatt å være forårsaket av inhibering av COX-1 i den gastrointestinale tractus. Rotter er særlig følsomme overfor virkningen av NSAID-er. Faktisk er rottemodeller blitt vanlig anvendt i det siste for å evaluere de gastrointestinale bivirkninger av de rådende, konvensjonelle NSAID-er. I foreliggende utprøving ble NSAID-fremkalt, gastrointestinal skade observert ved måling av fekal  $^{51}\text{Cr}$ -utskillelse etter systemisk injeksjon av  $^{51}\text{Cr}$ -merkede, røde blodceller. Fekal  $^{51}\text{Cr}$ -utskillelse er en veletablert og følsom teknikk for å påvise gastrointestinal integritet hos dyr og mennesker.

#### Metoder

20 Sprague-Dawley-hannrotter (150-200 g) ble administrert oralt en testforbindelse enten én gang (akutt dosering) eller b.i.d. i 5 dager (kronisk dosering). Umiddelbart etter administreringen av siste dose ble rottene injisert via en halevene med 0,5 ml  $^{51}\text{Cr}$ -merkede, røde blodceller fra en donorrotte. Dyrene ble anbrakt individuelt i metabolismebur med mat og vann *ad lib*. Feces ble oppsamles over en 48-timers periode, og  $^{51}\text{Cr}$  fekal utskillelse ble beregnet som en prosent av total injisert dose.  $^{51}\text{Cr}$ -merkede røde blodceller ble fremstilt under anvendelse av følgende prosedyrer.

30 10 ml blod ble oppsamlet i hepariniserte rør via vena cava fra en donorrotte. Plasma ble fjernet ved sentrifugering og erstattet med et likt volum HBSS. De røde blodceller ble inkubert med 400 Ci av natrium- $^{51}\text{kromat}$  i 30 minutter ved 37 °C. Ved slutten av inkuberingen ble de røde blodceller vasket to ganger med 20 ml HBSS for å fjerne fritt natrium- $^{51}\text{kromat}$ . De røde blodceller ble sluttelig rekonstituert i 10 ml HBSS, og 0,5 ml av løsningen (ca. 20 Ci) ble injisert pr. rotte.

## Proteintapende gastropati i ekornaper

### Metodikk

Proteintapende gastropati (manifestert som tilsynekomst av sirkulerende celler og plasmaproteiner i GI-tractusen) er en  
5 signifikant og dosebegrensende, ugunstig respons på standard ikke-steroidale, antiinflammatoriske legemidler (NSAID-er). Denne kan bestemmes kvantitativt ved intravenøs administrering av  $^{51}\text{CrCl}_3$ -løsning. Dette isotope ion kan begjærlig bindes til celle- og serumglobiner og celleendoplasmisk retikulum. Måling av  
10 radioaktivitet som fremkommer i feces oppsamlet i 24 timer etter administrering av isotopen, tilveiebringer således en følsom og kvantitativ indeks for proteintapende gastropati.

### Metoder

15 Grupper av hannekornaper (0,8 til 1,4 kg) ble sondebehandlet med enten 1% methocel eller 5% "Tween 80" i  $\text{H}_2\text{O}$ -bærere (3 ml/kg b.i.d.) eller testforbindelser til doser på fra 1-100 mg/kg b.i.d. i 5 dager. Intravenøst  $^{51}\text{Cr}$  (5 Ci/kg i 1 ml/kg fosfatbufret saltvann (PBS)) ble administrert 1 time etter den  
20 siste legemiddel/bærerdose, og feces ble oppsamlet i 24 timer i et metabolismebur og ble bestemt med hensyn til utskilt  $^{51}\text{Cr}$  ved gammatelling. Venøst blod ble prøvetatt 1 time og 8 timer etter siste legemiddeldose, og plasmakonsentrasjoner av legemidlet ble målt ved RP-HPLC.

25

### Representative, biologiske data

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse er inhibitorer av syklooksigenase-2 og er derved anvendbare ved  
30 behandling av syklooksigenase-2-formidlede sykdommer som angitt ovenfor. Aktivitetene av forbindelsene overfor syklooksigenase kan ses ved de representative resultater som er vist nedenfor. I bestemmelsen ble inhibering bestemt ved måling av mengden av prostaglandin  $\text{E}_2$  ( $\text{PGE}_2$ ) syntetisert i nærvær av arakidonsyre, syklooksigenase-1 eller syklooksigenase-2 og en mulig inhibitor.  
35  $\text{IC}_{50}$ -verdiene representerer konsentrasjonen av den mulige inhibitor som er nødvendig for å vende  $\text{PGE}_2$ -syntesen tilbake til 50% av den som ble erholdt sammenlignet med den ikke-inhiberte kontroll.

Resultatene fra visse av de biologiske utprøvnings kan ses i tabell II, III og IV.

Tabell II

5

	<u>Eksempel</u>	<u>Rottepotteødem</u> <u>ED<sub>50</sub> (mg/kg)</u>
	1	0,14
	2	2,4
10	6	7,65
	25	0,74

Tabell III

Eks.	COX-2 (IC50)			COX-1 (IC50)		
	TMPD uM	CHO uM	HWB uM	U937 uM	CHO uM	HWB uM
1	1.1	0.02	0.063		>50	
2	0.2	0.02	0.074		>50	
3	1.0	0.04	0.18		>50	
4	0.62	0.01	0.04		>50	
5	3.3	0.02	0.04			
6	2.0	0.01	0.02			
7	1.4	0.009				
8	4.6	0.02	<0.41			
9	0.5	0.19	0.90			
10	4.9		18.6			
11	0.6	0.09	1.53		>50	
12	14.7	3.52	4.5			
13	64.4	0.118	2.65			
14	10.8	0.1	<0.04		>50	
15	0.22	0.81	>30		>50	
16	1.8		2.6			
17	>100		.30			
18	5.51		>30			
19b	16.9	0.57	0.84		>50	
20	0.44	0.03	0.23		4.68	
21	0.47	0.23	1.04			
22	0.2		9.66			
23	1.33	.5	1.53		>50	
24c	3.0	0.03	<0.41			
25	4.7	0.02	<0.41		24	
26	35	0.12	0.12		>100	
27	14	0.41	2.3		>100	
29	3.6	0.015	1.0			

Tabell IV

Eks.	COX-2(IC <sub>50</sub> , µM)			COX-1 (IC <sub>50</sub> , µM)	Rottepoten- ødem ED <sub>50</sub> (mg/kg)
	TMPD	CHO	HWB	CHO	
32	2.0	0.02	0.08		
37	>100	0.27	1.0	>50	-
38	41	0.49	0.52	>50	-
39	3.3	0.92	0.08		
45	11	>5	1.8		-
48	33	0.04	0.08		-
49	7.8	0.2	0.61		-
51	>100	0.67	0.26		-
53	47	>5	3.0		-
55	43	1.8	1.2		-
56		>5	4.8		-
57	54	2.0	23		-
58	6.4	0.04	0.08	>50	0.32
108	3.7	0.02	0.03	>50	0.68
109	11	0.04	0.4	>50	0.8
110	11	>5	3.0		-
111	>100	>5	15		
112	28	0.03	0.04		8.0
113	8.7	0.03	<0.41		-
115	2.2	0.18	0.9		-
116	15	0.34	<0.41		-
117	0.95	0.02	0.02		1.0
118	2.2	0.008	0.05		1.4
119	>100	0.47	<0.41		-

Tabell IV (forts.)

Eks.	COX-2(IC <sub>50</sub> , µM)			COX-1 (IC <sub>50</sub> , µM)	Rottepotte- ødem ED <sub>50</sub> (mg/kg)
	TMPD	CHO	HWB	CHO	
120	42		4.5		-
121	1.6	0.09	0.45		10
122	4.6	0.15	0.38		1.2
123	11	0.09	<0.41		-
124	6.3	0.03	<0.41		-
125	>100	>5			
127	5.8	0.04	0.04		-
128	1.7	0.01	<0.41		5.0
129	5.4	0.15	<0.41		-
130	7.9	0.03	<0.41		-
133	7.1	0.04	<0.41		-
134		0.04	0.08		0.9
136			1.3		
137		0.55	5.2		-
140		0.12	0.54		4.6
141		0.03	<0.41		-
143	3.1		<0.41		-
144	2.9		<0.41		-
146			0.10		-
147			0.11		-
148		0.01	0.14		1.2
149	5.6	0.02	0.07		0.9
150	2.1	0.01	0.02		-
31	7.5	0.37	0.66		-
50	24	0.09	0.24		-

Tabell IV (forts.)

Eks.	COX-2(IC <sub>50</sub> , μM)			COX-1 (IC <sub>50</sub> , μM)	Rottepotete- ødem ED <sub>50</sub> (mg/kg)
	TMPD	CHO	HWB	CHO	
159	25	0.07	0.26		-
160	3.20	0.35	3.6		-
161	>100	2.9	1.7		-
162	8.0	0.06	0.62		-
163	6.6	0.02	0.09		0.64
164	>100	0.20	0.55		2.0
165	>100	2.0	4.5		-
166	6.5	0.05	0.28		4.9
167		0.11	0.21		6.4
168	3.0	0.05	1.1	29	1.0
169	4.0	0.05	<0.41		4.6
170		0.33	2.0		-
171			0.46		-
173			<0.41		-
174	5.8	0.02	<0.41		1.6
175	9.5	0.05	2.3		-
176	2.2	0.03	0.08		-
177	6.5	0.04	<0.41		-
178		0.04	<0.41		-
179			2.7		-
180			0.41		
181			<0.41		-
184		0.04	<0.41		-
185		0.39	2.2		-



Tabell IV (forts.)

Eks.	COX-2(IC <sub>50</sub> , µM)			COX-1 (IC <sub>50</sub> , µM)	Röttepote- ødem ED <sub>50</sub> (mg/kg)
	TMPD	CHO	HWB	CHO	
186		1.4	6.5		-
188		0.02	0.09		-
189		0.05	0.28		-
191		0.98	4.3		-
192		0.02	<0.41		-
195		0.02	<0.41		-
196		0.04	0.48		-
197		0.02	<0.41		-
198		0.06	0.17		-
199		0.11	0.87		-
200		0.16	0.13		-
201	14	0.07	0.18		2.7
202	13	0.04	<0.41		5.4
203		0.17	0.94		

Oppfinnelsen illustreres ytterligere ved de etterfølgende eksempler i hvilke, med mindre annet er angitt:

- (i) alle operasjoner ble utført ved romtemperatur eller omgivende temperatur, dvs. ved en temperatur i området 18-25 °C;
- (ii) fordampning av løsningsmiddel ble utført under anvendelse av en rotasjonsfordamper under redusert trykk (600-4000 pascal: 4,5-30 mmHg) med en badtemperatur opp til 60 °C;
- (iii) forløpet av reaksjoner ble fulgt ved tynnsjikt-skromatografi (TLC), og reaksjonstider er angitt bare av illustrative grunner;
- (iv) smeltepunkter er ukorrigert og 'd' indikerer dekomponering; de angitte smeltepunkter er de som ble beholdt for materialene fremstilt som beskrevet; polymorfisme kan resultere i isolering av materialer med forskjellige smeltepunkter i enkelte fremstillinger;
- (v) struktur og renhet av alle sluttprodukter ble fastslått ved minst én av følgende teknikker: TLC, massespektrometri, kjernemagnetisk resonans- (NMR) spektrometri eller mikroanalytiske data;
- (vi) utbytter er angitt bare av illustrative grunner;
- (vii) når NMR-data er angitt, er de i form av delta- ( ) verdier for hoveddiagnostiske proteiner, gitt i deler pr. million (ppm) i forhold til tetrametylsilan (TMS) som indre standard, bestemt ved 300 MHz eller 400 MHz under anvendelse av det angitte løsningsmiddel; konvensjonelle forkortelser anvendt for signalformen, er: s. singlett; d. dublett; t. triplett; m. multipllett; br. bred; etc.: i tillegg angir "Ar" et aromatisk signal;
- (viii) kjemiske symboler har sine vanlige betydninger; følgende forkortelser er også blitt anvendt v (volum), w (vekt), k.p. (kokepunkt), smp. (smeltepunkt), l (liter), ml (milliliter), g (gram), mg (milligram), mol (mol), mmol (millimol), ekv. (ekvivalenter).

Eksempel 13-(3,4-difluorfenoksy)-5,5-dimetyl-4-(4-(metylsulfonyl)fenyl)-5H-furan-2-on

5

Trinn 1: 2-metyl-1-(4-(metyltio)fenyl)propan-1-on

Til en suspensjon av aluminiumklorid (136 g, 1,02 mol) i 1,0 l kloroform avkjølt til -10 °C, ble det dråpevis tilsatt isobutyrylchlorid (115 ml, 1,10 mol). Tioanisol (100 ml, 0,85 mol) ble deretter dråpevis tilsatt. Etter endt tilsetning fikk reaksjonen forløpe ved romtemperatur i 1,5 time. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 10 °C, og reaksjonen ble stanset ved tilsetning av 750 ml vann. Det organiske lag ble fraskilt, vasket med 2 x 500 ml vann, 2 x 500 ml mettet NaHCO<sub>3</sub>-løsning, 1 x 500 ml saltvann og ble deretter tørket over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Etter konsentrering i vakuum ble det resulterende, urene produkt krystallisert ved henstand under høyvakuum i 30 minutter under dannelse av tittelforbindelsen som et brunt, fast materiale.

20 Trinn 2: 2-hydroksy-2-metyl-1-(4-(metyltio)fenyl)propan-1-on

Til en løsning av 2-metyl-1-(4-(metyltio)fenyl)propan-1-on (28,5 g, 147 mmol, trinn 1), "Aliquat 336" (11,0 ml, 24 mmol) og karbontetraklorid (21 ml, 218 mmol) i 43 ml toluen ble det tilsatt natriumhydroksid (12,9 g, pellets, 322 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 15 °C i 2 timer og deretter ved romtemperatur i 16 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med 100 ml vann, 100 ml saltvann og 300 ml EtOAc. Den vandige fase ble surgjort med 1 N HCl og ekstrahert med 100 ml EtOAc. De kombinerte, organiske lag ble tørket over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> og konsentrert. Det urene produkt ble rensert ved silikagelkromatografi og eluert med 15% EtOAc i heksan under dannelse av tittelforbindelsen som en tykk sirup.

Trinn 3: 2-hydroksy-2-metyl-1-(4-(metylsulfonyl)fenyl)propan-1-on

Til en kald (4 °C) løsning av 2-hydroksy-2-metyl-1-(4-(metyltio)fenyl)propan-1-on (45,0 g, 214 mmol, trinn 2) i 500 ml t-butanol og 500 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, ble det tilsatt en løsning av "Oxone" (194 g, 316 mmol) i 1,4 l vann. Den resulterende suspensjon ble omrørt ved romtemperatur i 18 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med 400 ml EtOAc, og lagene ble separert. Det vandige lag ble ekstrahert med 2 x 250 ml EtOAc. De kombinerte, organiske lag ble tørket over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> og konsentrert i vakuum. Det urene produkt ble oppløst i 250 ml dietyleter, 150 ml heksan ble tilsatt, og produktet ble hvirvlet i 2 timer. Produktet ble oppsamlet ved filtrering under dannelse av tittelforbindelsen som et gult, fast materiale.

Trinn 4: 3-(3,4-difluorfenoksy)-5,5-dimetyl-4-(4-(metylsulfonyl)fenyl)-5H-furan-2-on

En løsning av 3,4-difluorfenoksyeddiksyre (0,51 g, 2,73 mmol), 2-hydroksy-2-metyl-1-(4-(metylsulfonyl)fenyl)propan-1-on (0,5 g, 2,1 mmol, trinn 3), CMC (1,13 g, 2,73 mmol) og DMAP (15 mg, 0,10 mmol) i 12 ml diklormetan ble omrørt ved romtemperatur i 18 timer. DBU (0,63 ml, 4,2 mmol) ble deretter tilsatt, og reaksjonsblandingen ble kokt under tilbakeløpskjøling i 3 timer. Etter avkjøling til romtemperatur ble blandingen ekstrahert med etylacetat og vasket suksessivt med vann, 1 N HCl og saltvann. Det organiske lag ble tørket over MgSO<sub>4</sub>, ble filtrert og løsningsmidlet fordampet under vakuum. Residuet ble triturerert i en blanding av etylacetat og heksan under dannelse av tittelforbindelsen som et fast materiale. Smp.: 93-95 °C.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) 1,77 (6H, s), 3,15 (3H, s), 6,93-6,97 (1H, m), 7,12-7,29 (2H, m), 7,92 (2H, d), 8,04 (2H, d).

Analyse, beregn. for C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>F<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S: C 57,86; H 4,09;

Funnet: C 57,77; H 4,28.

Eksempel 23-(3-fluorfenoksy)-5,5-dimetyl-4-(4-(metylsulfonyl)fenyl)-5H-furan-2-on

5 Ved å følge prosedyren beskrevet i eksempel 1, ble tittelforbindelsen fremstilt fra 3-fluorfenoksyeddiksyre. Smp.: 136-138 °C.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) 1,79 (6H, s), 3,15 (3H, s), 6,85-6,94 (3H, m), 7,31-7,86 (1H, m), 7,93 (2H, d), 8,03 (2H, d).

Eksempel 33-(3,5-difluorfenoksy)-5,5-dimetyl-4-(4-(metylsulfonyl)fenyl)-5H-furan-2-on

15 Ved å følge prosedyren beskrevet i eksempel 1, ble tittelforbindelsen fremstilt fra 3,5-difluorfenoksyeddiksyre. Smp.: 159-161 °C.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) 1,80 (6H, s), 3,17 (3H, s), 6,78-6,84 (3H, m), 7,96 (2H, d), 8,06 (2H, d).

Analyse, beregn. for C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>F<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S: C 57,86; H 4,09;

20 Funnet: C 57,66; H 4,30.

Eksempel 43-fenoksy-5,5-dimetyl-4-(4-(metylsulfonyl)fenyl)-5H-furan-2-on25 Trinn 1: 3-fenoksy-5,5-dimetyl-4-(4-(metyltio)fenyl)-5H-furan-2-on

30 Ved å følge prosedyren beskrevet i eksempel 1, trinn 4, ble tittelforbindelsen fremstilt fra fenoksyeddiksyre og 2-hydroksy-2-metyl-1-(4-(metyltio)fenyl)propan-1-on (eksempel 1, trinn 4).

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) 1,79 (6H, s), 2,51 (3H, s), 7,03-7,10 (3H, m), 7,30-7,37 (4H, m), 7,72 (2H, d).

35 Trinn 2: 3-fenoksy-5,5-dimetyl-4-(4-(metylsulfonyl)fenyl)-5H-furan-2-on

Forbindelsen erholdt i trinn 1 (150 mg, 0,46 mmol), ble omrørt i 5 ml diklormetan med 3-klorperoksybenzoesyre (250 mg, 1,38 mmol) i 18 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med

etylacetat, ble vasket med mettet natriumbikarbonat, saltvann, ble tørket over  $MgSO_4$ , ble filtrert, og løsningsmidlet ble fordampet under vakuum. Residuet ble tritureert i  $Et_2O$  under dannelse av tittelforbindelsen. Smp.: 135-136 °C.

$^1H$  NMR ( $CD_3COCD_3$ ) 1,78 (6H, s), 3,14 (3H, s), 7,05-7,08 (3H, m), 7,28-7,30 (2H, m), 7,92 (2H, d), 8,01 (2H, d).

Analyse, beregn. for  $C_{19}H_{18}O_5S$ : C 63,67; H 5,06;

S 8,95;

Funnet:

C 64,02; H 5,10;

S 8,84.

#### Eksempel 5

#### 3-(2,4-difluorfenoksy)-5,5-dimetyl-4-(4-(metylsulfonyl)fenyl)-5H-furan-2-on

#### Trinn 1: 2-bromeddiksyre-2-metyl-1-(4-(metylsulfonyl)fenyl)propan-1-on-ester

Til en 0 °C løsning av 2-hydroksey-2-metyl-1-(4-(metylsulfonyl)fenyl)propan-1-on (4,0 g, 16,5 mmol, eksempel 1, trinn 3) i 100 ml diklormetan ble det tilsatt pyridin (23,5 ml, 291 mmol) og bromacetylbromid (24,9 ml, 285,3 mmol) porsjonsvis i løpet av 2 timer. Reaksjonsblandingen fikk oppvarmes til romtemperatur og ble omrørt i ytterligere 1 time. Blandingen ble fortynnet med diklormetan, vasket med 1 N HCl, saltvann, ble filtrert gjennom bomull, og løsningsmidlet ble fordampet under vakuum. Rensing ved silikagelkromatografi (40% EtOAc/Hex) ga 3,50 g av tittelforbindelsen.

$^1H$  NMR ( $CD_3COCD_3$ ) 1,75 (6H, s), 3,20 (3H, s), 4,00 (2H, s), 8,05 (2H, m), 8,25 (2H, m).

#### Trinn 2: 2-(2,4-difluorfenoksy)eddiksyre-2-metyl-1-(4-metylsulfonyl)fenyl)propan-1-on-2-yl-ester

En 60% dispersjon av natriumhydrid (66 mg, 1,66 mmol) ble skyllet med heksan, ble suspendert i 7 ml DMF og avkjølt til 0 °C. Til denne suspensjon ble det tilsatt 2,4-difluorfenol (170 mg, 1,79 mmol). Etter 5 minutter ved 0 °C ble 2-bromeddiksyre-2-metyl-1-(4-(metylsulfonyl)fenyl)propan-1-on-ester (trinn 1) (233 mg, 1,79 mmol) tilsatt, og reaksjonsblandingen ble omrørt i 30

minutter. Diklormetan ble tilsatt, og blandingen ble vasket med 1 N HCl, og det organiske løsningsmiddel ble fordampet under vakuum. Residuet ble oppløst i 25% EtOAc/Et<sub>2</sub>O og vasket med 1 N NaOH, 2 x med vann, saltvann og tørket over MgSO<sub>4</sub>. Etter  
 5 filtrering og fordampning av løsningsmidlet under vakuum ble 470 mg av tittelforbindelsen erholdt.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) 1,75 (6H, s), 3,20 (3H, s), 4,80 (2H, s), 6,60 (1H, m), 6,75 (1H, m), 7,00 (1H, m), 8,05 (2H, m), 8,20 (2H, m).

10

Trinn 3: 3-(2,4-difluorfenoksy)-5,5-dimetyl-4-(4-(metylsulfonyl)fenyl)-5H-furan-2-on

Til en løsning av 2-(2,4-difluorfenoksy)eddiksyre-2-metyl-1-(4-(metylsulfonyl)fenyl)propan-1-on-2-yl-ester (trinn 2)  
 15 (470 mg, 1,14 mmol) i 7 ml acetonitril ble det tilsatt DBU (187 mg, 1,25 mmol), og den resulterende løsning ble oppvarmet til 50 °C i 20 minutter. Etter avkjøling til romtemperatur ble diklormetan tilsatt, og blandingen ble vasket med 1 N HCl, saltvann, ble filtrert over bomull, og løsningsmidlet ble for-  
 20 dampet under vakuum. Rensing ved silikagelkromatografi etterfulgt av en hvirvling i EtOAc/Et<sub>2</sub>O ga 122 mg av tittelforbindelsen.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) 1,70 (6H, s), 3,15 (3H, s), 6,90 (1H, m), 7,10 (1H, m), 7,30 (1H, m), 7,85 (2H, m), 8,00 (2H, m).

25 Eksempel 6

3-(4-klorfenoksy)-5,5-dimetyl-4-(4-(metylsulfonyl)fenyl)-5H-furan-2-on

Ved å følge prosedyren beskrevet i eksempel 1, ble tittelforbindelsen fremstilt fra 4-klorfenoksyeddiksyre. Smp.:  
 30 113-114 °C.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) 1,77 (6H, s), 3,15 (3H, s), 7,11 (2H, d), 7,31 (2H, d), 7,91 (2H, d), 8,04 (2H, d).

35

Eksempel 73-(3,4-diklorfenoksy)-5,5-dimetyl-4-(4-(metylsulfonyl)fenyl)-5H-furan-2-on

Ved å følge prosedyren beskrevet i eksempel 1, ble  
 5 tittelforbindelsen fremstilt fra 3,4-diklorfenoksyeddiksyre.  
 Smp.: 144-145 °C.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) 1,78 (6H, s), 3,15 (3H, s), 7,12-  
 7,15 (1H, m), 7,35-7,36 (1H, s), 7,49 (1H, d), 7,92 (2H, d), 8,04  
 (2H, d).

10

Eksempel 83-(4-fluorfenoksy)-5,5-dimetyl-4-(4-(metylsulfonyl)fenyl)-5H-furan-2-on

Ved å følge prosedyren beskrevet i eksempel 1, ble  
 15 tittelforbindelsen fremstilt fra 4-fluorfenoksyeddiksyre.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) 1,76 (6H, s), 3,14 (3H, s), 7,02-  
 7,13 (4H, m), 7,91 (2H, d), 8,01 (2H, d).

Eksempel 9

20 3-(4-fluorfenyltio)-5,5-dimetyl-4-(4-(metylsulfonyl)fenyl)-5H-furan-2-on

Ved å følge prosedyren beskrevet i eksempel 1, ble  
 tittelforbindelsen fremstilt fra 4-fluorfenyltioeddiksyre.

25 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 1,55 (6H, s), 3,08 (3H, s), 6,85 (2H,  
 m), 7,26 (2H, m), 7,35 (2H, d), 7,94 (2H, d).

Eksempel 103-(3,5-difluorfenyltio)-5,5-dimetyl-4-(4-(metylsulfonyl)fenyl)-5H-furan-2-on

30 Til en blanding av 1,0 g 3,5-difluortiofenol og 1,2 g  
 metylbromacetat i 20 ml metanol ble det tilsatt 2 ml av en  
 løsning av NaOH (0,69 ml av 10 N i 3 ml vann), blandingen ble  
 omrørt i 1 time, hvorpå 2 ml 10 N NaOH ble tilsatt, og blandingen  
 ble omrørt i ytterligere 1 time. Løsningsmidlet ble fordampet  
 35 under vakuum, residuet ble tatt opp i vann og vasket med Et<sub>2</sub>O,  
 ble deretter surgjort med 1 N HCl og ekstrahert med eter.  
 Eterekstrakten ble vasket med vann, tørket over MgSO<sub>4</sub>, ble  
 filtrert, og løsningsmidlet ble fordampet under vakuum under



dannelse av 850 mg 3,5-difluorfenyltioeddiksyre. Denne syre ble omsatt som i trinn 1 under dannelse av tittelforbindelsen.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 1,60 (6H, s), 3,10 (3H, s), 6,60-6,80 (3H, m), 7,45 (2H, d), 8,00 (2H, d).

5

Eksempel 11

3-fenyltio-5,5-dimetyl-4-(4-(metylsulfonyl)fenyl)-5H-furan-2-on

Ved å følge prosedyren beskrevet i eksempel 1, ble tittelforbindelsen fremstilt fra fenyltioeddiksyre. Smp.: 98-  
10 114 °C.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ ) 1,61 (6H, s), 3,16 (3H, s), 7,21-7,30 (5H, m), 7,61 (2H, d), 7,96 (2H, d).

Analyse, beregn. for  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{S}_2$ : C 60,94; H 4,84;

S 17,12;

15

Funnet: C 61,01; H 4,90;

S 16,94.

Eksempel 12

3-(N-fenylamino)-5,5-dimetyl-4-(4-(metylsulfonyl)fenyl)-5H-furan-  
20 2-on

Trinn 1: 2-fenylaminoeddiksyre-2-metyl-1-(4-(metylsulfonyl)fenyl)propan-1-on-ester

Ved å følge prosedyren beskrevet i eksempel 13, trinn  
25 1, men ved anvendelse av anilin, ble tittelforbindelsen beholdt.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ ) 1,70 (6H, s), 3,15 (3H, s), 3,95 (2H, br s), 5,15 (1H, br s), 6,40 (2H, m), 6,55 (1H, m), 7,00 (2H, m), 8,00 (2H, m), 8,25 (2H, m).

Trinn 2: 3-N-fenylamino-5,5-dimetyl-4-(4-(metylsulfonyl)fenyl)-  
30 5H-furan-2-on

Ved å følge prosedyren beskrevet i eksempel 13, trinn  
2, men ved anvendelse av 2-fenylaminoeddiksyre-2-metyl-1-(4-(metylsulfonyl)fenyl)propan-1-on-ester, ble tittelforbindelsen  
35 beholdt.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ ) 1,65 (6H, s), 3,05 (3H, s), 6,70 (3H, m), 6,95 (2H, m), 7,25 (1H, br s), 7,50 (2H, m), 7,75 (2H, m).

Eksempel 153-(N-metyl-N-fenylamino)-5,5-dimetyl-4-(4-(metylsulfonyl)fenyl)-5H-furan-2-on5 Trinn 1: 2-(N-fenyl-N-metylamino)eddiksyre-2-metyl-1-(4-(metylsulfonyl)fenyl)propan-1-on-ester

Til en løsning av 2-bromeddiksyre-2-metyl-1-(4-(metylsulfonyl)fenyl)propan-1-on-ester (eksempel 5, trinn 1) (1,0 g, 2,75 mmol) i 2,5 ml toluen ble det tilsatt N-metylanilin (3,0 ml, 10 27,5 mmol), og den resulterende løsning ble oppvarmet ved 115 °C i 16 timer. Etter avkjøling til romtemperatur ble reaksjonsblandingen vasket med saltvann og filtrert gjennom bomull. Rensing ved silikagelkromatografi ga 850 mg av tittel-

15

Trinn 2: 3-(N-metyl-N-fenylamino)-5,5-dimetyl-4-(4-(metylsulfonyl)fenyl)-5H-furan-2-on

Til en løsning av 2-(N-fenyl-N-metylamino)eddiksyre-2-metyl-1-(4-(metylsulfonyl)fenyl)propan-1-on-ester (700 mg, 1,80 20 mmol) i 3 ml acetonitril ble det tilsatt DBU (2,7 ml, 18,0 mmol), og den resulterende løsning ble oppvarmet til 60 °C i 1 time. Etter avkjøling til romtemperatur ble diklormetan tilsatt, og blandingen ble vasket med 1 N HCl, saltvann, ble filtrert gjennom bomull, og løsningsmidlet ble fordampet under vakuum. Rensing ved 25 silikagelkromatografi etterfulgt av hvirvling i EtOAc/Hex ga 266 mg av tittel-

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) 1,70 (6H, s), 3,05 (3H, s), 3,15 (3H, s), 6,70 (1H, m), 6,80 (2H, m), 7,10 (2H, m), 7,65 (2H, m), 7,90 (2H, m).

30

Eksempel 143-sykloheksyloksy-5,5-dimetyl-4-(4-(metylsulfonyl)fenyl)-5H-furan-2-on35 Trinn 1: 2-brom-2-metyl-1-(4-(metylsulfonyl)fenyl)propan-1-on

Til en løsning av 2-metyl-1-(4-(metyltio)fenyl)propan-1-on (eksempel 1, trinn 1) (417,94 g) i 1,2 l etylacetat og 1,7 l sykloheksan ble det tilsatt 110 ml brom porsjonsvis. Etter

omrøring i 10 minutter ble blandingen vasket med vann, mettet natriumbikarbonat og saltvann. Til denne blanding ble det deretter tilsatt 6,7 g natriumwolframat, 25 g "Aliquat 336" og 200 ml vann. Blandingen ble deretter oppvarmet til 50 °C, og 5 hydrogenperoksid (30%, 600 ml) ble langsomt tilsatt. Etylacetat og vann ble deretter tilsatt til blandingen, og det organiske lag ble fraskilt, vasket med vann, tørket over natriumsulfat, ble filtrert, og tittelforbindelsen ble krystallisert og oppsamlet ved filtrering.

10

Trinn 2: 2-sykloheksyloksyeddiksyre-2-metyl-1-(4-(metylsulfonyl)fenyl)propan-1-on-ester

En løsning av 2-sykloheksyloksyeddiksyre (1,74 g, 11 mmol), 2-brom-2-metyl-1-(4-(metylsulfonyl)fenyl)propan-1-on 15 (3,05 g, 10 mmol) og diisopropyletylamin (2,20 g, 17 mmol) i 30 ml etanol ble kokt under tilbakeløpskjøling i 15 timer. Løsningsmidlet ble fordampet, og residuet ble oppløst i vann og ekstrahert med EtOAc, ble vasket med 5% HCl, mettet natriumbikarbonat, saltvann og tørket over MgSO<sub>4</sub>, ble filtrert, og 20 løsningsmidlet ble fordampet under vakuum. Rensing ved silikagelkromatografi ga 3,0 g av tittelforbindelsen.

Trinn 3: 3-sykloheksyloksy-5,5-dimetyl-4-(4-(metylsulfonyl)fenyl)-5H-furan-2-on

25 En løsning av esteren fra foregående trinn (492 mg, 1,29 mmol) og 1 ml DBU i 5 ml acetonitril ble oppvarmet til tilbakeløpskokning i 15 timer. Til den avkjølte løsning ble det tilsatt 5% HCl, og blandingen ble ekstrahert med EtOAc, ble vasket med en mettet løsning av ammoniumklorid og tørket over 30 MgSO<sub>4</sub>, ble filtrert, og løsningsmidlet ble fordampet under vakuum. Rensing ved silikagelkromatografi ga tittelforbindelsen. Smp.: 143-144 °C.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) 1,20-1,35 (3H, m), 1,40-1,50 (3H, m), 1,66 (6H, s), 1,60-1,70 (2H, m), 1,85-1,95 (2H, m), 3,20 (3H, 35 s), 4,85 (1H, m), 8,00-8,10 (4H, m).

Analyse, beregn. for C<sub>13</sub>H<sub>24</sub>O<sub>5</sub>S: C 62,62; H 6,64;

Funnet: C 62,28; H 6,57.

Eksempel 153-fenyltio-4-(4-(metylsulfonyl)fenyl)-5H-furan-2-on

Ved 0 °C ble 335 l trietylamin tilsatt til en løsning av 161 mg tiofenoksyeddiksyre og 2-brom-1-(4-(metylsulfonyl)fenyl)etanon (272 mg, WO 9500501, eksempel 9, trinn 1) i 5 ml acetonitril, og blandingen ble omrørt ved 0 °C i 1 time. Reaksjonsblandingen ble deretter avkjølt til -20 °C, og 265 l DBU ble tilsatt. Blandingen ble omrørt i 30 minutter ved -20 °C, og reaksjonen ble stanset ved tilsetning av 1 N HCl. Produktet ble ekstrahert med EtOAc, tørket over natriumsulfat og ble delvis rensert ved silikagelkromatografi. Det urene produkt ble omkrystallisert fra EtOAc/heksan under dannelselse av tittelforbindelsen som et fast materiale.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 3,10 (3H, s), 5,25 (2H, s), 7,24-7,38 (5H, m), 7,93 (2H, d), 8,03 (2H, d).

Analyse, beregn. for C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>: C 58,94; H 4,07;

Funnet: C 58,88; H 4,18.

Eksempel 1620 3-benzyl-5,5-dimetyl-4-(4-(metylsulfonyl)fenyl)-5H-furan-2-onTrinn 1: 3-fenylpropansyre-2-metyl-1-(4-(metyltio)fenyl)propan-1-on-2-yl-ester

Til en -30 °C løsning av 2-hydrokxy-2-metyl-1-(4-(metyltio)fenyl)propan-1-on (1,05 g, eksempel 1, trinn 2) i 20 ml diklormetan ble det tilsatt 1,68 g 3-fenylpropionylklorid i 10 ml diklormetan etterfulgt av 791 mg pyridin, og blandingen fikk oppvarmes langsomt til 25 °C og ble omrørt i 12 timer. Etylacetat ble tilsatt til blandingen, og denne ble vasket med 1 N HCl, saltvann, ble tørket over magnesiumsulfat, ble filtrert, og løsningsmidlet ble fordampet under vakuum. Rensing ved silikagelkromatografi ga 1,36 g av tittelforbindelsen.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) 1,65 (6H, s), 2,50 (3H, s), 2,55-2,65 (2H, t), 2,75-2,85 (2H, t), 7,10-7,40 (7H, m), 7,90-8,00 (2H, d).

Trinn 2: 3-benzyl-5,5-dimetyl-4-(4-(metyltio)fenyl)-5H-furan-2-on

Til en 0 °C løsning av esteren fra foregående trinn (1,14 g) i 10 ml DMF og 2 ml THF ble det tilsatt natriumhydrid (120 mg av 80% dispersjon), og blandingen ble omrørt i 2 timer ved 25 °C. Den ble deretter helt over i iskald 1 N HCl og ekstrahert med etylacetat, det organiske lag ble vasket med vann, saltvann, ble tørket over MgSO<sub>4</sub>, og løsningsmidlet ble fordampet under vakuum. Residuet ble renset ved silikagelkromatografi under dannelsen av 596 mg av tittelforbindelsen.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) 1,50 (6H, s), 2,55 (3H, s), 3,50 (2H, s), 7,05-7,30 (7H, m), 7,35-7,40 (2H, d).

Trinn 3: 3-benzyl-5,5-dimetyl-4-(4-(metylsulfonyl)fenyl)-5H-furan-2-on

Til en 0 °C løsning av laktonet fra foregående trinn (596 mg) i 10 ml diklormetan og 5 ml metanol ble det porsjonsvis tilsatt 2 x 590 mg MMPP, og blandingen fikk langsomt oppvarmes til 25 °C. Etter 2 timer ved 25 °C ble blandingen fordelt mellom diklormetan og vann, det organiske lag ble vasket med saltvann, ble tørket over MgSO<sub>4</sub>, ble filtrert, og løsningsmidlet ble fordampet under vakuum. Residuet ble hvirvlet i eter under dannelsen av 530 mg av tittelforbindelsen.

Analyse, beregn. for C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub>S: C 67,40; H 5,65;

Funnet: C 67,28; H 5,78.

Eksempel 17

3-(3,4-difluorfenylhydroksymetyl)-5,5-dimetyl-4-(4-(metylsulfonyl)fenyl)-5H-furan-2-on

Under anvendelse av en prosedyre lik trinn 1, 2 og 3 i eksempel 19, men ved anvendelse av 3,4-difluorbenzaldehyd som en elektrofil, ble tittelforbindelsen erholdt.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) 1,45 (6H, s), 3,15 (3H, s), 5,00 (1H, bs), 5,50 (1H, bs), 6,45-6,55 (2H, d), 7,00-7,30 (3H, m), 7,95-8,05 (2H, d).

Eksempel 183-(3,4-difluorbenzoyl)-5,5-dimetyl-4-(4-(metylsulfonyl)fenyl)-5H-furan-2-on

Under anvendelse av en prosedyre lik trinn 4 i eksempel 19 og ved anvendelse av forbindelsen erholdt i eksempel 17, ble tittelforbindelsen erholdt.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ ) 1,75 (6H, s), 3,10 (3H, s), 7,35-7,45 (1H, m), 7,67-7,75 (2H, d), 7,75-7,90 (2H, m), 7,95-8,05 (2H, d).

10

Eksempel 193-benzoyl-5,5-dimetyl-4-(4-(metylsulfonyl)fenyl)-5H-furan-2-onTrinn 1: Eddiksyre-2-metyl-1-(4-metyltiofenyl)propan-1-on-2-yl-ester

15

Til en 0 °C løsning av 2-hydroksy-2-metyl-1-(4-(metyltio)fenyl)propan-1-on (150 g, eksempel 1, trinn 2), 217 g DBU og 7 g DMAP i 850 ml diklormetan ble det dråpevis tilsatt 112,2 g acetylklorid, og blandingen ble omrørt i 6 timer ved 25 °C.

20

Ytterligere 32,5 g DBU ble tilsatt, og blandingen ble omrørt i ytterligere 16 timer. Reaksjonsblandingen ble helt over i 800 ml 2 N HCl, og det organiske lag ble fraskilt, ble vasket med en mettet løsning av  $\text{NaHCO}_3$ , ble tørket over  $\text{MgSO}_4$ , ble filtrert, og løsningsmidlet ble fordampet under vakuum. Residuet ble hvirvlet i  $\text{Et}_2\text{O}$  og deretter 25% etylacetat i heksan, og ble deretter filtrert og tørket under dannelse av 74 g av tittelforbindelsen.

25

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ ) 1,60 (6H, s), 1,90 (3H, s), 2,55 (3H, s), 7,30 (2H, d), 8,00 (2H, d).

30

Trinn 2: 5,5-dimetyl-4-(4-(metyltio)fenyl)-5H-furan-2-on

Til en 0-5 °C løsning av esteren fra foregående trinn (74 g) i 1,2 l DMF ble det tilsatt NaH (9 g, 80% dispersjon) porsjonsvis, og blandingen ble omrørt i 3 timer. Mettet, vandig  $\text{NH}_4\text{Cl}$  ble langsomt tilsatt. Blandingene ble deretter fordelt mellom etylacetat og vann, det organiske lag ble vasket med vann, ble tørket med  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , ble filtrert, og løsningsmidlet ble fordampet under vakuum. Residuet ble hvirvlet i 30% etylacetat/heksan under dannelse av 38 g av tittelforbindelsen.

35

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ ) 1,70 (6H, s), 2,55 (3H, s), 6,40 (1H, s), 7,40 (2H, d), 7,70 (2H, d).

Trinn 3: 5,5-dimetyl-4-(4-metylsulfonyl)fenyl)-3-(fenylhydroksymetyl)-5H-furan-2-on

Til en  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  løsning av laktonet (702 mg) erholdt i foregående trinn i THF, ble det tilsatt 0,67 M LDA (9,25 ml), og blandingen ble omsatt i 5 minutter. 913 mg benzoylklorid ble deretter tilsatt ved  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , og etter 15 minutter ble blandingen helt over i isaktig 1 N HCl. Det organiske materiale ble ekstrahert med etylacetat, ble vasket med saltvann, tørket med  $\text{MgSO}_4$  og filtrert, og løsningsmidlet ble fordampet under vakuum. Residuet ble oppløst i 10 ml diklormetan og 10 ml metanol, og løsningen ble avkjølt til  $0\text{ }^\circ\text{C}$ . 4,9 g MMPP ble tilsatt, og blandingen ble oppvarmet og omrørt ved  $25\text{ }^\circ\text{C}$  i 2 timer. Blandingene ble helt over i isvann, og det organiske lag ble tørket over  $\text{MgSO}_4$ , ble filtrert, og løsningsmidlet ble fordampet under vakuum. Residuet ble renset ved silikagelkromatografi under dannelse av 190 mg av forbindelsen som ble oppløst i 2 ml metanol og 1 ml THF, ble avkjølt til  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , og en katalytisk mengde av NaOH ble tilsatt. Blandingene ble helt over i isvann og ekstrahert med etylacetat, det organiske lag ble vasket med saltvann, ble tørket over  $\text{MgSO}_4$ , ble filtrert, og løsningsmidlet ble fordampet under vakuum.

Trinn 4: 3-benzoyl-5,5-dimetyl-4-(4-(metylsulfonyl)fenyl)-5H-furan-2-on

Residuet ble oppløst i 3 ml aceton, og Jones reagens (3 M, 150 l) ble tilsatt. Blandingene ble omrørt i 1 time og ble deretter helt over i isvann og ekstrahert med etylacetat, det organiske lag ble vasket med saltvann, tørket over  $\text{MgSO}_4$ , ble filtrert, og løsningsmidlet ble fordampet under vakuum. Residuet ble hvirvlet i eter under dannelse av 123 mg av telforbindelsen.

Analyse, beregn. for  $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{O}_5\text{S}$ : C 64,85; H 4,84;  
 Funnet: C 64,63; H 5,23.

Eksempel 204-(4-(metylsulfonyl)fenyl)-3-fenoksy-1-oksaspiro[4.4]non-3-en-2-on

Under anvendelse av en prosedyre lik den som ble anvendt i eksempel 1, men ved anvendelse av (1-hydroksysyklopentyl)-(4-(metylsulfonyl)fenyl)metanon fra eksempel 21, trinn 3, og fenoksyeddiksyre, ble tittel forbindelsen erholdt.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 1,80-2,30 (8H, m), 3,04 (3H, s), 6,95-7,35 (5H, m), 7,75 (2H, d), 7,95 (2H, d).

10

Eksempel 214-(4-(metylsulfonyl)fenyl)-3-fenyltio-1-oksaspiro[4.4]non-3-en-2-on15 Trinn 1: Syklopentyl-(4-(metyltio)fenyl)metanon

Til en suspensjon av vannfritt aluminiumklorid (9,3 g, 69,6 mmol) i 58 ml CHCl<sub>3</sub>, ved 0 °C ble det dråpevis tilsatt syklopentankarbonylchlorid (10,0 g, 75,4 mmol) etterfulgt av tioanisol (7,21 g, 58,0 mmol). Isbadet ble fjernet, og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer. 200 ml vann ble tilsatt under avkjøling, og lagene ble separert, og det vandige lag ble ekstrahert med 3 x 50 ml CHCl<sub>3</sub>. De kombinerte, vandige lag ble tørket over MgSO<sub>4</sub>, filtrert og konsentrert. Residuet ble kromatografert på silikagel (4% EtOAc/heksan) under dannelse av 25 11,9 g av tittelketonet (93%).

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) 7,94 (d, 2H), 7,36 (d, 2H), 3,79 (q, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,00-1,71 (m, 4H), 1,70-1,50 (m, 4H).

Trinn 2: (1-hydroksysyklopentyl)-(4-(metyltio)fenyl)metanon

30 Til en løsning av ketonet fra trinn 1 (7,2 g, 32,7 mmol) i 4,7 ml CCl<sub>4</sub> og 9,6 ml toluen ble det tilsatt "Aliquat 336" (2,11 g, 5,20 mmol) og pulverformet NaOH (2,88 g, 71,9 mmol), og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 16 timer. Til den brune blanding ble det tilsatt 100 ml 5% vandig HCl, og 35 blandingen ble ekstrahert med 4 x 100 ml EtOAc. De kombinerte, organiske lag ble vasket med saltvann, ble tørket over MgSO<sub>4</sub>, filtrert og konsentrert. Kromatografi over silikagel (20%



EtOAc/heksan) ga 5,4 g av tittelforbindelsen som et hvitt, voksaktig, fast materiale (70%).

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) 8,11 (d, 2H), 7,31 (d, 2H), 4,63 (s, 1H, forsvinner ved D<sub>2</sub>O-vask), 2,56 (s, 3H), 2,24 (m, 2H), 1,89 (m, 4H), 1,71 (m, 2H).

Trinn 3: (1-hydroksysyklopentyl)-(4-(metylsulfonyl)fenyl)metanon

56 g av sulfidet erholdt i trinn 2, ble oppløst i 800 ml diklormetan og 200 ml metanol og ble behandlet med 139 g MMPP og omrørt i 3 timer. Det organiske lag ble fortynnet med diklormetan, ble vasket med vann og saltvann, ble tørket over MgSO<sub>4</sub>, ble filtrert, og løsningsmidlet ble fordampet under dannelsen av tittelforbindelsen.

Trinn 4: 4-(4-(metylsulfonyl)fenyl)-3-fenyltio-1-oksaspiro[4.4]non-3-en-2-on

Hydroksyketonet fra foregående trinn ble omsatt med fenyltioeddiksyre som i prosedyren i eksempel 1, trinn 4, under dannelsen av tittelforbindelsen.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 1,70-2,05 (8H, m), 3,06 (3H, s), 7,10-7,25 (5H, m), 7,35 (2H, d), 7,90 (2H, d).

Eksempel 22

4-(2-okso-3-fenyltio-1-oksaspiro[4.4]non-3-en-4-yl)benzensulfonamid

Til en løsning av 1-(hydroksysyklopentyl)-(4-metyltiofenyl)metanon (52 g, eksempel 21, trinn 2) i 400 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> og 200 ml metanol ved 0 °C ble porsjonsvis tilsatt 61 g MMPP. Etter omrøring i 3 timer ble reaksjonsblandingen vasket med vann, tørket over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, ble filtrert og fordampet til tørrhet under dannelsen av sulfoksidmellomproduktet som (7,56 g) ble oppløst i 100,0 ml TFAA og kokt under tilbakeløpskjøling i 3 timer. Blandingen ble avkjølt til 0 °C, og 24 ml 10 N NaOH ble dråpevis tilsatt under nitrogen. Etter kraftig omrøring i 0,5 time ble 100 ml eddiksyre og 20 ml vann tilsatt. Blandingen ble avkjølt til 0 °C, og klorgass ble boblet i 20 minutter. Overskuddet av klor ble fjernet under vakuum, og blandingen ble helt over i isvann og ekstrahert i etylacetat. Ekstraktene ble vasket med vann, mettet

NaHCO<sub>3</sub> og saltvann. Det organiske lag ble avkjølt til 0 °C, og 10 ml t-butylamin ble tilsatt, og blandingen ble omrørt i 1 time. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med vann og nøytralisert med 6 N HCl, ble vasket med saltvann, tørket over MgSO<sub>4</sub>, ble filtrert, og løsningsmidlet ble fordampet under vakuum. Residuet ble hvirvlet i eter. Dette hydroksyketon (325 mg) ble deretter omsatt som i eksempel 1, trinn 4, under anvendelse av 200 mg fenyltioeddiksyre, under dannelse av 300 mg av et mellomprodukt som ble omrørt i 2 ml diklormetan og 8 ml trifluoreddiksyre i 18 timer. Løsningsmidlene ble deretter fordampet under vakuum, og residuet ble omkrystallisert fra etanol under dannelse av tittelforbindelsen.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) 1,65-2,20 (8H, m), 6,68 (2H, br s), 7,25 (5H, m), 7,55 (2H, d), 7,95 (2H, d).

15

#### Eksempel 23

#### 3-(4-fluorbenzyl)-5,5-dimetyl-4-(4-(metylsulfonyl)fenyl)-5H-furan-2-on

Under anvendelse av en prosedyre lik den i eksempel 16, men ved anvendelse av 3-(4-fluorfenyl)propionylklorid, ble tittelforbindelsen erholdt.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) 1,50 (6H, s), 3,15 (3H, s), 4,45 (2H, s), 7,05-7,15 (2H, m), 7,50-7,60 (2H, d), 7,85-7,95 (2H, m), 7,95-8,05 (2H, d).

25

#### Eksempel 24

#### 3-(3,4-difluorfenoksy)-5-metoksy-5-metyl-4-(4-(metylsulfonyl)fenyl)-5H-furan-2-on

30 Trinn 1: 2-brom-1-(4-(metylsulfonyl)fenyl)propan-1-on

Ved å følge en prosedyre lik den som ble anvendt i eksempel 1, trinn 1, men ved anvendelse av propionylklorid, ble 1-(4-(metylsulfonyl)fenyl)propan-1-on erholdt. En løsning av denne forbindelse (163,4 g) i 2,2 l kloroform ble deretter avkjølt til 0 °C og behandlet med brom (40 ml i 200 ml CHCl<sub>3</sub>) og 10 ml konsentrert HBr. Reaksjonsblandingen ble vasket med vann, mettet natriumbikarbonat og saltvann, ble tørket over natriumsulfat, ble filtrert, og løsningsmidlet ble fordampet

under vakuum. Residuet ble hvirvlet i etylacetat:heksan 1:1 under dannelse av 191 g av tittelforbindelsen.

Trinn 2: 5-hydroksy-5-metyl-4-(4-(metylsulfonyl)fenyl)-3-fenyltio-5H-furan-2-on

Til en blanding av 2-brom-1-(4-(metylsulfonyl)fenyl)propan-1-on (6,0 g, 20,6 mmol) og tiofenoksyeddiksyre (3,8 g, 22,6 mmol) i 60 ml acetonitril ble tilsatt trietylamin (4,0 ml, 28,8 mmol). Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 3 timer. T.L.C. viste ikke noe gjenværende bromketon, og 4,0 ml DBU ble tilsatt. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 time, hvorpå luft ble boblet gjennom blandingen i ytterligere 1 time. Etter fortykning med vann ble blandingen ekstrahert med EtOAc. EtOAc-ekstrakten ble vasket med 1 N vandig HCl, saltvann, ble tørket over MgSO<sub>4</sub>, filtrert, og løsningsmidlet ble fordampet under vakuum. Residuet ble hvirvlet i Et<sub>2</sub>O under dannelse av 6,0 g av tittelforbindelsen som et blekt gult pulver.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) 1,68 (3H, s), 3,16 (3H, s), 6,86 (1H, s), 7,35 (5H, m), 7,78 (2H, d), 7,98 (2H, d).

Trinn 3: 5-metoksy-5-metyl-4-(4-(metylsulfonyl)fenyl)-3-fenyltio-5H-furan-2-on

Alkoholen (2,5 g, 6,6 mmol) fra foregående trinn ble oppløst i 100 ml metanol, 20 ml THF og 5 ml konsentrert HCl og ble oppvarmet til 70 °C i 24 timer. Etter avkjøling til 0 °C ble det dannede bunnfall filtrert, ble vasket med metanol og tørket under vakuum under dannelse av 2,0 g av tittelforbindelsen som et gult, fast materiale.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) 1,65 (3H, s), 3,15 (3H, s), 3,40 (3H, s), 7,18-7,40 (5H, m), 7,88 (2H, d), 7,98 (2H, d).

Trinn 4: 3-(3,4-difluorfenoksy)-5-metoksy-5-metyl-4-(4-(metylsulfonyl)fenyl)-5H-furan-2-on

Til en løsning av forbindelsen beholdt i foregående trinn (2,0 g, 5,1 mmol) i 100 ml diklormetan ved romtemperatur ble det tilsatt mCPBA (4,0 g, Aldrich 57-86%, ~ 16 mmol). Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 3 timer, og ytterligere 2,0 g mCPBA ble tilsatt. Etter omrøring i ytterligere 1 time ble

blandingen vasket med 1 N NaOH, saltvann, ble tørket og konsentrert under vakuum under dannelse av et disulfon som 2,0 g av et hvitt skum. Til en løsning av 3,4-difluorfenol (2,0 g, 14,9 mmol) i DMF ble det tilsatt 10 N NaOH (1 ml, 10 mmol). Etter 30 minutter ble en løsning av det ovenfor angitte disulfon (2,0 g, 4,7 mmol) i DMF tilsatt. Blandingen ble oppvarmet til 80-85 °C i 1,5 time. Etter avkjøling ble blandingen fortynnet med vann, ekstrahert med EtOAc, de organiske ekstrakter ble vasket med 1 N NaOH, 1 N HCl, saltvann, ble tørket over MgSO<sub>4</sub>, ble filtrert, og løsningsmidlet ble fordampet under vakuum. Rensing ved silikagelkromatografi ga tittelforbindelsen som 600 mg av et hvitt, fast materiale.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) 1,86 (3H, s), 3,16 (3H, s), 3,40 (3H, s), 6,95-7,40 (3H, m), 8,08 (2H, d), 8,16 (2H, d).

15

#### Eksempel 25

#### 3-(5-klor-2-pyridyloksy)-5,5-dimetyl-4-(4-(metylsulfonyl)fenyl)-5H-furan-2-on

Til en blanding av 2-kloreddiksyre-2-metyl-1-(4-(metylsulfonyl)fenyl)propan-1-on-ester (1,0 g, 3,13 mmol, fremstilt lik forbindelsen ifølge eksempel 5, trinn 1) og 5-klor-2-pyridinol (0,41 g, 3,16 mmol) i 20 ml CH<sub>3</sub>CN ble tilsatt DBU (1,5 ml, 10,0 mmol) ved romtemperatur. Blandingen ble omrørt i 1 time, ble deretter oppvarmet til 65-70 °C i 3 timer. De flyktige løsningsmidler ble fjernet i vakuum. Residuet ble kromatografert over silikagel og eluert med heksan:EtOAc (1:1) under dannelse av et fargeløst, oljeaktig residuum som ble hvirvlet i Et<sub>2</sub>O under dannelse av tittelforbindelsen som 230 mg av et hvitt pulver.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) 1,80 (6H, s), 3,20 (3H, s), 7,18 (1H, d), 7,94 (3H, m), 8,06 (2H, d), 8,19 (1H, d).

30

#### Eksempel 26

#### 3-(2-pyridyloksy)-5,5-dimetyl-4-(4-(metylsulfonyl)fenyl)-5H-furan-2-on

Ved å følge prosedyren beskrevet i eksempel 25, ble tittelforbindelsen fremstilt fra 2-hydroksypyridin.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) 1,78 (6H, s), 3,15 (3H, s), 7,00-7,20 (2H, m), 7,80-8,20 (6H, m).

Eksempel 273-(6-metyl-2-pyridyloksy)-5,5-dimetyl-4-(4-(metylsulfonyl)fenyl)-5H-furan-2-on

5 Ved å følge prosedyren beskrevet i eksempel 25, ble tittelforbindelsen fremstilt fra 2-hydroksy-6-metylpyridin.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ ) 1,75 (6H, s), 3,14 (3H, s), 6,85 (1H, d), 7,00 (1H, d), 7,70 (1H, t), 7,90 (2H, d), 8,00 (2H, d).

10 Eksempel 283-(3-isokinolinoksy)-5,5-dimetyl-4-(4-(metylsulfonyl)fenyl)-5H-furan-2-on

Ved å følge prosedyren beskrevet i eksempel 25, ble tittelforbindelsen fremstilt fra 3-hydroksyisokinolin.

15  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ ) 1,80 (6H, s), 3,14 (3H, s), 7,40-8,10 (9H, m), 9,00 (1H, s).

Eksempel 293-(4-(metylsulfonyl)fenyl)-2-fenoksysyklopent-2-enon

20

Trinn 1: 1-(4-(metyltio)fenyl)-5-fenoksy-penta-1,4-dion

Til en blanding inneholdende 1,0 g fenoksybut-3-en-2-on (A.G. Schultz, R.D. Lucci, W.Y. Fu, M.H. Berger, J. Erhardt og W.K. Hagmann, J. Amer. Chem. Soc. 100, 2150, (1978)), 0,62 g 4-

25 (metyltio)benzaldehyd og 0,343 ml trietylamin i 20 ml 1,4-dioksan ble tilsatt 110 mg 3-benzyl-5-(2-hydroksyetyl)-4-metyltiazoliumklorid. Etter omrøring i 4 timer ved 100 °C ble reaksjonsblandingen ekstrahert med EtOAc, ble tørket over  $\text{MgSO}_4$ , ble filtrert, og løsningsmidlet ble fordampet under vakuum.

30 Residuet ble rensert ved silikagelkromatografi (20% EtOAc/heksan) under dannelse av 140 mg av tittelforbindelsen som en olje.

Trinn 2: 3-(4-(metyltio)fenyl)-2-fenoksysyklopent-2-enon

35 Til 120 mg av diketonet fra trinn 1 i 80 ml metanol ble det tilsatt 0,1 ml DBU. Den resulterende blanding ble oppvarmet til 60 °C i 18 timer. Metanolen ble deretter fordampet, og til den urene blanding ble det tilsatt mettet, vandig ammoniumklorid, blandingen ble deretter ekstrahert med EtOAc, det organiske lag

ble tørket over  $\text{MgSO}_4$ , ble filtrert, og løsningsmidlet ble fordampet under vakuum. Residuet ble rensset ved silikagelkromatografi (20% EtOAc/heksan) under dannelse av tittelforbindelsen.

5

Trinn 3: (4-(metylsulfonyl)fenyl)-2-fenoksysyklopent-2-enon

Til forbindelsen erholdt i trinn 2 (60 mg) i 4,5 ml diklormetan og 2,4 ml metanol ble det tilsatt 450 mg "Oxone" i 1 ml vann, og reaksjonsblandingen ble omrørt i 1 time. Vann ble  
10 tilsatt til blandingen som deretter ble ekstrahert med diklormetan, de organiske lag ble kombinert og tørket over  $\text{MgSO}_4$ , ble filtrert, og løsningsmidlet ble fordampet under vakuum. Rensing ved silikagelkromatografi ga tittelforbindelsen.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ ) 2,65 (2H, t), 3,15 (3H, s), 3,20  
15 (2H, t), 7,05-7,35 (5H, m), 8,10 (4H, m).

Eksempel 30

2-(3,4-difluorfenoksy)-3-(4-metylsulfonylphenyl)syklopent-2-enon

20 Trinn 1: 3,4-difluorfenoksymetylvinylketon

Til en suspensjon av 3,4-difluorfenoksyeddiksyre- (5,00 g, 25,7 mmol) litiums salt i 20 ml DME ble det tilsatt en 1 M THF-løsning av 38 mmol vinylmagnesiumbromid. Etter en periode på 18 timer ble den resulterende, klare løsning helt over i 67 ml 1 N  
25 HCl. Den vandige fase ble deretter ekstrahert med  $\text{Et}_2\text{O}$ . Eterfasen ble vasket med  $\text{H}_2\text{O}$ , 1 M  $\text{K}_2\text{CO}_3$  og deretter  $\text{H}_2\text{O}$ . Etter tørking over  $\text{MgSO}_4$  og fordampning ble en orange olje erholdt og anvendt som sådan i neste trinn.

30 Trinn 2: 2-(3,4-difluorfenoksy)-3-(4-metylsulfonylphenyl)syklopent-2-enon

Ved å følge prosedyren beskrevet i eksempel 29, men ved anvendelse av forbindelsen erholdt i foregående trinn, ble tittelforbindelsen erholdt.

35  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ ) 2,60 (2H, t), 3,15 (3H, s), 3,20 (2H, t), 6,90 (1H, m), 7,15 (1H, m), 7,25 (1H, q), 8,10 (4H, 2d).

Eksempel 323-(5-benzotiofenyloksy)-5,5-dimetyl-4-(4-(metylsulfonyl)fenyl)-5H-furan-2-on

Ved å følge prosedyren beskrevet i eksempel 25, ble  
 5 tittelforbindelsen fremstilt fra 5-hydroksybenzotiofen. Smp. 150-  
 152 °C.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) 1,78 (6H, s), 3,08 (3H, s), 7,17  
 (1H, dd), 7,32 (1H, d), 7,56 (1H, d), 7,68 (1H, d), 7,92-7,99  
 (5H, m).

10

Eksempel 375,5-dimetyl-4-(4-metylsulfonylphenyl)-3-(pyridin-4-yloksy)-5H-furan-2-on

Til en løsning av 2-kloreddiksyre-2-metyl-1-(4-(met-y-  
 15 lsulfonyl)fenyl)propan-1-on-ester (318 mg, 1 mmol) i 5 ml DMF ved  
 romtemperatur ble det tilsatt 4-pyridon (380 mg, 4,0 mmol)  
 etterfulgt av DBU (623 mg, 4,1 mmol), og blandingen ble langsomt  
 oppvarmet til romtemperatur i 16 timer og deretter til 60-70 °C i  
 1-2 timer. Blandingen ble avkjølt til romtemperatur og helt over  
 20 i fortynnet, isavkjølt NH<sub>4</sub>Cl og EtOAc; det organiske lag ble  
 fraskilt, og det vandige lag ble ytterligere ekstrahert med  
 EtOAc. De kombinerte, organiske lag ble vasket med saltvann,  
 tørket med Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, og løsningsmidlene ble fjernet i vakuum.  
 Residuet ble rensed ved silikagelkromatografi (1/1,  
 25 aceton/toluen) under dannelse av tittelforbindelsen.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) 1,8 (6H, s), 3,15 (3H, s), 7,05-7,15  
 (2H, m), 7,9-8,1 (4H, AB), 8,4-8,5 (2H, m).

Eksempel 3830 5,5-dimetyl-4-(4-metylsulfonylphenyl)-3-(pyridin-3-yloksy)-5H-furan-2-on

Til en løsning av 2-kloreddiksyre-2-metyl-1-(4-(met-y-  
 lsulfonyl)fenyl)propan-1-on-ester (318 mg, 1 mmol) i 5 ml DMF ved  
 romtemperatur ble det tilsatt 3-hydroksypyridin (95 mg, 1 mmol)  
 35 etterfulgt av DBU (623 mg, 4,1 mmol), og blandingen ble langsomt  
 oppvarmet til romtemperatur i 16 timer og deretter til 60-70 °C i  
 1-2 timer. Blandingen ble avkjølt til romtemperatur og helt over  
 i isavkjølt, fortynnet NH<sub>4</sub>Cl og EtOAc; det organiske lag ble

fraskilt, og det vandige lag ble ytterligere ekstrahert med EtOAc. De kombinerte, organiske lag ble vasket med saltvann, ble tørket med Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, og løsningsmidlene ble fjernet i vakuum. Residuet ble rensert ved silikagelkromatografi (1/1, aceton/toluen) under dannelse av tittelforbindelsen.

Analyse, beregn. for C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>5</sub>S: C 60,16; H 4,77;

N 3,90;

Funnet: C 60,01; H 4,81;

N 3,90.

#### Eksempel 39

#### 3-(2-metyl-5-pyridyloksy)-5,5-dimetyl-4-(4-(metylsulfonyl)fenyl)-5H-furan-2-on

Ved å følge prosedyren beskrevet i eksempel 25, ble tittelforbindelsen fremstilt ved anvendelse av 5-hydroksy-2-metylpyridin. Smp.: 168-169 °C.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) 1,77 (6H, s), 2,41 (3H, s), 3,15 (3H, s), 7,14 (1H, d), 7,37 (1H, dd), 7,93 (2H, d), 8,03 (2H, d), 8,25 (1H, d).

#### Eksempel 44

#### 3-(2-fluor-4-trifluormetyl)fenoksy-4-(4-metylsulfonyl)fenyl)-5,5-dimetyl-5H-furan-2-on

Ved å følge prosedyren beskrevet i eksempel 25, ble tittelforbindelsen fremstilt fra 2-fluor-4-trifluormetylphenol; smp.: 192-194.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) d 1,78 (6H, s), 3,16 (3H, s), 7,49 (2H, m), 7,64 (1H, d, J = 11,6 Hz), 7,95 (2H, d, J = 8,3 Hz), 8,05 (2H, d, J = 8,5 Hz).

Analyse, beregn. for C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>F<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S: C 54,06; H 3,63;

Funnet: C 54,09; H 3,72.

#### Eksempel 45

#### 3-(5-klor-2-pyridyltio)-5,5-dimetyl-4-(4-metylsulfonyl)fenyl-5H-furan-2-on

Ved å følge prosedyren beskrevet i eksempel 25, ble tittelforbindelsen fremstilt fra 5-klor-2-merkaptopyridin.



$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ ) 1,70 (6H, s), 3,20 (3H, s), 7,38 (1H, d), 7,72 (3H, m), 8,06 (2H, d), 8,42 (1H, m).

Eksempel 46

5 2-(3,5-difluorfenoksy)-3-(4-metylsulfonylfenyl)syklopent-2-enon

Under anvendelse av en lignende protokoll som beskrevet i eksempel 29, men ved anvendelse av 1-(3,5-difluorfenoksy)but-3-en-2-on, ble tittelforbindelsen erholdt.

10  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ ) 2,60 (2H, t), 3,15 (3H, s), 3,20 (2H, t), 6,60 til 6,85 (3H, m), 8,10 (4H, 2d).

Eksempel 47

3-(2-pyrimidinoksy)-5,5-dimetyl-4-(4-metylsulfonyl)fenyl-5H-furan-2-on

15 Ved å følge prosedyren beskrevet i eksempel 25, ble tittelforbindelsen fremstilt fra 2-hydroksypyrimidinhydroklorid.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ ) 1,78 (6H, s), 3,18 (3H, s), 7,34 (1H, t), 7,40 (2H, d), 8,06 (2H, d), 8,68 (2H, d).

20 Eksempel 48

3-(3-metyl-2-pyridyloksy)-5,5-dimetyl-4-(4-metylsulfonyl)fenyl-5H-furan-2-on

Trinn 1: 2-hydroksy-3-metylpyridin

25 Til 90 ml 10% vandig  $\text{H}_2\text{SO}_4$  ved 0 °C ble det tilsatt 2-amino-3-metylpyridin (6,0 g, 56 mmol). Blandingen ble omrørt ved 0 °C i 30 minutter, og en løsning av 13 ml 4 N vandig  $\text{NaNO}_2$  ble tilsatt dråpevis over en periode på 15 minutter. Blandingen ble ytterligere omrørt og oppvarmet til romtemperatur i løpet av 1

30 time. pH ble deretter justert til 6-7 ved tilsetning av 10 N vandig NaOH. Hele blandingen ble deretter ekstrahert med  $\text{CHCl}_3$ , ble vasket med  $\text{H}_2\text{O}$ , tørket (vannfritt  $\text{MgSO}_4$ ) og konsentrert i vakuum. Det urene materiale ble hvirvlet med  $\text{Et}_2\text{O}$  under dannelse av tittelforbindelsen (2,5 g, 42%) som et hvitt, fast materiale.

35  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ ) 2,02 (3H, s), 6,10 (1H, m), 7,30 (2H, m).

Trinn 2: 3-(3-metyl-2-pyridyloksy)-5,5-dimetyl-4-(4-metylsulfonyl)fenyl-5H-furan-2-on

Ved å følge prosedyren beskrevet i eksempel 25, ble tittelforbindelsen fremstilt fra 2-hydroksy-3-metylpyridin.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) 1,78 (6H, s), 2,30 (3H, s), 3,14 (3H, s), 7,05 (1H, m), 7,65 (1H, m), 7,95 (3H, m), 8,02 (2H, d).

Eksempel 49

3-(3-klor-5-pyridyloksy)-5,5-dimetyl-4-(4-(metylsulfonyl)fenyl)-5H-furan-2-on

Ved å følge prosedyren beskrevet i eksempel 25, ble tittelforbindelsen fremstilt under anvendelse av 2-klor-5-hydroksypyridin. Smp.: 176-177 °C.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) 1,79 (6H, s), 3,16 (3H, s), 7,70 (1H, m), 7,96 (2H, d), 8,05 (2H, d), 8,33 (1H, d), 8,40 (1H, d).

Eksempel 51

3-(3-(1,2,5-tiadiazolyl)oksy)-4-(4-(metylsulfonyl)fenyl)-5,5-dimetyl-5H-furan-2-on

Ved å følge prosedyren beskrevet i eksempel 25, ble tittelforbindelsen fremstilt fra 3-hydroksy-1,2,5-tiadiazol, smp.: 127-129.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) 1,78 (6H, s), 3,16 (3H, s), 7,92 (2H, d, J = 8,6 Hz), 8,06 (2H, d, J = 8,6 Hz), 8,49 (1H, s).

Analyse, beregn. for C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>: C 49,17; H 3,85;

N 7,65;

Funnet:

C 49,01; H 3,84;

N 7,37.

Eksempel 52

3-(5-isokinolinoksy)-5,5-dimetyl-4-(4-metylsulfonyl)fenyl-5H-furan-2-on

Ved å følge prosedyren beskrevet i eksempel 25, ble tittelforbindelsen fremstilt fra 5-hydroksyisokinolin.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) d 1,80 (6H, s), 3,10 (3H, s), 7,38 (1H, d), 7,55 (1H, t), 7,85 (1H, d), 7,95 (4H, m), 8,04 (1H, d), 8,58 (1H, d), 9,30 (1H, s).

Eksempel 533-(6-amino-2-pyridyloksy)-5,5-dimetyl-4-(4-(metylsulfonyl)fenyl)-5H-furan-2-on

Ved å følge prosedyren beskrevet i eksempel 25, ble tittelforbindelsen fremstilt fra 2-hydroksy-6-aminopyridin. Smp. 165-166 °C.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) 1,74 (6H, s), 3,14 (3H, s), 5,52 (2H, s, br), 6,17 (1H, d), 6,24 (1H, d), 7,41 (1H, t), 7,90 (2H, d), 8,02 (2H, d).

10

Eksempel 543-(3-klor-4-fluor)fenoksy-4-(metylsulfonyl)fenyl)-5,5-dimetyl-5H-furan-2-on

Ved å følge prosedyren i eksempel 25, ble tittelforbindelsen fremstilt fra 3-klor-4-fluorfenol; smp.: 130-132 °C.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) 1,76 (6H, s), 3,14 (3H, s), 7,10 (1H, m), 7,24 (1H, t, J = 9 Hz), 7,30 (1H, m), 7,92 (2H, d, J = 8,5 Hz), 8,03 (2H, d, J = 8,5 Hz).

Eksempel 553-(6-kinolinoksy)-5,5-dimetyl-4-(4-(metylsulfonyl)fenyl)-5H-furan-2-on

Ved å følge prosedyren beskrevet i eksempel 25, ble tittelforbindelsen fremstilt under anvendelse av 6-hydroksykinolin. Smp. 171-172 °C.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) 1,82 (6H, s), 3,08 (3H, s), 7,46 (1H, m), 7,53-7,60 (3H, m), 7,95-8,01 (5H, m), 8,23 (1H, m), 8,80 (1H, m).

Eksempel 563-(5-nitro-2-pyridyloksy)-5,5-dimetyl-4-(4-metylsulfonyl)fenyl)-5H-furan-2-on

Ved å følge prosedyren beskrevet i eksempel 25, ble tittelforbindelsen fremstilt fra 2-hydroksy-5-nitropyridin.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) 1,80 (6H, s), 3,18 (3H, s), 7,38 (1H, d), 7,92 (2H, d), 8,05 (2H, d), 8,66 (1H, m), 9,05 (1H, m).

35

Eksempel 573-(2-tiazolyltio)-5,5-dimetyl-4-(4-(metylsulfonyl)fenyl)-5H-furan-2-on

Ved å følge prosedyren beskrevet i eksempel 25, ble  
 5 tittelforbindelsen fremstilt under anvendelse av 2-merkaptotiazol. Smp. 174-176 °C.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) 1,67 (6H, s), 3,19 (3H, s), 7,59 (1H, d), 7,68 (1H, d), 7,74 (2H, d), 8,07 (2H, d).

10 Eksempel 583-(3-fluor-5-pyridyloksy)-5,5-dimetyl-4-(4-(metylsulfonyl)fenyl)-5H-furan-2-on

Ved å følge prosedyren beskrevet i eksempel 25, ble  
 tittelforbindelsen fremstilt under anvendelse av 5-fluor-2-  
 15 hydroksypyridin. Smp.: 157-159 °C.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) 1,76 (6H, s), 3,16 (3H, s), 7,16 (1H, m), 7,74 (1H, m), 7,92 (2H, d), 8,03 (2H, d), 8,07 (1H, m).

Eksempel 109a20 5,5-dimetyl-4-(4-metylsulfonylphenyl)-3-(2-propoksy)-5H-furan-2-onTrinn 1: 5,5-dimetyl-3-hydroksy-4-(4-metylsulfonylphenyl)-5H-furan-2-on

Til en 0 °C løsning av alkoholen fra eksempel 1, trinn 3  
 25 (29,5 g, 122 mmol) i 350 ml CH<sub>3</sub>CN ble det tilsatt 25 ml pyridin og acetoksyacetylchlorid (25 g, 183 mmol). Etter en periode på 7 timer ved romtemperatur ble 31 ml DBU tilsatt til reaksjonsblandingen. Etter en periode på 1 time ved 80 °C ble en andre porsjon av 35 ml DBU tilsatt. Reaksjonsblandingen ble holdt  
 30 ved 80 °C i 18 timer. Reaksjonsblandingen fikk avkjøles til romtemperatur. Blandingen ble helt over i 2,5 l isvann inneholdende 100 ml konsentrert HCl. Det brune, faste materiale ble oppsamlet og oppløst i varm acetonitril og filtrert gjennom en plugg av silika. Løsningsmidlet ble fordampet, og det  
 35 resulterende, faste materiale ble hvirvlet i EtOAc under dannelsen av tittelforbindelsen (21,2 g, 62%).

Trinn 2: 5,5-dimetyl-4-(4-metylsulfonyl)fenyl)-3-(2-propoksy)-5H-furan-2-on

Til en suspensjon av alkoholen fra trinn 1 (18,16 g, 64,4 mmol) i 350 ml benzen ble det tilsatt et overskudd av 2-jodpropan (19,3 ml) og Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (53,3 g, 1,06 mmol). Etter omrøring i 18 timer ble reaksjonsblandingen filtrert, og filtratet ble vasket med varm EtOAc. Etter fordampning ble den urene forbindelse rensert ved flashkromatografi (35% til 40% EtOAc/heksan, etterfulgt av tilsetning av 5% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) under dannelse av 19 g av tittelforbindelsen.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) 1,25 (6H, d), 1,70 (6H, s), 3,20 (3H, s), 5,20 (1H, septett), 8,05 (4H, s).

Eksempel 109b

5,5-dimetyl-4-(4-metylsulfonyl)fenyl)-3-(2-propoksy)-5H-furan-2-on

Trinn 1: 5,5-dimetyl-3-hydroksy-4-(4-metylsulfonyl)fenyl)-5H-furan-2-on

Til en 0 °C løsning av alkoholen fra eksempel 1, trinn 3 (14,0 g, 57,8 mmol) i 180 ml CH<sub>3</sub>CN ble det tilsatt 10,0 ml pyridin og acetoksyacetylklorid (12,7 g, 93,0 mmol), og etter en periode på 7 timer ved romtemperatur ble 15,0 ml DBU tilsatt til reaksjonsblandingen. Etter en periode på 1 time ved 80 °C ble en andre porsjon på 20,0 ml DBU tilsatt. Reaksjonsblandingen ble holdt ved 80 °C i 18 timer. Reaksjonsblandingen fikk avkjøles til romtemperatur. Blandingen ble fortynnet med 500 ml EtOAc og 500 ml H<sub>2</sub>O og surgjort med 6 N HCl. Etter tilsetning av 100 ml saltvann ble den vandige fase ekstrahert to ganger med EtOAc. Den organiske fase ble fordampet under dannelse av et brunt residuum. Til det faste materiale ble det tilsatt en 2:1 blanding av CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> - toluen (150 ml). Det faste materiale ble filtrert og vasket med CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> - toluen under dannelse av 7,0 g av tittelforbindelsen.

Trinn 2: 5,5-dimetyl-4-(4-metylsulfonyl)fenyl)-3-(2-propoksy)-5H-furan-2-on

Til en suspensjon av alkoholen fra trinn 1 (100 mg, 0,354 mmol) i 5,0 ml benzen ble det tilsatt et overskudd av 2-

jodpropan (105 ml) og  $\text{Ag}_2\text{CO}_3$  (294 mg, 1,06 mmol). Etter en periode på 18 timer ved 45 °C ble reaksjonsblandingen filtrert over "Celite" og vasket med  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Etter fordampning ble den urene forbindelse rensert ved flashkromatografi (35% til 40%  
 5 EtOAc) under dannelse av 70 mg av tittelforbindelsen.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ ) 1,25 (6H, d), 1,70 (6H, s), 3,20 (3H, s), 5,20 (1H, septett), 8,05 (4H, s).

#### Eksempel 110

10 3-(3-trifluormetyl)fenoksy-4-(4-metylsulfonyl)fenyl)-5,5-dimetyl-5H-furan-2-on

Ved å følge prosedyren beskrevet i eksempel 25, ble tittelforbindelsen fremstilt fra 3-trifluormetylphenol.

15  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ ) 1,79 (6H, s), 3,14 (3H, s), 7,41 (3H, m), 7,55 (1H, m), 7,95 (2H, dd,  $J = 2, 6,6$  Hz), 8,03 (2H, dd,  $J = 2, 6,7$  Hz).

Analyse, beregn. for  $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{O}_5\text{S}$ : C 56,34; H 4,02;

Funnnet: C 56,21; H 4,01.

#### 20 Eksempel 111

5,5-dimetyl-4-(4-(metylsulfonyl)fenyl)-3-(piperidin-1-karbonyl)-5H-furan-2-on

25 Trinn 1: 5,5-dimetyl-4-(4-(metylsulfonyl)fenyl)-2-okso-2,5-dihydrofuran-3-karboksylysyreetyler

En blanding av 2-hydrokso-2-metyl-1-(4-(metylsulfonyl)fenyl)propan-1-on (2,87 g, 11,8 mmol), etylhydrogenmalonat (2,02 g, 15,3 mmol), CMC (6,51 g, 15,4 mmol) og DMAP (0,35 g, 2,8 mmol) ble oppløst i 100 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Blandingen ble omrørt i 14  
 30 timer ved romtemperatur hvorpå DBU (4 ml, 27 mmol) ble tilsatt, blandingen ble omrørt i 1 time og deretter fordelt mellom  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  og 1 M HCl. Det organiske lag ble vasket med saltvann, ble filtrert gjennom bomull og fordampet. Rensing ved flashkromatografi (90% eter/Hex) ga 2,50 g av tittelforbindelsen.

35  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ ) 8,09 (2H, m), 7,68 (2H, m), 4,05 (2H, q), 3,16 (3H, s), 1,58 (6H, s), 0,96 (3H, t).

Trinn 2: 5,5-dimetyl-4-(4-(metylsulfonyl)fenyl)-3-(piperidin-1-karbonyl)-5H-furan-2-on

Til en løsning av piperidin (284 mg, 3,33 mmol) i 5 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ved romtemperatur ble det tilsatt trimetylaluminium (2 M i  
 5 heksan, 1,7 ml, 3,4 mmol). Etter 15 minutter ble produktet fra trinn 1 (310 mg, 0,92 mmol) tilsatt i én porsjon, og blandingen ble oppvarmet til tilbakeløpskokning i 20 timer. Den resulterende løsning ble avkjølt og helt over i 1 M HCl (gassutvikling). Det organiske lag ble vasket med saltvann, ble filtrert gjennom  
 10 bomull og fordampet. Rensing ved flashkromatografi (80% EtOAc/Hex) ga 175 mg av tittelforbindelsen.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) 8,08 (2H, m), 7,80 (2H, m), 3,49 (2H, m), 3,35 (2H, m), 3,17 (3H, s), 1,65 (6H, s), 1,55 (2H, m), 1,40 (4H, m).

15

Eksempel 112

5,5-dimetyl-3-(2-butoksy)-4-(4-metylsulfonylfenyl)-5H-furan-2-on

Trinn 1: 5,5-dimetyl-3-(2-butoksy)-4-(4-metylsulfonyl)fenyl)-5H-furan-2-on

20

Til en suspensjon av alkoholen fra eksempel 109, trinn 1 (300 mg, 1,06 mmol) i 20,0 ml benzen ble det tilsatt 300 l 2-jodbutan og Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (400 mg, 3,27 mmol). Etter en periode på 4 timer ved 45 °C ble reaksjonsblandingen filtrert over "Celite" og  
 25 vasket med CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Etter fordampning ble det urene produkt renset ved flashkromatografi (35% EtOAc i heksan) under dannelse av 150 mg av tittelforbindelsen som et hvitt, fast materiale.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) 0,09 (3H, t), 1,20 (3H, d), 1,65 (6H, s), 3,20 (3H, s), 5,00 (1H, m), 8,00 (4H, s).

30

Eksempel 113

5,5-dimetyl-4-(4-metylsulfonylfenyl)-3-(3-pentoksy)-5H-furan-2-on

Trinn 1: Pentyl-3-oksyeddiksyre

35

Til en løsning av 3-pentanol (17,6 g, 200 mmol) i 200 ml benzen ble det tilsatt NaH (6,0 g, 400 mmol). Etter 1 time ved romtemperatur ble kloreddiksyrenatriumsalt (25,6 g, 200 mmol) tilsatt til den ovenfor angitte blanding. Etter en periode på 2

timer ved tilbakeløpstemperaturen ble reaksjonsblandingen helt over i H<sub>2</sub>O og surgjort med HCl. Blandingen ble ekstrahert med CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, tørket over MgSO<sub>4</sub>, filtrert over silisiumsyre (30% EtOAc i heksan). Etter fordampning av løsningsmidlene ble  
 5 tittelforbindelsen rensset ved destillasjon (5,0 g).

Trinn 2: Pentyl-3-oksyeddiksyre-2-metyl-1-(4-metylsulfonylfenyl)propan-1-on-yl-ester

Tittelforbindelsen ble erholdt under anvendelse av en  
 10 lignende protokoll som beskrevet i eksempel 1, trinn 3.

Trinn 3: 5,5-dimetyl-4-(4-metylsulfonylfenyl)-3-(3-pentyloksy)-5H-furan-2-on

Til en løsning av esteren fra trinn 2 (500 mg,  
 15 1,35 mmol) i 2,5 ml DMF ble det tilsatt NaH (50 mg, 1,6 mmol). Reaksjonsblandingen ble forsiktig oppvarmet under dannelsen av en orange blanding. Etter en standard ekstraksjonsopparbeidelsesprosedyre (EtOAc) ble den urene blanding rensset ved flashkromatografi (35% EtOAc i heksan) under dannelsen av 115 mg av  
 20 tittelforbindelsen ved filtrering i Et<sub>2</sub>O/heksan.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) 0,85 (6H, t), 1,60 (4H, m), 1,65 (6H, s), 3,20 (3H, s), 4,90 (1H, kvintett), 8,05 (4H, s).

Eksempel 115

25 2-(5-klor-2-pyridinoksy)-3-(4-metylsulfonylfenyl)syklopent-2-enon

Under anvendelse av en lignende protokoll som beskrevet i eksempel 29, men ved anvendelse av 1-(5-klorpyridyl-2-oksy)but-3-en-2-on, ble tittelforbindelsen erholdt.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) 2,50 (2H, t), 2,80 (3H, s), 3,10  
 30 (2H, t), 7,10 (1H, d), 7,30 (2H, d), 7,80 (2H, d), 7,85 (1H, dd), 8,05 (1H, d).

Eksempel 116

35 3-(4-metyl-2-pyridyloksy)-5,5-dimetyl-4-(4-metylsulfonyl)fenyl-5H-furan-2-on

Ved å følge prosedyren beskrevet i eksempel 25, ble tittelforbindelsen fremstilt fra 2-hydroksy-4-metylpyridin.



$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ ) 1,76 (6H, s), 2,36 (3H, s), 3,15 (3H, s), 6,90 (1H, s), 6,98 (1H, d), 7,89 (2H, d), 7,98 (1H, d), 8,02 (2H, d).

5 Eksempel 117

(5R)-3-(3,4-difluorfenoksy)-5-etyl-5-metyl-4-(4-metylsulfon-yl)fenyl-5H-furan-2-on

10 Trinn 1: 2-(S)-t-butyl-5-(R)-etyl-4-hydroksey-5-metyl-4-(4-(metyltio)fenyl)-1,3-dioksolan-4-on

Til en løsning av 4-bromtioanisol (27,3 g, 134 mmol) i 300 ml vannfritt THF ved  $-72^\circ\text{C}$  ble det tilsatt 2,5 M n-BuLi i heksan (54 ml, 135 mmol) i en slik grad at den indre temperatur ble opprettholdt under  $-55^\circ\text{C}$ , og blandingen ble omrørt ved  $-72^\circ\text{C}$  i 1 time. En løsning av 2-(S)-t-butyl-5-(R)-etyl-5-metyl-1,3-dioksolan-4-on (16,8 g, 90 mmol, Tetrahedron, 1984, 40, 1313) i 50 ml THF ble tilsatt dråpevis, og blandingen ble omrørt ved  $-72^\circ\text{C}$  i 15 minutter. 15 ml eddiksyre ble deretter langsomt tilsatt, og blandingen ble omrørt i ytterligere 10 minutter ved  $-72^\circ\text{C}$ . Reaksjonen ble stanset med 25% vandig  $\text{NH}_4\text{OAc}$  ved  $-72^\circ\text{C}$  og fikk oppvarmes til romtemperatur. Tittelproduktet ble ekstrahert i i-PrOAc, ble tørket over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  og renset ved flashkromatografi på silika med EtOAc/heksan 2,5 og 5% under dannelse av 22,4 g (80%) av et hvitt, fast materiale.

25  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , blanding av 2 diastereoisoimerer 1,8:1) d 0,58, 1,52, 1,68 og 2,05 (2H, 4m), 0,70 og 1,36 (3H, 2s), 0,73 og 0,98 (3H, 2T), 1,00 (9H, 2s), 2,47 (3H, 2s), 2,47 og 2,57 (1H, 2s, H), 4,80 og 5,00 (1H, 2s), 7,20 (2H, 2d), 7,45 (2H, 2d).

30 Trinn 2: 2-(R)-hydroksey-2-metyl-1-(4-(metyltio)fenyl)-1-butanon

En blanding av produktet fra trinn 1 (32,0 g, 103 mmol), 900 mg p-toluensulfonsyre og 35 ml vann ble oppvarmet til tilbakeløpskokning i 1 time. Tittelproduktet ble ekstrahert i 200 ml EtOAc, og løsningen ble anvendt som sådan i neste trinn.

Trinn 3: 2-(R)-hydroksy-2-metyl-1-(4-(metylsulfonyl)fenyl)-1-butanon-1-on

Til produktet fra trinn 2 i 200 ml EtOAc i et isbad (for å opprettholde temperaturen på reaksjonsblandingen under 25 °C) ble det tilsatt 100 ml t-BuOH, 2,3 g "Aliquat 336" og en løsning av 73,1 g "Oxone" (238 mmol KHSO<sub>5</sub>) i 450 ml vann, og blandingen ble omrørt ved romtemperatur over natten. Den ble deretter nøytralisert med 10 N NaOH. Tittelproduktet ble ekstrahert i i-PrOAc, ble tørket over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> og rensset ved flash-kromatografi på silika med EtOAc/toluen 20 & 40% under dannelse av 23,8 g av en fargeløs olje. NMR-forsøk med det kirale skiftreagens Eu (hfc)<sub>3</sub> indikerte et enantiomert overskudd bedre enn 94%. [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -11,2 ° (c = 0,8, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 0,87 (3H, t), 1,57 (3H, s), 1,93 (2H, m), 3,07 (3H, s), 3,53 (1H, s), 8,00 (2H, d), 8,13 (2H, d).

Trinn 4: (5R)-3-(3,4-difluorfenoksy)-5-etyl-5-metyl-4-(4-metylsulfonyl)fenyl-5H-furan-2-on

Ved å følge prosedyren beskrevet i eksempel 1, trinn 4, ble tittelforbindelsen fremstilt fra 3,4-difluorfenoksyeddiksyre og (2R)-2-hydroksy-2-metyl-1-(4-metylsulfonyl)fenylbutan-1-on.

[α]<sub>D</sub> = +9,4 ° (c 0,9, aceton).

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) 0,95 (3H, t), 1,80 (3H, s), 2,12 (2H, q), 3,18 (3H, s), 6,95 (1H, m), 7,14 (1H, m), 7,30 (1H, m), 7,95 (2H, d), 8,06 (2H, d).

Eksempel 118

(5R)-3-(4-klorfenoksy)-5-etyl-5-metyl-4-(4-metylsulfonyl)fenyl-5H-furan-2-on

Ved å følge prosedyren beskrevet i eksempel 117, ble tittelforbindelsen fremstilt fra 4-klorfenoksyeddiksyre og (2R)-2-hydroksy-2-metyl-1-(4-metylsulfonyl)fenylbutan-1-on.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) 0,93 (3H, t), 1,78 (3H, s), 2,12 (2H, q), 3,15 (3H, s), 7,11 (2H, d), 7,35 (2H, d), 7,92 (2H, d), 8,03 (2H, d).

Eksempel 1193-(2-metyl-3-pyridyloksy)-5,5-dimetyl-4-(4-metylsulfonyl)fenyl-5H-furan-2-on

Ved å følge prosedyren beskrevet i eksempel 25, ble  
5 tittelforbindelsen fremstilt fra 3-hydroksy-2-metylpyridin.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ ) 1,77 (6H, s), 2,48 (3H, s), 3,14 (3H, s), 7,08 (1H, m), 7,33 (1H, d), 7,93 (2H, d), 8,02 (2H, d), 8,16 (1H, m).

10 Eksempel 1203-(4-metyl-5-nitro-2-pyridyloksy)-5,5-dimetyl-4-(4-metylsulfonyl)fenyl-5H-furan-2-on

En blanding av 3-hydroksy-5,5-dimetyl-4-(4-metylsulfonyl)fenyl-5H-furan-2-on (1,5 g, 5,3 mmol, eksempel 109, trinn  
15 1), 2-klor-4-metyl-5-nitropyridin (1,0 g, 5,8 mmol) og pulverformet KOH (300 mg, 5,4 mmol) i 20 ml DMF ble oppvarmet til 100 °C i 12 timer. Etter avkjøling til romtemperatur ble blandingen fortynnet med  $\text{H}_2\text{O}$ , ble ekstrahert med EtOAc. EtOAc-ekstrakten ble vasket med saltvann, tørket (vannfritt  $\text{MgSO}_4$ ) og  
20 konsentrert i vakuum. Residuet ble hvirvlet med EtOH under dannelse av tittelforbindelsen som et gult, fast materiale (1,7 g, 77%).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ ) 1,80 (6H, s), 2,68 (3H, s), 3,16 (3H, s), 7,20 (1H, s), 7,90 (2H, d), 8,05 (2H, d), 8,85 (1H, s).

25

Eksempel 1213-(5-klor-4-metyl-2-pyridyloksy)-5,5-dimetyl-4-(4-metylsulfonyl)fenyl-5H-furan-2-on

30 Trinn 1: 3-(5-amino-4-metyl-2-pyridyloksy)-5,5-dimetyl-4-(4-metylsulfonyl)fenyl-5H-furan-2-on

En blanding av 3-(4-metyl-5-nitro-2-pyridyloksy)-5,5-dimetyl-4-(4-metylsulfonyl)fenyl-5H-furan-2-on (1,4 g, 3,3 mmol), jernpulver (1,5 g, 27 mmol) og 150 mg  $\text{NH}_4\text{Cl}$  i 45 ml 67% vandig  
35 EtOH ble kokt under tilbakeløpskjøling i 1 time. Den varme blanding ble filtrert gjennom "Celite". Flyktig løsningsmiddel ble fordampet i vakuum. Residuet ble suspendert i vann, filtrert

og tørket under vakuum under dannelse av tittelforbindelsen som et brunt pulver (1,2 g, 94%).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ ) 1,72 (6H, s), 2,20 (3H, s), 3,15 (3H, s), 4,42 (2H, brs), 6,75 (1H, s), 7,50 (1H, s), 7,90 (2H, s), 8,00 (2H, d).

Trinn 2: 3-(5-klor-4-metyl-2-pyridyloksy)-5,5-dimetyl-4-(4-metylsulfonyl)fenyl-5H-furan-2-on

Til en suspensjon av 3-(5-amino-4-metyl-2-pyridyloksy)-5,5-dimetyl-4-(4-metylsulfonyl)fenyl-5H-furan-2-on (600 mg, 1,6 mmol) i 3 ml 6 M vandig HCl ved 0 °C ble det dråpevis tilsatt en løsning av 4 M vandig  $\text{NaNO}_2$  (450 ml, 1,8 mmol). Løsningen ble klar, og et bunnfall ble deretter dannet. Etter omrøring i 30 minutter ble diazoteringsblandingen tilsatt til en løsning av  $\text{CuCl}$  (300 mg, 3,0 mmol) i 2 ml konsentrert HCl ved 0 °C, ble deretter oppvarmet til 70-80 °C i 10 minutter, ble avkjølt til romtemperatur og fortynnet med  $\text{H}_2\text{O}$  og tørket under vakuum. Omkrystallisering fra EtOH-aceton ga tittelforbindelsen som et lysegult, fast materiale (360 mg, 57%).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ ) 1,76 (6H, s), 2,40 (3H, s), 3,16 (3H, s), 7,10 (1H, s), 7,90 (2H, d), 8,05 (2H, d), 8,10 (1H, s).

Eksempel 122

3-(5-fluor-4-metyl-2-pyridyloksy)-5,5-dimetyl-4-(4-metylsulfonyl)fenyl-5H-furan-2-on

Til en suspensjon av 3-(5-amino-4-metyl-2-pyridyloksy)-5,5-dimetyl-4-(4-metylsulfonyl)fenyl-5H-furan-2-on (650 mg, 1,68 mmol, eksempel 121, trinn 1) i 6 M vandig HCl (4 ml) ved 0 °C ble det dråpevis tilsatt en løsning av 4 M vandig  $\text{NaNO}_2$  (450 ml, 1,8 mmol). Etter omrøring ved 0 °C i 30 minutter ble 2 ml 60% vandig  $\text{HPF}_6$  tilsatt, og blandingen ble ytterligere omrørt i 30 minutter. Det utfelte materiale ble oppsamlet, vasket med  $\text{H}_2\text{O}$  og tørket under vakuum under dannelse av 850 mg diazoniumsalt.

Diazoniumsaltet ble deretter oppvarmet med en propanfakkell inntil forbindelsen startet å dekomponere. Det mørkebrune residuum ble oppløst i aceton og kromatografert over silikagel, ble eluert med heksan:EtOAc (2:3) under dannelse av tittelforbindelsen som et blekgult, fast materiale (100 mg, 17%).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ ) 1,72 (6H, s), 2,34 (3H, s), 3,16 (3H, s), 7,02 (1H, m), 7,90 (2H, d), 7,94 (1H, s), 8,02 (2H, d).

Eksempel 123

5 3-(3-klor-2-pyridyloksy)-5,5-dimetyl-4-(4-metylsulfonyl)fenyl-5H-furan-2-on

Trinn 1: 3-(3-nitro-2-pyridyloksy)-5,5-dimetyl-4-(4-metylsulfonyl)fenyl-5H-furan-2-on

10 En blanding av 3-hydroksy-5,5-dimetyl-4-(4-metylsulfonyl)fenyl-5H-furan-2-on (1,5 g, 5,3 mmol), 2-klor-3-nitropyridin (1,0 g, 6,3 mmol) og pulverformet KOH (320 mg, 5,7 mmol) i 20 ml DMF ble oppvarmet til 100 °C i 12 timer. Etter avkjøling til romtemperatur ble blandingen fortynnet med  $\text{H}_2\text{O}$ , ble  
15 ekstrahert med EtOAc. EtOAc-ekstrakten ble vasket med saltvann, ble tørket (vannfritt  $\text{MgSO}_4$ ) og konsentrert i vakuum. Kromatografi over silikagel og eluering med heksan:EtOAc (1:1) ga et fast residuum. Residuet ble hvirvlet med EtOH under dannelse av 1,6 g (73%) av tittelforbindelsen.

20  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ ) 1,82 (6H, s), 3,18 (3H, s), 7,50 (1H, m), 8,00 (4H, m), 8,50 (1H, m), 8,60 (1H, d).

Trinn 2: 3-(3-amino-2-pyridyloksy)-5,5-dimetyl-4-(4-metylsulfonyl)fenyl-5H-furan-2-on

25 En blanding av 3-(4-metyl-4-nitro-2-pyridyloksy)-5,5-dimetyl-4-(4-metylsulfonyl)fenyl-5H-furan-2-on (1,5 g, 3,7 mmol), jernpulver (1,5 g, 27 mmol) og 150 mg  $\text{NH}_4\text{Cl}$  i 45 ml 67% vandig EtOH ble kokt under tilbakeløpskjøling i 1 time. Den varme blanding ble filtrert gjennom "Celite". Flyktig løsningsmiddel  
30 ble fordampet i vakuum. Residuet ble suspendert i vann, ble filtrert og tørket under vakuum under dannelse av tittelforbindelsen som et brunt pulver (1,4 g, kvantitativt).

35  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ ) 1,76 (6H, s), 3,18 (3H, s), 4,88 (2H, brs), 6,86 (1H, m), 7,10 (1H, m), 7,35 (1H, m), 7,98 (4H, m).

Trinn 3: 3-(3-klor-2-pyridyloksy)-5,5-dimetyl-4-(4-metylsulfonyl)fenyl-5H-furan-2-on

Til en suspensjon av 3-(3-amino-2-pyridyloksy)-5,5-dimetyl-4-(4-metylsulfonyl)fenyl-5H-furan-2-on (700 mg, 1,7 mmol) i 3 ml 6 M vandig HCl ved 0 °C ble det dråpevis tilsatt en løsning av 4 M vandig NaNO<sub>2</sub> (500 ml, 2,0 mmol). Etter omrøring i 30 minutter ble diazoteringsblandingen tilsatt til en løsning av CuCl (400 mg, 4,0 mmol) i 2 ml konsentrert HCl ved 0 °C, ble deretter oppvarmet til 70-80 °C i 10 minutter, ble avkjølt til romtemperatur, fortynnet med H<sub>2</sub>O og ekstrahert med EtOAc. Kromatografi over silikagel og eluering med heksan:EtOAc (1:1) ga 100 mg av et fast residuum. Omkrystallisering fra EtOH ga den rene tittelforbindelse (90 mg, 13%).

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) 1,80 (6H, s), 3,16 (3H, s), 7,20 (1H, m), 7,94 (2H, d), 7,98 (1H, m), 8,05 (2H, d), 8,10 (1H, m).

Eksempel 124

3-(4-fluorfenoksy)-5-metyl-4-(4-metylsulfonyl)fenyl-5-propyl-5H-furan-2-on

Ved å følge prosedyren beskrevet i eksempel 25, ble tittelforbindelsen fremstilt fra 2-hydroksy-2-metyl-1-(4-metylsulfonyl)fenyl-1-pentanon og 4-fluorfenol.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) 0,94 (3H, t), 1,38 (2H, m), 1,78 (3H, s), 2,05 (2H, m), 3,14 (3H, s), 7,08 (4H, m), 7,92 (2H, d), 8,02 (2H, d).

Eksempel 125

3-(dietylamino)-5,5-dimetyl-4-(4-(metylsulfonyl)fenyl)-5H-furan-2-on

Trinn 1: 2-(dietylamino)eddiksyre-2-metyl-1-(4-(metylsulfonyl)fenyl)propan-1-on-2-yl-ester

Til en løsning av 2-kloreddiksyre-2-metyl-1-(4-metylsulfonyl)fenyl)propan-1-on-2-yl-ester (2,00 g, 6,27 mmol) i 10 ml acetonitril ved romtemperatur ble det tilsatt dietylamin (1,62 ml, 15,7 mmol). Den resulterende løsning ble oppvarmet til 60 °C i 16 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur og ble fordelt mellom diklormetan og vann. Det organiske lag ble

fraskilt, vasket med saltvann, filtrert gjennom bomull, og løsningsmidlet ble fordampet under vakuum. Rensing ved silikagelkromatografi (80% EtOAc/Hex) ga 1,70 g av tittelforbindelsen.

5  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ ) 0,85 (6H, t), 1,70 (6H, s), 2,37 (4H, q), 3,15 (3H, s), 3,27 (2H, s), 8,00-8,07 (2H, m), 8,15-8,22 (2H, m).

10 Trinn 2: 3-(dietylamino)-5,5-dimetyl-4-(4-(metylsulfonyl)fenyl)-5H-furan-2-on

Natriumhydrid, 60% dispersjon (0,478 g, 11,96 mmol) ble vasket i heksan og suspendert i 5 ml DMF. Denne suspensjon ble tilsatt til en 0 °C løsning av 2-(dietylamino)eddiksyre-2-metyl-1-(4-(metylsulfonyl)fenyl)propan-1-on-2-yl-ester (1,70 g, 4,78 mmol) i 20 ml DMF. Den resulterende blanding ble oppvarmet til romtemperatur i 15 minutter. Blandingen ble fortynnet med etylacetat, og reaksjonen ble stanset med vann. Det organiske lag ble vasket med saltvann, tørket over  $\text{MgSO}_4$  og konsentrert til tørrhet. Residuet ble rensed ved hvirvling i eter/heksan under dannelsen av 500 mg av et krystallinsk, fast materiale etter filtrering.

20  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ ) 0,95 (6H, t), 1,45 (6H, s), 3,07 (4H, q), 3,17 (3H, s), 7,65-7,70 (2H, m), 7,97-8,05 (2H, m).

25 Eksempel 127

5,5-dimetyl-4-(4-metylsulfonylfenyl)-3-(3,5-diklorpyridin-2-yloksy)-5H-furan-2-on

Til en løsning av 2-kloreddiksyre-2-metyl-1-(4-(metylsulfonyl)fenyl)propan-1-on-ester (954 mg, 3 mmol, eksempel 25) i 15 ml acetonitril ved romtemperatur ble det tilsatt 3,5-diklor-2-pyridon (656 mg, 4,0 mmol) etterfulgt av DBU (2,28 g, 15 mmol), og blandingen ble langsomt oppvarmet til forsiktig tilbakeløpskokning i 2 timer. Blandingen ble avkjølt til 25 °C, og de flyktige bestanddeler ble fjernet i vakuum. Residuet ble rensed ved silikagelkromatografi (1/1, EtOAc/heksan, deretter 100% EtOAc) under dannelsen av tittelforbindelsen.

35 Analyse, beregn. for  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{NO}_5\text{S}$ : C 50,48; H 3,53;  
N 3,27.

Funnet: C 50,53; H 3,49;  
N 3,21.

Eksempel 128

5 (5R)-3-(4-bromfenoksy)-5-etyl-5-metyl-4-(4-metylsulfonyl)fenyl-5H-furan-2-on

Ved å følge prosedyren beskrevet i eksempel 117, ble tittelforbindelsen fremstilt fra 4-bromfenoksyeddiksyre og (2R)-2-hydroksy-2-metyl-1-(4-metylsulfonyl)fenylbutan-1-on.

10  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ ) 0,93 (3H, t), 1,78 (3H, s), 2,12 (2H, q), 3,15 (3H, s), 7,05 (2H, d), 7,50 (2H, d), 7,94 (2H, d), 8,05 (2H, d).

Eksempel 129

15 (5R)-3-(4-metoksyfenoksy)-5-etyl-5-metyl-4-(4-metylsulfonyl)fenyl-5H-furan-2-on

Ved å følge prosedyren beskrevet i eksempel 25, ble tittelforbindelsen fremstilt fra (2R)-2-kloracetoksy-2-metyl-1-(4-metylsulfonyl)fenylbutan-1-on (fremstilt på lignende måte som 20 forbindelsen ifølge eksempel 5, trinn 1) og 4-metoksyfenol.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ ) 0,92 (3H, t), 1,75 (3H, s), 2,08 (2H, q), 3,14 (3H, s), 3,74 (3H, s), 6,83 (2H, d), 6,97 (2H, d), 7,89 (2H, d), 7,99 (2H, d).

25 Eksempel 130

(5R)-3-(5-klor-2-pyridyloksy)-5-metyl-4-(4-metylsulfonyl)fenyl-5-(2,2,2-trifluoretyl)-5H-furan-2-on

30 Trinn 1: 2-(S)-t-butyl-5-(R)-metyl-5-(2,2,2-trifluoretyl)-1,3-dioksolan-4-on

Til en løsning av litiumdiisopropylamid (fremstilt fra 13 ml diisopropylamin og 54 ml 1,6 M n-BuLi i heksan i 200 ml vannfritt THF ved 0 °C) ved -72 °C ble det langsomt tilsatt 2-(s)-t-butyl-5-(s)-metyl-1,3-dioksolan-4-on (12,95 g, 81,9 mmol, 35 Tetrahedron, 1984, 40, 1313) i en slik grad at den i indre temperatur ble opprettholdt under -60 °C, og blandingen ble aldret ved -72 °C i 1 time. 1,1,1-trifluor-2-jodetan (25 g, 119 mmol) ble raskt tilsatt, reaksjonstemperaturen steg til -45 °C,



og blandingen fikk stå ved -72 °C i 45 minutter og fikk deretter oppvarmes til -20 °C i løpet av 20 minutter. Mettet, vandig NH<sub>4</sub>Cl ble deretter tilsatt, og produktet ble ekstrahert i i-PrOAc, ble tørket over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, konsentrert og destillert under redusert trykk under dannelse av 7,51 g av en brun olje, k.p. 90 °C/20 mmHg.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, blanding av diastereoisomerer 3,2:1) d 0,97 (9H, 2s), 1,50 og 1,54 (3H, 2s), 2,59 (2H, m), 5,22 (1H, 2d).

10

Trinn 2: 2-(R)-hydroksy-2-metyl-1-(4-(metylsulfonyl)fenyl)-4,4,4-trifluor-1-butanon

Under anvendelse av prosedyrene ifølge eksempel 117, trinn 1, 2 og 3, ble produktet fra trinn 1 omdannet til tittelforbindelsen.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 1,68 (3H, s), 2,72 (1H, m), 2,98 (1H, m), 3,08 (3H, s), 3,35 (1H, br s, OH), 8,03 (2H, d), 8,14 (1H, d).

20 Trinn 3: (2R)-2-kloracetoksy-2-metyl-1-(4-metylsulfonyl)fenyl-4,4,4-trifluorbutan-1-on

En blanding av (2R)-2-hydroksy-2-metyl-1-(4-metylsulfonyl)fenyl-4,4,4-trifluor-1-butanon (5,2 g, 16,8 mmol), kloreddiksyre (2,0 g, 21 mmol), CMC (9,5 g, 22 mmol) og 100 mg DMAP i 50 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer. TLC viste at forestringen var fullført. Blandingene ble vasket to ganger med H<sub>2</sub>O, ble tørket (vannfritt MgSO<sub>4</sub>) og konsentrert i vakuum. Kromatografi over silikagel og eluering med heksan:EtOAc (1:1) ga 6,0 g (92%) av tittelforbindelsen som en olje.

30 <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) 1,98 (3H, s), 3,18 (3H, s), 3,28 (2H, m), 4,35 (2H, m), 8,08 (2H, d), 8,28 (2H, d).

Trinn 4: (5R)-3-(5-klor-2-pyridyloksy)-5-metyl-4-(4-metylsulfonyl)fenyl-5-(2,2,2-trifluoretyl)-5H-furan-2-on

35 Ved å følge prosedyren beskrevet i eksempel 25, ble tittelforbindelsen fremstilt fra (2R)-2-kloracetoksy-2-metyl-1-(4-metylsulfonyl)fenyl-4,4,4-trifluorbutan-1-on og 5-klor-2-pyridinol.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ ) 1,94 (3H, s), 3,16 (3H, s), 3,24 (2H, q), 7,20 (1H, d), 7,95 (1H, m), 7,98 (2H, d), 8,04 (2H, d), 8,16 (1H, m).

5 Eksempel 133

3-(5-klor-2-pyridyloksy)-5-metyl-4-(4-metylsulfonyl)fenyl-5-propyl-5H-furan-2-on

Ved å følge prosedyren beskrevet i eksempel 25, ble tittelforbindelsen fremstilt fra 2-kloracetoksy-2-metyl-1-(4-metylsulfonyl)fenyl-1-pentanon (fremstilt på lignende måte som 10 forbindelsen i eksempel 1, trinn 1, 2 og 3) og 5-klor-2-pyridinol.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ ) 0,93 (3H, t), 1,42 (2H, m), 1,76 (3H, s), 2,05 (2H, m), 3,15 (3H, s), 7,16 (1H, d), 7,90 (3H, m), 15 8,02 (2H, d), 8,16 (1H, m).

Eksempel 134

3-(1-syklopropyletoksy)-5,5-dimetyl-4-(4-metylsulfonyl)fenyl)-5H-furan-2-on

20

Trinn 1: (1-syklopropyletoksy)eddiksyre

Til en suspensjon av NaH (80% i olje) (15,7 g, 523 mmol) i 180 ml THF ved 0 °C ble det tilsatt bromeddiksyre (28,0 g, 203 mmol) og a-metylsyklopropanmetanol (10,0 g, 25 116 mmol). Den resulterende blanding ble deretter omrørt ved 70 °C. Etter en periode på 18 timer ble reaksjonsblandingen helt over i kaldt  $\text{H}_2\text{O}$ , og  $\text{H}_2\text{O}$ -fasen ble ekstrahert én gang med  $\text{Et}_2\text{O}$ . Vannfasen ble surgjort med HCl og ekstrahert to ganger med  $\text{Et}_2\text{O}$ . Eteren ble tørket over  $\text{MgSO}_4$ , filtrert og fordampet under 30 redusert trykk. Den urene olje ble deretter rensset ved flashkromatografi (40% EtOAc i heksan til 40% EtOAc i heksan + AcOH) under dannelse av 5,0 g av tittelforbindelsen.

Trinn 2: 2-(1-syklopropyletoksy)eddiksyre-2-metyl-1-(4-metylsulfonyl)fenyl)propan-1-on-2-yl-ester

35

En blanding av (1-syklopropyletoksy)eddiksyre (1,0 g, 6,90 mmol; eksempel 134, trinn 1), 2-hydroksy-2-metyl-1-(4-

(metylsulfonyl)fenyl)propan-1-on (1,37 g, 5,76 mmol; eksempel 1, trinn 3), CMC (8,90 g, 20,8 mmol) og DMAP (100 mg, 0,820 mmol) i 100 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> fikk stå ved romtemperatur i en periode på 18 timer. Den resulterende blanding ble fordelt mellom  
 5 20% NH<sub>4</sub>OAc og CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Den organiske fase ble tørket over MgSO<sub>4</sub>, ble filtrert og fordampet under redusert trykk. Den resulterende blanding ble renset ved flashkromatografi (35% EtOAc i heksan) under dannelse av 590 mg av tittelforbindelsen.

10 Trinn 3: 3-(1-syklopropyletoksy)-5,5-dimetyl-4-(4-metylsulfonyl)fenyl)-5H-furan-2-on

Til en løsning av 2-(1-syklopropyletoksy)eddiksyre-2-metyl-1-(4-(metylsulfonyl)fenyl)propan-1-on-2-yl-ester (590 mg, 1,60 mmol; eksempel 134, trinn 2) i 20 ml CH<sub>3</sub>CN ble det tilsatt  
 15 isopropyltrifluoracetat (294 ml, 2,07 mmol) og DBU (782 mg, 5,14 mmol). Etter en periode på 18 timer ved 70 °C ble reaksjonsblandingen fordampet under redusert trykk og ble renset ved flashkromatografi under dannelse av 270 mg av tittelforbindelsen.

20 <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) 0,20 til 0,50 (5H, m), 0,90 (1H, m), 1,35 (3H, d), 1,65 (6H, s), 3,20 (3H, s), 4,35 (1H, kvintett), 8,10 (4H, m).

Eksempel 136

25 5-metyl-4-(4-(metylsulfonyl)fenyl)-3-(2-(propoksy)-5-(2,2,2-trifluoretyl))-5H-furan-2-on

Ved å følge prosedyren beskrevet i eksempel 109, og under anvendelse av 2-hydroksy-2-metyl-1-(4-metylsulfonyl)fenyl)-4-trifluorbutan-1-on, ble tittelforbindelsen erholdt.

30

Trinn 2: 3-hydroksy-5-metyl-4-(4-(metylsulfonyl)fenyl)-5-(2-trifluoretyl)-5H-furan-2-on

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) 1,30 (6H, 2d), 1,80 (3H, s), 3,15 (3H, s), 3,15 til 3,40 (2H, m), 5,30 (1H, kvintett), 8,10 (4H,  
 35 m).

Eksempel 1405(R)-5-etyl-5-metyl-4-(4-(metylsulfonyl)fenyl)-3-(2-propoksy)-5H-furan-2-on

Tittelforbindelsen ble fremstilt som beskrevet i eksempel 109, trinn 2, under anvendelse av (5R)-5-etyl-3-hydroksey-5-metyl-4-(4-metylsulfonyl)fenyl-5H-furan-2-on som ble fremstilt fra forbindelsen ifølge eksempel 117, trinn 3, ved å følge prosedyren beskrevet i eksempel 109, trinn 1.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) 0,80 (6H, 2d), 1,60 (3H, s), 2,00 (2H, m), 3,15 (3H, s), 5,20 (1H, kvintett), 8,00 (4H, s).

Eksempel 1415,5-dimetyl-3-(2,2-dimetylpropyloksy)-4-(4-(metylsulfonyl)fenyl)-5H-furan-2-on

Til en blanding av 5,5-dimetyl-3-hydroksey-4-(4-(metylsulfonyl)fenyl)-5H-furan-2-on (500 mg, 1,77 mmol, eksempel 109, trinn 1) i 6 ml DMF ble det tilsatt NaH (65 mg, 1,2 ekv.) og 585 mg neopentyljodid. Etter en periode på 18 timer ved 70 °C ble reaksjonsblandingen fortynnet med EtOAc. Blandingen ble vasket med H<sub>2</sub>O, og den organiske fase ble fraskilt, tørket over MgSO<sub>4</sub> og fordampet under redusert trykk. Den resulterende olje ble rensert ved flashkromatografi under dannelse av 124 mg av tittelforbindelsen som et hvitt, fast materiale etter utfelling med Et<sub>2</sub>O.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) 0,95 (9H, s), 1,65 (6H, s), 3,15 (3H, s), 4,00 (2H, s), 8,00 (4H, m).

Eksempel 1435(R)-3-(1-syklopropyletoksy)-5-etyl-5-metyl-4-(4-(metylsulfonyl)fenyl)-5H-furan-2-onTrinn 1: (1-syklopropyletoksy)eddiksyre-2(R)-metyl-1-(4-(metylsulfonyl)fenyl)butan-1-on-2-yl-ester

Tittelforbindelsen ble fremstilt som beskrevet i eksempel 134, trinn 2, under anvendelse av (1-syklopropyletoksy)eddiksyre og 2(R)-2-hydroksey-2-metyl-1-(4-(metylsulfonyl)fenyl)butan-1-on fra eksempel 117, trinn 3.

Trinn 2: 5(R)-3-(1-syklopropyletoksy)-5-etyl-5-metyl-4-(4-(metylsulfonyl)fenyl)-5H-furan-2-on

Tittelforbindelsen ble fremstilt som beskrevet i eksempel 134, trinn 3.

5  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ ) 0,1-0,4 (4H, m), 0,75 (2H, m), 1,00 (1H, m), 1,40 (3H, dd), 1,70 (3H, s), 2,05 (2H, m), 3,20 (3H, s), 4,50 (1H, m), 8,05 (m, 4H).

Eksempel 144

10 5(S)-5-etyl-5-metyl-4-(4-(metylsulfonyl)fenyl)-3-(2-propoksy)-5H-furan-2-on

Trinn 1: (+)-2-metyl-1-(4-metylsulfonylphenyl)prop-2-en-1-ol

Til en løsning av 51 g 4-bromtioanisol i 600 ml THF  
15 avkjølt til  $-72\text{ }^\circ\text{C}$ , ble det dråpevis tilsatt en løsning av n-BuLi (120 ml, 2,4 M i heksan) i løpet av en periode på 30 minutter. Blandingen ble omrørt ved  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  i 2 timer, hvorpå en løsning av 20,3 g metakrolein i 50 ml THF ble tilsatt i løpet av en periode på 5 minutter. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  i  
20 løpet av en periode på 20 minutter og ble deretter tilsatt 200 ml mettet  $\text{NH}_4\text{Cl}$  og 200 ml  $\text{H}_2\text{O}$ . Produktet ble ekstrahert med 500 ml 1:1 heksan/EtOAc og tørket over  $\text{MgSO}_4$ . Ekstrakten ble filtrert og konsentrert under dannelse av 55 g av tittelforbindelsen som en gul olje.

25

Trinn 2: (+)-2-metyl-1-(4-metylsulfonylphenyl)prop-2-en-1-ol

Til en løsning av produktet fra trinn 1 (55 g, urent) i 1 liter MeOH avkjølt til  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , ble det tilsatt en løsning av "Oxone" (190 g i 700 ml  $\text{H}_2\text{O}$ ) i løpet av en periode på 2 timer.  
30 Blandingen ble omrørt ved  $5\text{ }^\circ\text{C}$  i ytterligere 3 timer og ble deretter filtrert. Filtratet ble konsentrert for å fjerne MeOH, og den gjenværende, vandige blanding ble ekstrahert med 1 liter 2:1 EtOAc/heksan. Ekstrakten ble tørket over  $\text{MgSO}_4$ , filtrert og konsentrert. Residuet ble renset ved silikagelkromatografi og  
35 eluert med 3:2 heksan/EtOAc under dannelse av 22 g av tittelforbindelsen som en fargeløs olje.

Trinn 3: (S)-2-metyl-1-(4-metylsulfonylfenyl)prop-2-en-1-ol

Til en løsning av 20 g tørre 4 Å molekylsiler og 24,8 ml  $\text{Ti}(\text{O}_2\text{Pr})_4$  i 1 liter  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  avkjølt til  $-25\text{ }^\circ\text{C}$ , ble det dråpevis tilsatt 22,4 ml (+)-diisopropyrtartrat. Etter omrøring ved  $-25\text{ }^\circ\text{C}$  i 30 minutter ble en løsning av ( $\pm$ )-2-metyl-1-(4-metylsulfonylfenyl)prop-2-en-1-ol (21 g) i 500 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  dråpevis tilsatt, etterfulgt av en løsning av t-butylhydroperoksid (20 ml, 5 M i dekan). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved  $-25\text{ }^\circ\text{C}$  i 5 timer og ble deretter tilsatt 500 ml 10% vandig løsning av vinsyre. Etter omrøring i 1 time ble  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -laget fraskilt, tørket over  $\text{MgSO}_4$  og konsentrert. Residuet ble rensert ved silikagelkromatografi og ble først eluert med 3:1 heksan/EtOAc, etterfulgt av 1:2 heksan/EtOAc under dannelse av tittelforbindingen som 9 g av et hvitt, fast materiale.

15

Trinn 4: (R)-(2-metyloksiran-2-yl)-(4-metansulfonylfenyl)metanol

Ved å følge den samme prosedyre som beskrevet i trinn 3 under anvendelse av 15 g 4 Å molekylsiler, 500 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 12,4 ml  $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ , 11,2 ml (-)-diisopropyrtartrat, 20 ml 5 M tBuOOH i dekan og 9,8 g av produktet fra trinn 3, ble tittelforbindelsen (7,6 g, hvitt, fast materiale) erholdt.

20

Trinn 5: (R)-[(1-etoksyetoksy)-(4-metansulfonylfenyl)metyl]-2-metyloksiran

Til en løsning av 7,2 g av produktet fra trinn 4 og 50 ml etylvinyleter i 200 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  avkjølt til  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , ble det tilsatt 50 mg kamfersulfonsyre. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 20 minutter og ble deretter behandlet med 1 ml  $\text{Et}_3\text{N}$ , ble konsentrert under dannelse av 9 g av den urene tittelforbindelse.

30

Trinn 6: (R,S)-1-(1-etoksyetoksy)-2-metyl-1-(4-metylsulfonylfenyl)butan-2-ol

Til en suspensjon av 20 g  $\text{CuI}$  i 450 ml EtO avkjølt til  $-40\text{ }^\circ\text{C}$ , ble det dråpevis tilsatt en løsning av MeLi (150 ml, 1,4 M i  $\text{Et}_2\text{O}$ ). Etter omrøring ved  $-40\text{ }^\circ\text{C}$  i 20 minutter ble en løsning av 9 g av det urene produkt fra trinn 7 i 50 ml  $\text{Et}_2\text{O}$  tilsatt. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved  $-40\text{ }^\circ\text{C}$  i 30 minutter og ble

35

deretter tilsatt 20 ml MeOH og 300 ml mettet  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -løsning. Luft ble boblet inn i blandingen under omrøring ved romtemperatur i 1 time. Den resulterende blanding ble deretter ekstrahert med 400 ml  $\text{Et}_2\text{O}$ , og  $\text{Et}_2\text{O}$ -ekstrakten ble tørket over  $\text{MgSO}_4$  og konsentrert under dannelsen av 10 g av den urene tittelforbindelse som ble anvendt i neste trinn uten ytterligere rensing.

Trinn 7: (R,S)-2-metyl-1-(4-metylsulfonylfenyl)butan-1,2-diol

En løsning av 10 g av det urene produkt fra trinn 8 i 200 ml THF, 50 ml AcOH og 50 ml  $\text{H}_2\text{O}$  ble oppvarmet til  $50\text{ }^\circ\text{C}$  i 15 timer. Blandingene ble deretter konsentrert under dannelsen av 7 g av den urene tittelforbindelse som ble anvendt i neste trinn uten ytterligere rensing.

Trinn 8: (S)-2-hydroksy-2-metyl-1-(4-metylsulfonylfenyl)butan-1-on

Til en løsning av 7 g av det urene produkt fra trinn 7 og 30 ml  $(\text{Bu}_3\text{Sn})_2\text{O}$  i 150 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  avkjølt til  $10\text{ }^\circ\text{C}$ , ble det tilsatt en løsning av  $\text{Br}_2$  (9,3 g i 30 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). Etter omrøring ved romtemperatur i 30 minutter ble blandingen fortynnet med en løsning av KF (500 ml, 3 N) og 500 ml  $\text{Et}_2\text{O}$ . Det dannede, faste materialet ble fjernet ved filtrering, og filtratet ble fraskilt. Det organiske lag ble tørket over  $\text{MgSO}_4$  og konsentrert. Residuet ble rensert ved silikagelkromatografi og eluert med 1:1 heksan/ $\text{EtOAc}$  under dannelsen av 5 g av tittelforbindelsen som en gul olje.

$^1\text{H NMR}$  (aceton- $d_6$ ) 8,31 (2H, d), 8,00 (2H, d), 4,67 (1H, s), 3,18 (3H, s), 2,00 (1H, m), 1,30 (1H, m), 1,50 (3H, s), 0,90 (3H, t).

30

Trinn 9: 5(S)-5-etyl-S-metyl-4-(4-(metylsulfonyl)fenyl)-3-(2-propoksy)-5H-furan-2-on

Tittelforbindelsen ble fremstilt som beskrevet i eksempel 1, trinn 4, under anvendelse av 2-propoksyeddiksyre og 2(S)-2-hydroksy-2-metyl-1-(4-(metylsulfonyl)fenyl)butan-1-on.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ ) 0,80 (3H, t), 1,30 (6H, t), 1,70 (3H, s), 2,10 (2H, m), 3,20 (3H, s), 5,25 (1H, m), 8,05 (4H, m).

Eksempel 146 og 147

3-(1-syklopropyletoksy)-5,5-dimetyl-4-(4-(metylsulfonyl)fenyl)-5H-furan-2-on (146) og 3-(1-syklopropyletoksy)-5,5-dimetyl-4-(4-(metylsulfonyl)fenyl)-5H-furan-2-on (147)

5 Racematet fra eksempel 134 ble separert på en HPLC "Chiralpak AD"- (Daicel) kolonne med 10% isopropanol i heksan.

Eksempel 148

10 3-(syklopropylmetoksy)-5,5-dimetyl-4-(4-(metylsulfonyl)fenyl)-5H-furan-2-on

Trinn 1: 3-(syklopropylmetoksy)-5,5-dimetyl-4-(4-(metylsulfonyl)fenyl)-5H-furan-2-on

15 Tittelforbindelsen ble fremstilt som beskrevet i eksempel 141 under anvendelse av 5,5-dimetyl-3-hydroksy-4-(4-(metylsulfonyl)fenyl)-5H-furan-2-on og (brommetyl)syklopropan.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ ) 0,30 (2H, m), 0,55 (2H, m), 1,15 (1H, m), 1,60 (6H, s), 3,20 (3H, s), 4,20 (2H, d), 8,00 (4H, s).

20 Eksempel 149

5,5-dimetyl-3-(isobutoksy)-4-(4-(metylsulfonyl)fenyl)-5H-furan-2-on

25 Tittelforbindelsen ble fremstilt som beskrevet i eksempel 141 under anvendelse av 5,5-dimetyl-3-hydroksy-4-(4-(metylsulfonyl)fenyl)-5H-furan-2-on og 1-brom-2-metylpropan.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ ) 0,90 (6H, d), 1,65 (6H, d), 1,95 (1H, m), 3,20 (3H, s), 4,10 (2H, d), 8,00 (4H, m).

Eksempel 150

30 3-(4-bromfenoksy)-5,5-dimetyl-4-(4-(metylsulfonyl)fenyl)-5H-furan-2-on

Ved å følge prosedyren beskrevet i eksempel 1, ble tittelforbindelsen fremstilt fra bromfenoksyeddiksyre. Smp.: 150-152 °C.

35  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ ) 1,77 (6H, s), 3,15 (3H, s), 7,07 (2H, d), 7,46 (2H, d), 7,92 (2H, d), 8,02 (2H, d).



Eksempel 533-(6-amino-2-pyridyloksy)-5,5-dimetyl-4-(4-(metylsulfonyl)fenyl)-5H-furan-2-on

Ved å følge prosedyren beskrevet i eksempel 25, ble  
 5 tittelforbindelsen fremstilt fra 2-hydroksy-6-aminopyridin. Smp.:  
 165-166 °C.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) 1,74 (6H, s), 3,14 (3H, s), 5,52  
 (2H, s, br), 6,17 (1H, d), 6,24 (1H, d), 7,41 (1H, t), 7,90 (2H,  
 d), 8,02 (2H, d).

10

Eksempel 313-(2-kinolinoksy)-5,5-dimetyl-4-(4-(metylsulfonyl)fenyl)-5H-furan-2-on

Ved å følge prosedyren beskrevet i eksempel 25, ble  
 15 tittelforbindelsen fremstilt fra 2-hydroksykinolin. Smp.: 141-  
 142 °C.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) 1,83 (6H, s), 3,11 (3H, s), 7,26  
 (1H, m), 7,52 (1H, m), 7,70 (1H, m), 7,77 (1H, m), 7,93-8,02 (5H;  
 m), 8,39 (1H, s).

20

Eksempel 503-(2-klor-5-pyridyloksy)-5,5-dimetyl-4-(4-(metylsulfonyl)fenyl)-5H-furan-2-on

Ved å følge prosedyren beskrevet i eksempel 25, ble  
 25 tittelforbindelsen fremstilt under anvendelse av 2-klor-5-  
 hydroksypyridin. Smp.: 196-197 °C.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) 1,78 (6H, s), 3,16 (3H, s), 7,33  
 (1H, m), 7,68 (1H, m), 7,94 (2H, d), 8,04 (2H, d), 8,14 (1H, m).

Eksempel 1593-(6-benzotiazolyloksy)-5,5-dimetyl-4-(4-(metylsulfonyl)fenyl)-5H-furan-2-on

Ved å følge prosedyren beskrevet i eksempel 25, ble  
 tittelforbindelsen fremstilt fra 6-hydroksybenzotiazol. Smp.:  
 35 212 °C.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) 1,79 (6H, s), 3,10 (3H, s), 7,34  
 (1H, s), 7,86 (1H, d), 7,93-8,00 (5H, m), 9,15 (1H, s).

Eksempel 1603-(6-klor-2-pyridyloksy)-5,5-dimetyl-4-(4-(metylsulfonyl)fenyl)-5H-furan-2-on

Ved å følge prosedyren beskrevet i eksempel 25, ble  
 5 tittelforbindelsen fremstilt fra 6-klor-2-hydroksypyridin. Smp.:  
 119-121 °C.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) δ 1,78 (6H, s), 3,15 (3H, s), 7,10  
 (1H, d), 7,25 (1H, d), 7,89-8,06 (5H, m).

10 Eksempel 1613-(4-kinazolyloksy)-5,5-dimetyl-4-(4-(metylsulfonyl)fenyl)-5H-furan-2-on

Ved å følge prosedyren beskrevet i eksempel 25, ble  
 tittelforbindelsen fremstilt fra 4-hydroksykinazolin. Smp.: 174-  
 15 177 °C.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) δ 1,76 (6H, s), 3,12 (3H, s), 7,58  
 (1H, t), 7,67 (1H, d), 7,76 (2H, d), 7,85 (1H, t), 8,03 (2H, d),  
 8,16 (1H, d), 8,22 (1H, s).

20 Eksempel 162(5R)-3-(5-fluor-2-pyridyloksy)-5-etyl-5-metyl-4-(4-metylsulfonyl)fenyl-5H-furan-2-on

Ved å følge prosedyren beskrevet i eksempel 25, ble  
 tittelforbindelsen fremstilt fra (2R)-2-kloracetoksy-2-metyl-1-  
 25 (4-metylsulfonyl)fenylbutan-1-on (fremstilt på lignende måte som  
 forbindelsen i eksempel 5, trinn 1, men under anvendelse av 2-  
 (R)-forbindelsen fra eksempel 117, trinn 3) og 5-fluor-2-  
 hydroksypyridin. M.S.: (CI, CH<sub>4</sub>) m/z 392 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) δ 0,95 (3H, t), 1,76 (3H, s), 2,12  
 30 (2H, m), 3,15 (3H, s), 7,18 (1H, m), 7,73 (1H, m), 7,91 (2H, d),  
 8,02-8,07 (3H, m).

Eksempel 163(5R)-3-(4-fluorfenoksy)-5-etyl-5-metyl-4-(4-metylsulfonyl)fenyl-5H-furan-2-on

Ved å følge prosedyren beskrevet i eksempel 1, trinn 4,  
 ble tittelforbindelsen fremstilt under anvendelse av (2R)-2-

hydroksy-2-metyl-1-(4-metylsulfonyl)fenylbutan-1-on (eksempel 117, trinn 3) og 4-fluorfenoksyeddiksyre. Smp.: 96,8-97,4 °C.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) 0,92 (3H, t), 1,77 (3H, s), 2,11 (2H, q), 3,14 (3H, s), 7,08-7,11 (4H, m), 7,9 (2H, d), 8,02 (2H, d).

#### Eksempel 164

(5R)-3-(5-fluor-2-pyridyloksy)-5-metyl-4-(4-metylsulfonyl)fenyl-5-(2,2,2-trifluoretyl)-5H-furan-2-on

10 Ved å følge prosedyren beskrevet i eksempel 25, ble tittelforbindelsen fremstilt fra (2R)-2-kloracetoksy-2-metyl-1-(4-metylsulfonyl)fenyl-4,4,4-trifluorbutan-1-on (eksempel 130, trinn 3) og 5-fluor-2-hydroksypyridin.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) 1,94 (3H, s), 3,15 (3H, s), 3,24 (2H, q), 7,20 (1H, m), 7,75 (1H, m), 7,98-8,07 (5H, m).

#### Eksempel 165

3-(1-isokinolinylloksy)-5,5-dimetyl-4-(metylsulfonyl)fenyl-5H-furan-2-on

20 Ved å følge prosedyren beskrevet i eksempel 25, ble tittelforbindelsen ble fremstilt under anvendelse av 1-hydrok-syisokinolin. Smp. 193,5-194,5.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) 1,75 (6H, s), 3,12 (3H, s), 6,57 (1H, d), 7,27 (1H, d), 7,50-7,76 (5H, m), 8,02 (2H, d), 8,24 (1H, d).

#### Eksempel 166

(5R)-3-(4-fluorfenoksy)-5-metyl-4-(4-metylsulfonyl)fenyl-5-(2,2,2-trifluoretyl)-5H-furan-2-on

30 Ved å følge prosedyren beskrevet i eksempel 1, trinn 4, ble tittelforbindelsen fremstilt under anvendelse av 2-(R)-hydroksy-2-metyl-1-(4-(metylsulfonyl)fenyl)-4,4,4-trifluor-1-butanon (eksempel 130, trinn 2) og 4-fluorfenoksyeddiksyre. Smp.: 104,7-107,0 °C.

35 <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) 1,94 (3H, s), 3,15 (3H, s), 3,27 (2H, m), 7,07-7,13 (4H, m), 7,98-8,04 (4H, m). M.S.: (CI, CH<sub>4</sub>) m/z 463 (M+H)<sup>+</sup>.

Eksempel 1673-(3-fluor-2-pyridyloksy)-5,5-dimetyl-4-(4-metylsulfonyl)fenyl-5H-furan-2-on

Ved å følge prosedyren beskrevet i eksempel 5, ble  
 5 tittelforbindelsen fremstilt under anvendelse av 3-fluor-2-  
 hydroksypyridin. Smp.: 156-157 °C.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) 1,78 (6H, s), 3,14 (3H, s), 7,23  
 (1H, m), 7,72 (1H, m), 7,91 (2H, d), 7,96 (1H, d), 8,03 (2H, d).

10 Eksempel 168(5R)-3-(3,4-difluorfenoksy)-5-metyl-4-(4-metylsulfonyl)fenyl-5-(2,2,2-trifluoretyl)-5H-furan-2-on

Ved å følge prosedyren beskrevet i eksempel 25, ble  
 tittelforbindelsen fremstilt fra (2R)-2-kloracetoksy-2-metyl-1-  
 15 (4-metylsulfonyl)fenyl-4,4,4-trifluorbutan-1-on (eksempel 130,  
 trinn 3) og 3,4-difluorfenol.

Eksempel 16920 (5R)-3-(5-klor-2-pyridyloksy)-5-etyl-5-metyl-4-(4-metylsulfonyl)fenyl-5H-furan-2-on

Til en løsning av 2-(R)-hydroksy-2-metyl-1-(4-(metyl-  
 sulfonyl)fenyl)-1-butanon (800 mg, 30 mmol), eksempel 117, trinn  
 3, i 24 ml acetonitril ble det tilsatt 383 mg kloreddiksyre, 1,7  
 g CMC og 20 mg DMAP. Blandingen ble deretter omrørt ved  
 25 romtemperatur i 4 timer. 602 mg 5-klor-2-hydroksypyridin og 1,85  
 ml DBU ble deretter tilsatt, og blandingen ble omrørt i 18 timer.  
 Vann ble deretter tilsatt til blandingen som ble ekstrahert med  
 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, ble deretter vasket med 1 N HCl, saltvann, ble tørket  
 over MgSO<sub>4</sub>, filtrert, og løsningsmidlet ble fordampet under  
 30 vakuum etterfulgt av rensing ved flashkromatografi på silikagel  
 40% EtOAc/heksan under dannelse av tittelforbindelsen. Smp.:  
 191 °C.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) 0,95 (3H, t), 1,76 (3H, s), 2,11  
 (2H, m), 3,15 (3H, s), 7,18 (1H, d), 7,89-7,93 (3H, m), 8,03 (2H,  
 35 d), 8,16 (1H, d).

Eksempel 1703-(3,4-difluorfenoksy)-5-metyl-5-trifluormetyl-4-(4-metylsulfonyl)fenyl-5H-furan-2-on5 Trinn 1: 2-trifluormetyl-2-trimetylsilyloksypropionitril

En blanding av 1,1,1-trifluoracetone (8,9 ml, 0,1 mmol), trimetylsilylcyanid (13,3 ml, 0,1 mmol) og 5 mg sinkjodid ble omrørt i 18 timer under dannelse av tittelforbindelsen.

10 Trinn 2: 2-hydroksy-1-(4-metyltio)fenyl-2-trifluormetylpropanon

Til en løsning av 4-bromtioanisole (19 g, 94 mmol) i 200 ml THF ved -78 °C ble det tilsatt 1,33 M n-butyllitium (71 ml, 94 mmol). Blandingen ble omrørt i 1 time ved -78 °C, hvorpå 10 g (47 mmol) av forbindelsen fra trinn 1 ble tilsatt, og blandingen fikk oppvarmes til romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble tilsatt 25% NH<sub>4</sub>OAc, ble ekstrahert med EtOAc, vasket med saltvann, tørket over MgSO<sub>4</sub>, filtrert, og løsningsmidlet ble fordampet under dannelse av 9,7 g av tittelforbindelsen.

20 Trinn 3: 2-hydroksy-1-(4-metylsulfonyl)fenyl-2-trifluormetylpropanon

Ved å følge prosedyren beskrevet i eksempel 117, trinn 3, og ved anvendelse av forbindelsen fra foregående trinn, ble tittelforbindelsen erholdt.

25

Trinn 4: 3-(3,4-difluorfenoksy)-5-metyl-5-trifluormetyl-4-(4-metylsulfonyl)fenyl-5H-furan-2-on

Ved å følge prosedyren beskrevet i eksempel 1, trinn 4, og ved anvendelse av forbindelsen erholdt i foregående trinn, ble tittelforbindelsen erholdt. Smp.: 154,1 °C.

30

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) 2,06 (3H, s), 3,15 (3H, s), 6,98 (1H, s), 7,7 (1H, m), 7,26 (1H, dd), 7,77 (2H, d), 8,02 (2H, d).

35

Eksempel 1713-(3,4-difluorfenoksy)-5-metyl-4-(4-(metylsulfonyl)fenyl)-5-propyl-5H-furan-2-on5 Trinn 1: 2-metyl-1-(4-metyltiofenyl)pentan-1-on

Ved å følge prosedyren beskrevet i eksempel 1, trinn 1, ble tittelforbindelsen fremstilt fra 2-metylvalerylklorid og tioanisol.

10 Trinn 2: 2-hydroksy-2-metyl-1-(4-metyltiofenyl)pentan-1-on

Ved å følge prosedyren beskrevet i eksempel 1, trinn 2, ble tittelforbindelsen fremstilt fra produktet erholdt i trinn 1.

15 Trinn 3: (3,4-difluorfenoksy)eddiksyre-1-metyl-1-(4-metyltio-benzoylbutyl)ester

En løsning av 0,38 g 3,4-difluorfenoksyeddiksyre, 0,24 g av produktet fra trinn 2, 1,0 g CMC og 100 mg DMAP i 5 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ble omrørt ved romtemperatur i 15 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter behandlet med 20 ml av en mettet løsning av  $\text{NaHCO}_3$  og ble ekstrahert med 100 ml 1:1 EtOAc/heksan. Det organiske lag ble tørket over  $\text{MgSO}_4$ , filtrert og konsentrert under dannelse av det urene produkt som ble anvendt i neste trinn uten ytterligere rensing.

25 Trinn 4: (3,4-difluorfenoksy)eddiksyre-1-metyl-1-(4-metylsulfonylbenzoylbutylester

En løsning av det urene produkt fra trinn 3 i 50 ml 10:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (v/v) ble behandlet med 1,0 g MMPP. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 30 minutter og ble deretter fortynnet med 50 ml mettet  $\text{NaHCO}_3$ -løsning. Blandingen ble ekstrahert med 50 ml EtOAc, og det organiske lag ble tørket over  $\text{MgSO}_4$ , filtrert og konsentrert under dannelse av tittelforbindelsen som et hvitt, fast materiale.

35 Trinn 5: 3-(3,4-difluorfenoksy)-5-metyl-4-(4-(metylsulfonyl)fenyl)-5-propyl-5H-furan-2-on

En løsning av produktet fra trinn 4, 0,5 ml  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{iPr}$  og 0,2 ml DBU i 30 ml  $\text{CH}_3\text{CN}$  ble oppvarmet til tilbakeløpskokning i

30 minutter. Blandingen ble deretter avkjølt til romtemperatur, ble behandlet med 1 ml ACOH og konsentrert. Residuet ble oppløst i 20 ml 2:1 EtOAc/heksan og filtrert gjennom en pute av silikagel. Filtratet ble konsentrert, og residuet ble omrørt ved

5 5 °C i 10 ml 5:1 heksan/EtOAc i 15 timer. Tittelforbindelsen ble isolert ved filtrering som 380 mg av et hvitt, fast materiale.

<sup>1</sup>H NMR (aceton-d<sub>6</sub>) 8,04 (2H, d), 7,93 (2H, d), 7,28 (1H, m), 7,12 (1H, m), 6,92 (1H, m), 3,15 (3H, s), 2,06 (2H, m), 1,79 (3H, s), 1,80-1,96 (2H, m), 0,92 (3H, t).

10

Eksempel 1743-syklobutyloksi-5,5-dimetyl-4-(4-metylsulfonylfenyl)-5H-furan-2-on

Ved å følge prosedyren beskrevet i eksempel 14, ble

15 tittelforbindelsen erholdt under anvendelse av syklobutylk-syddiksyre. Smp.: 111-112 °C; Ms (Cl, CH<sub>4</sub>) m/z 337 (M+H)<sup>+</sup>.

Analyse, beregn. for C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub>S: C 60,70; H 5,99;

S 9,53;

Funnet: C 60,39; H 6,05;

20

S 9,60.

Eksempel 1753-(1-indanyloksy)-5,5-dimetyl-4-(4-(metylsulfonyl)fenyl)-5H-furan-2-on

25 Ved å følge prosedyren beskrevet i eksempel 14, ble tittelforbindelsen erholdt under anvendelse av 1-indanyloksyddiksyre. Smp.: 128-129 °C; MS (Cl, CH<sub>4</sub>) m/z 398 (M+H)<sup>+</sup>.

Analyse, beregn. for C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>O<sub>5</sub>S: C 66,31; H 5,56;

S 8,05;

30

Funnet: C 66,27; H 5,47;

S 8,34.

Eksempel 1763-(2-indanyloksy)-5,5-dimetyl-4-(4-metylsulfonyl)fenyl)-5H-furan-2-on

35 Ved å følge prosedyren beskrevet i eksempel 14, ble tittelforbindelsen erholdt under anvendelse av 2-indanyloksyddiksyre. Smp. 142-143 °C; Ms (Cl, CH<sub>4</sub>) m/z 3,99 (M+H)<sup>+</sup>.

Analyse, beregn. for  $C_{22}H_{22}O_5S$ : C 66,31; H 5,56;  
Funnet: C 66,50; H 5,64.

Eksempel 177

5 3-syklopentyloksy-5,5-dimetyl-4-(4-metylsulfonylfenyl)-5H-furan-2-on

Ved å følge prosedyren beskrevet i eksempel 109, ble tittelforbindelsen fremstilt fra syklopentylbromid. Smp.: 121-122 °C.

10  $^1H$  NMR ( $CD_3COCD_3$ ) 1,55-1,85 (8H, m), 1,65 (6H, s), 3,15 (3H, s), 5,43 (1H, m), 7,98-8,07 (4H, m).

Eksempel 178

15 3-(3,3-dimetylsyklopentyloksy)-5,5-dimetyl-4-(4-metylsulfonylfenyl)-5H-furan-2-on

Trinn 1: 3,3-dimetylsyklopentanol

Til en løsning av 4,4-dimetyl-2-syklopenten-1-on (1,65 g, 15 mmol) i 50 ml EtOAc ble det tilsatt 270 mg palladium-på-aktivert karbon. Den resulterende suspensjon ble kraftig omrørt under en hydrogenatmosfære i 22 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med 150 ml  $CH_2Cl_2$  og filtrert på en pute av silikagel og vasket med EtOAc. Løsningsmidlene ble fjernet ved destillasjon under atmosfæretrykk under anvendelse av en 15 cm Vigreux-25 kolonne. Destillasjonsresten ble oppløst i 50 ml MeOH, ble avkjølt til 0 °C, og natriumborhydrid (304 mg, 8 mmol) ble tilsatt til reaksjonsblandingen som ble omrørt ved romtemperatur i 24 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med 25 ekvivalent%  $NH_4OAc$  (w/r) og ble ekstrahert med EtOAc. Det organiske lag ble 30 fraskilt, ble tørket over  $MgSO_4$  og konsentrert. Rensing ved silikagelkromatografi (50%  $Et_2O$ /pentan) ga 1,14 g av tittelforbindelsen som en fargeløs væske.

$^1H$  NMR ( $CD_3COCD_3$ ) 0,94 (3H, s), 1,07 (3H, s), 1,25-1,4 (2H, m), 1,55-1,63 (2H, m), 1,67 (1H, dd), 1,85-1,95 (1H, m), 35 3,42 (1H, d), 4,27 (1H, m).



Trinn 2: 3-jod-1,1-dimetylsyklopentan

Til en 0 °C løsning av 3,3-dimetylsyklopentanol (trinn 1) (1,14 g, 10 mmol) og trietylamin (2,0 ml, 14,3 mmol) i diklormetan ble det dråpevis tilsatt metansulfonylchlorid (1,0 ml, 12,9 mmol). Reaksjonen fikk forløpe i 30 minutter ved 0 °C, blandingen ble deretter fortynnet med vann og ekstrahert to ganger med CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. De kombinerte, organiske lag ble tørket over MgSO<sub>4</sub> og konsentrert i vakuum. Det resulterende residuum ble oppløst i 50 ml aceton, ble avkjølt til 0 °C, og 6,68 g, (50 mmol) litiumjodid ble tilsatt. Den resulterende suspensjon ble omrørt ved romtemperatur i 20 timer. Mesteparten av løsningsmidlet ble fjernet i vakuum, residuet ble tatt opp i EtOAc og vasket to ganger med vann. Det organiske lag ble tørket over MgSO<sub>4</sub> og konsentrert. Dette urene produkt ble renset ved flashkromatografi og eluert med 40 ml Et<sub>2</sub>O/pentan under dannelse av tittelforbindelsen som en fargeløs olje.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) 0,98 (3H, s), 1,14 (3H, s), 1,38-1,46 (1H, m), 1,57-1,64 (1H, m), 1,93 (1H, dd), 2,06-2,16 (2H, m), 2,29 (1H, m), 4,38 (1H, kvintett).

Trinn 3:

Ved å følge prosedyren beskrevet i eksempel 109, ble tittelforbindelsen fremstilt fra 3-jod-1,1-dimetylsyklopentanol (trinn 2). Smp. 99-100 °C.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) 0,93 (3H, s), 0,99 (3H, s), 1,32-1,40 (1H, m), 1,48-1,62 (2H, m), 1,65 (6H, s), 1,74 (1H, dd), 1,78-1,88 (1H, m), 1,93-2,02 (1H, m), 3,17 (3H, s), 5,90 (1H, m), 8,02 (4H, dm).

Eksempel 1793-isopropoksy-5-metyl-4-(4-metylsulfonylfenyl)-5-propyl-5H-furan-2-on

Ved å følge prosedyren beskrevet i eksempel 171, ble tittelforbindelsen fremstilt fra isopropoksyfenyleddiksyre. Smp.: 95-96 °C.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) 0,88 (3H, t), 1,12-1,32 (2H, m), 1,28 (6H, 2d), 1,67 (3H, s), 2,00 (2H, m), 3,17 (3H, s), 5,22 (1H, heptett), 8,04 (4H, s).

Eksempel 1803-(2-metoksy-5-pyridyloksy)-5,5-dimetyl-4-(4-metylsulfonyl)fenyl-5H-furan-2-on5 Trinn 1: 5-hydroksy-2-metoksy-pyridin

Til 20 ml 6 M vandig HCl ved 0 °C ble det tilsatt 5-amino-2-metoksy-pyridin (3,1 g, 25 mmol), blandingen ble omrørt i 10 minutter, og en løsning av 4 M vandig NaNO<sub>2</sub> (7 ml, 28 mmol) ble dråpevis tilsatt over en periode på 10 minutter. Etter

10 ytterligere omrøring i 30 minutter ble 2 ml 60% HPF<sub>6</sub> tilsatt, og et bunnfall ble dannet umiddelbart. Blandingen ble omrørt i 15 minutter, 50 ml H<sub>2</sub>O ble tilsatt. Bunnfallet ble oppsamlet, ble vasket tre ganger med H<sub>2</sub>O og tørket under vakuum under dannelse av det tilsvarende diazoniums salt som brunt pulver (6,5 g, 92%).

15 Det ovenfor erholdte diazoniums salt i 25 ml eddiksyre-anhydrid ble oppvarmet til 100-110 °C i 1 time. Løsningsmidlet ble fordampet i vakuum. Residuet ble fortynnet med H<sub>2</sub>O og ekstrahert med Et<sub>2</sub>O. Det faste residuum ble filtrert, og eterlaget ble fraskilt, ble vasket med mettet, vandig NaHCO<sub>3</sub>, saltvann, ble

20 tørket (vannfritt MgSO<sub>4</sub>) og konsentrert under dannelse av 5-acetoksy-2-metoksy-pyridin som en brun olje (600 mg).

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) 2,26 (3H, s), 3,85 (3H, s), 6,78 (1H, d), 7,48 (1H, dd), 7,92 (1H, d).

Til en løsning av 5-acetoksy-2-metoksy-pyridin (600 mg,

25 3,59 mmol) i 10 ml MeOH ble det tilsatt 1 M vandig NaOH (10 ml, 10 mmol). Etter omrøring ved romtemperatur i 30 minutter ble det flyktige løsningsmiddel fjernet i vakuum, blandingen ble surgjort med HOAc og ekstrahert tre ganger med CHCl<sub>3</sub>. De kombinerte CHCl<sub>3</sub>-ekstrakter ble vasket med H<sub>2</sub>O, ble

30 tørket (vannfritt MgSO<sub>4</sub>) og fordampet under dannelse av tittel-forbindelsen som en brun olje (240 mg, stivnet ved henstand).

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) 3,78 (3H, s), 6,60 (1H, d), 7,20 (1H, dd), 7,70 (1H, d), 8,20 (1H, br s).

35 Trinn 2: 3-(2-metoksy-5-pyridyloksy)-5,5-dimetyl-4-(4-metylsulfonyl)fenyl-5H-furan-2-on

Ved å følge prosedyren beskrevet i eksempel 25, ble tittel-forbindelsen fremstilt fra 5-hydroksy-2-metoksy-pyridin.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ ) 1,75 (6H, s), 3,16 (3H, s), 3,85 (3H, s), 6,66 (1H, d), 7,47 (1H, dd), 7,90 (2H, d), 7,95 (1H, d), 8,04 (2H, d).

5 Eksempel 181

3-(5-metyl-2-pyridyloksy)-5,5-dimetyl-4-(4-metylsulfonyl)fenyl-5H-furan-2-on

Trinn 1: 2-hydroksy-5-metylpyridin

10 Ved å følge prosedyren beskrevet i eksempel 48, trinn 1, ble tittelforbindelsen fremstilt fra 2-amino-5-pikolin.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ ) 2,05 (3H, s), 6,36 (1H, d), 7,24 (1H, d), 7,35 (1H, dd).

15 Trinn 2: 3-(5-metyl-2-pyridyloksy)-5,5-dimetyl-4-(4-metylsulfonyl)fenyl-5H-furan-2-on

Ved å følge prosedyren beskrevet i eksempel 25, ble tittelforbindelsen fremstilt fra 2-hydroksy-5-metylpyridin.

20  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ ) 1,75 (6H, s), 2,28, 3,16 (3H, s), 6,98 (1H, d), 7,68 (1H, dd), 7,90 (2H, d), 7,96 (1H, d), 8,04 (2H, d).

Eksempel 184

25 (SRS)-3-(3,4-difluorfenoksy)-5-metyl-4-(4-metylsulfonyl)fenyl-5-(2,2,2-trifluoretyl)-5H-furan-2-on

Trinn 1: 2(RS)-2-metyl-1-(4-(metyltio)fenyl)-4,4,4-trifluor-1-butanon

30 Ved å følge prosedyren beskrevet i eksempel 1, trinn 1, ble tittelforbindelsen fremstilt fra 2(RS)-2-metyl-4,4,4-trifluorbutyrylklorid (GB 2238790-A) og tioanisol.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ ) 1,22 (3H, d), 2,30 (1H, m), 2,52 (3H, s), 2,82 (1H, m), 3,88 (1H, m), 7,35 (2H, d), 7,92 (2H, d).

Trinn 2: 2-(RS)-2-hydroksy-2-metyl-1-(4-(metyltio)fenyl)-4,4,4-trifluor-1-butanon

Til 2-(RS)-2-hydroksy-2-metyl-1-(4-(metyltio)fenyl)-4,4,4-trifluor-1-butanon (12 g, 45,8 mmol) og 16 ml trietyl-  
 5 fosfitt i 250 ml DMF ved -10 °C ble det tilsatt 1 M t-BuOK (46 ml, 46 mmol) i t-BuOH, og luft ble boblet gjennom blandingen i 3 timer. Etter tilsetning av 20 ml 2,5 M vandig HOAc ble blandingen fortynnet med H<sub>2</sub>O, ekstrahert med Et<sub>2</sub>O. Eterekstrakten ble vasket to ganger med H<sub>2</sub>O, 0,5 M vandig NaOH, ble tørket  
 10 (vannfritt MgSO<sub>4</sub>) og konsentrert. Kromatografi over silikagel og eluering med heksan:EtOAc (4:1) ga tittelforbindelsen som en gul olje (6,0 g, ~ 90% ren).

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) 1,62 (3H, s), 2,54 (3H, s), 2,70-3,20 (2H, m), 7,32 (2H, d), 8,15 (2H, d).

15

Trinn 3: 2-(RS)-2-hydroksy-2-metyl-1-(4-(metylsulfonyl)fenyl)-4,4,4-trifluor-1-butanon

Til en løsning av 2-(RS)-2-hydroksy-2-metyl-1-(4-(metyltio)fenyl)-4,4,4-trifluor-1-butanon (6,0 g, 21,6 mmol) i  
 20 200 ml CH<sub>2</sub>Cl ble det tilsatt mCPBA (12 g, Aldrich 27,303-1, 57-86%) ved 0 °C. Blandingen ble langsomt oppvarmet til romtemperatur i løpet av en periode på 1 time, ble vasket to ganger med 1 M vandig NaOH, saltvann, ble tørket (vannfritt MgSO<sub>4</sub>) og konsentrert. Kromatografi over silikagel og eluering med heksan:EtOAc (2:1) ga tittelforbindelsen (4,0 g, 60%).  
 25

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) 1,66 (3H, s), 2,70-3,20 (2H, m), 3,18 (3H, s), 5,35 (1H, s), 8,04 (2H, d), 8,30 (2H, d).

30

Trinn 4: (5RS)-3-(3,4-difluorfenoksy)-5-metyl-4-(4-metylsulfonyl)fenyl-5-(2,2,2-trifluoetyl)-5H-furan-2-on

Ved å følge prosedyren beskrevet i eksempel 1, trinn 4, ble tittelforbindelsen fremstilt fra 3,4-difluorfenoksyeddiksyre og 2-(RS)-2-hydroksy-2-metyl-1-(4-(metylsulfonyl)fenyl)-4,4,4-trifluor-1-butanon. NMR av tittelforbindelsen var det samme som  
 35 for eksempel 168.

Eksempel 1853-(3-klor-4-metoksyfenoksy)-5,5-dimetyl-4-(4-metylsulfonyl)fenyl-5H-furan-2-on5 Trinn 1: 3-klor-4-metoksyfenoksyeddiksyre

Til en blanding av hydrokinon (24 g, 0,22 mol) og etylbromacetat (24 ml, 0,22 mol) i 300 ml DMF ble det tilsatt 10 M vandig NaOH (22 ml, 0,22 mol). Blandingen ble omrørt ved 0 °C i 1 time, ble fortynnet med H<sub>2</sub>O, ble surgjort med 6 M vandig HCl og ekstrahert med EtOAc. EtOAc-ekstrakten ble tørket (vannfritt MgSO<sub>4</sub>) og konsentrert i vakuum. Residuet ble hvirvlet med Et<sub>2</sub>O under dannelse av etyl-4-hydroksyfenoksyacetat (5,8 g) som et hvitt pulver.

Etyl-4-hydroksyfenoksyacetat (1,5 g, 7,6 mmol) ble omsatt med 1,5 ml SO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> under dannelse av etyl-3-klor-4-hydroksyfenoksyacetat (700 mg, ~ 80% rent) som et hvitt pulver). Til en løsning av etyl-3-klor-4-hydroksyfenoksyacetat (700 mg, 3,0 mmol) og MeI (0,280 ml, 4,5 mmol) i 5 ml DMF ved 0 °C ble det tilsatt 10 M vandig NaOH (0,320 ml, 3,2 mmol). Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 12 timer, ble deretter fortynnet med H<sub>2</sub>O og ekstrahert med EtOAc under dannelse av 700 mg etyl-3-klor-4-metoksyfenoksyacetat.

Det ovenfor erholdte etyl-3-klor-4-metoksyfenoksyacetat (700 mg) ble hydrolysert med 1 M vandig NaOH i THF-MeOH (30 ml, 2:1) under dannelse av tittelforbindelsen som et hvitt pulver.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) 3,84 (3H, s), 4,70 (2H, s), 6,85-7,10 (3H, m).

30 Trinn 2: 3-(3-klor-4-metoksyfenoksy)-5,5-dimetyl-4-(4-metylsulfonyl)fenyl-5H-furan-2-on

Ved å følge prosedyren beskrevet i eksempel 1, trinn 4, ble tittelforbindelsen fremstilt fra 3-klor-4-metoksyfenoksyeddiksyre og 2-hydroksy-2-metyl-1-(4-metylsulfonyl)fenylpropan-1-on (eksempel 1, trinn 3).

35 <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) 1,75 (6H, s), 3,14 (3H, s), 3,84 (3H, s), 6,95-7,20 (3H, m), 7,86 (2H, d), 8,00 (2H, d).

Eksempel 186

(5R)-3-(3-klor-4-metoksyfenoksy)-5-etyl-5-metyl-4-(4-metylsulfonyl)fenyl-5H-furan-2-on

Ved å følge prosedyren beskrevet i eksempel 1, trinn 4, ble tittelforbindelsen fremstilt fra 3-klor-4-metoksyfenoksyeddiksyre og (2R)-2-hydroksey-2-metyl-1-(4-metylsulfonyl)fenylbutan-1-on (eksempel 117, trinn 3).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ ) 0,94 (3H, t), 1,76 (3H, s), 2,10 (2H, q), 3,15 (3H, s), 3,85 (3H, s), 6,95-7,20 (3H, m), 7,90 (2H, d), 8,00 (2H, d).

Eksempel 188

(5R)-3-(4-klorfenoksy)-5-(2,2,2-trifluoretyl)-5-metyl-4-(4-metylsulfonyl)fenyl-5H-furan-2-on

Ved å følge prosedyren beskrevet i eksempel 1, trinn 4, ble tittelforbindelsen fremstilt fra 4-klorfenoksyeddiksyre og (2R)-2-hydroksey-2-metyl-1-(4-metylsulfonyl)fenyl-4,4,4-trifluorbutan-1-on (eksempel 130, trinn 2).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ ) 1,95 (3H, s), 3,15 (3H, s), 3,25 (2H, m), 7,12 (2H, d), 7,36 (2H, d), 8,02 (4H, m).

Analyse, beregn. for  $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{ClF}_3\text{O}_5\text{S}$ : C 52,13; H 3,50.

Funnet: C 52,27; H 3,63.

Eksempel 189

(5R)-3-(4-bromfenoksy)-5-(2,2,2-trifluoretyl)-5-metyl-4-(4-metylsulfonyl)fenyl-5H-furan-2-on

Ved å følge prosedyren beskrevet i eksempel 1, trinn 4, ble tittelforbindelsen fremstilt fra 4-bromfenoksyeddiksyre og (2R)-2-hydroksey-2-metyl-1-(4-metylsulfonyl)fenyl-4,4,4-trifluorbutan-1-on (eksempel 130, trinn 2).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ ) 1,94 (3H, s), 3,15 (3H, s), 3,25 (2H, m), 7,07 (2H, d), 7,50 (2H, d), 8,02 (4H, m).

Eksempel 1955-syklopropylmetyl-3-(3,4-difluorfenoksy)-5-metyl-(4-metylsulfonyl)fenyl-5H-furan-2-on5 Trinn 1: 2-syklopropylmetyl-2-metyl-1-(4-tiometyl)fenylpropan-1-on

Til en kald (-78 °C) løsning av 1-(4-tiometyl)fenylpropan-1-on (900 mg, 5 mmol) i 15 ml tørt THF ble det tilsatt en løsning av KHMDS (5,5 mmol, 11 ml). Blandingen ble oppvarmet til romtemperatur i 5 minutter og ble deretter avkjølt til 0 °C. Brommetylsyklopropan (810 mg, 6 mmol) ble tilsatt. Blandingen ble oppvarmet til romtemperatur og omrørt i 20 timer. Vandig NH<sub>4</sub>Cl-løsning ble tilsatt. Blandingen ble ekstrahert med EtOAc, og den konsentrerte, urene ekstrakt ble renset ved kromatografi på silikagel (eluert med 20% EtOAc/heksan) under dannelse av 435 mg (37%) av tittelforbindelsen.

Trinn 2: 2-syklopropylmetyl-2-metyl-1-(4-metylsulfonyl)fenylpropan-1-on

20 Til en løsning av produktet fra trinn 1 (435 mg, 1,87 mmol) i en blanding av 10 ml CH<sub>2</sub>ClCH<sub>2</sub>Cl ble det tilsatt MMPP (2,3 g, 3,7 mmol) i to porsjoner. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 6 timer. H<sub>2</sub>O ble tilsatt, og produktet ble ekstrahert med EtOAc. Ekstraktene ble vasket med H<sub>2</sub>O og saltvann, ble tørket og konsentrert til en olje. Den urene olje ble renset ved kromatografi på silikagel (eluert med 30% EtOAc/heksan) under dannelse av 363 mg (83%) av tittelforbindelsen.

Trinn 3: 2-syklopropylmetyl-2-hydroksy-2-metyl-1-(4-metylsulfonyl)fenylpropan-1-on

30 Til en blanding av produktet fra trinn 2 (310 mg, 1,16 mmol), CCl<sub>4</sub> (268 mg, 1,74 mmol), "Aliquat 336" (75 mg, 0,185 mmol) og toluen (293 mg, 3,19 mmol) ble det tilsatt pulverformet NaOH (102 mg, 2 055 mmol) i porsjoner. Vandig NH<sub>4</sub>Cl-løsning ble tilsatt. Blandingen ble nøytralisert med 1 N HCl og ekstrahert med EtOAc, og den konsentrerte, urene ekstrakt ble renset ved kromatografi på silikagel (eluert med 30% EtOAc/heksan) under dannelse av 124 mg (38%) av tittelforbindelsen.

Trinn 4: 5-syklopropylmetyl-3-(3,4-difluorfenoksy)-5-metyl-4-(4-metylsulfonyl)fenyl-5H-furan-2-on

Ved å følge prosedyren beskrevet i eksempel 117, ble  
5 tittelforbindelsen fremstilt fra produktet ifølge trinn 3 og 3,4-difluorfenoksyeddiksyre.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ ) - ,01 (1H, m), 0,19 (1H, m), 0,42 (1H, m), 0,51 (1H, m), 0,71 (1H, m), 1,82 (3H, s), 1,87 (1H, dd), 2,26 (1H, dd), 3,15 (3H, s), 6,95 (1H, m), 7,14 (1H, m), 7,29 (1H, q),  
10 8,05 (4H, q).

Eksempel 196

(5R)-3-(3-fluorfenoksy)-5-etyl-5-metyl-4-(4-metylsulfonyl)fenyl-5H-furan-2-on

15 Ved å følge prosedyren beskrevet i eksempel 25, ble tittelforbindelsen fremstilt fra 3-fluorfenol og (2R)-2-kloracetoksy-2-metyl-1-(4-metylsulfonyl)fenylbutan-1-on, fremstilt som beskrevet i eksempel 162.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ ) 0,93 (3H, t), 1,79 (3H, s), 2,13  
20 (2H, q), 3,15 (3H, s), 6,89 (3H, m), 7,46 (1H, q), 7,93 (2H, d), 8,05 (2H, d).

Eksempel 197

25 (5R)-3-(4-klor-3-fluorfenoksy)-5-etyl-5-metyl-4-(4-metylsulfonyl)fenyl-5H-furan-2-on

Ved å følge prosedyren beskrevet i eksempel 25, ble tittelforbindelsen fremstilt fra 4-klor-3-fluorfenoksyeddiksyre og (2R)-2-kloracetoksy-2-metyl-1-(4-metylsulfonyl)fenylbutan-1-on.

30  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ ) 0,94 (3H, t), 1,80 (3H, s), 2,13 (2H, q), 3,15 (3H, s), 6,95 (1H, m), 7,10 (1H, m), 7,48 (1H, t), 7,94 (2H, d), 8,04 (2H, d).

Eksempel 198

35 (5R)-3-(3-fenoksy)-5-etyl-5-metyl-4-(4-metylsulfonyl)fenyl-5H-furan-2-on

Ved å følge prosedyren beskrevet i eksempel 25, ble tittelforbindelsen fremstilt fra fenol og (2R)-2-kloracetoksy-2-



metyl-1-(4-metylsulfonyl)fenylbutan-1-on, fremstilt som beskrevet i eksempel 162.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ ) 0,94 (3H, t), 1,78 (3H, s), 2,15 (2H, q), 3,14 (3H, s), 7,09 (3H, m), 7,33 (2H, m), 7,93 (2H, d),  
5 8,01 (2H, d).

Analyse, beregn. for  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_5\text{S}$ : 64,50; H 5,41.

Funnet: 63,94; H 5,48.

#### Eksempel 199

10 (5R)-3-(4-klor-3-metylfenoksy)-5-etyl-5-metyl-4-(4-metylsulfonyl)fenyl-5H-furan-2-on

Ved å følge prosedyren beskrevet i eksempel 25, ble tittelforbindelsen fremstilt fra 4-klor-3-metylfenol og (2R)-2-kloracetoksy-2-metyl-1-(4-metylsulfonyl)fenylbutan-1-on,  
15 fremstilt som beskrevet i eksempel 162.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ ) 0,93 (3H, t), 1,78 (3H, s), 2,12 (2H, q), 2,30 (3H, s), 3,15 (3H, s), 6,91 (1H, dd), 7,04 (1H, d),  
7,30 (1H, d), 7,92 (2H, d), 8,02 (2H, d).

Analyse, beregn. for  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{ClO}_5\text{S}$ : C 59,93; H 5,03.

20 Funnet: C 59,59; H 5,02.

#### Eksempel 200

3-(4-klor-3-metylfenoksy)-5,5-dimetyl-4-(4-metylsulfonyl)fenyl-5H-furan-2-on

25 Ved å følge prosedyren beskrevet i eksempel 108, ble tittelforbindelsen fremstilt fra 4-klor-3-metylfenoksyeddiksyre og 2-kloracetoksy-2-metyl-1-(4-(metylsulfonyl)fenyl)propan-1-on.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ ) 1,76 (6H, s), 2,79 (3H, s), 3,15 (3H, s), 6,92 (1H, dd), 7,06 (1H, d), 7,28 (1H, d), 7,92 (2H, d),  
30 8,02 (2H, d).

Analyse, beregn. for  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{ClO}_5\text{S}$ : C 59,04; H 4,71.

Funnet: C 59,18; H 4,78.

Eksempel 201

(5R)-3-(5-brom-2-pyridyloksy)-4-(4-metylsulfonylphenyl)-5-metyl-5-(2,2,2-trifluoretyl)-5H-furan-2-on

5 Trinn 1: (5R)-4-metyl-4-(2,2,2-trifluoretyl)-5-(4-metylsulfonylphenyl)-3,6-dioksabisyklo[3.1.0]heksan-2-on

Til en 0 °C løsning av kloracetatet (1,16 g, 3 mmol) fra trinn 3, eksempel 130, i 15 ml acetonitril, ble det tilsatt DBU (0,491 ml, 3,3 mmol), og blandingen ble oppvarmet til 25 °C.

10 Etter 2 timer ble blandingen helt over i iskald 1 N HCl og etylacetat; det organiske lag ble fraskilt, og det vandige ble ytterligere ekstrahert én gang med etylacetat. De kombinerte, organiske lag ble vasket med saltvann, ble tørket med MgSO<sub>4</sub>, og løsningsmidlene ble fjernet i vakuum under dannelse av den  
15 hovedsakelig rene tittelforbindelse (0,930 g).

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) 1,60-1,70 (3H, 2s), 2,50-3,05 (2H, m), 3,13 (3H, s), 4,40-4,30 (1H, 2s), 7,95-8,05 (4H, 2d).

20 Trinn 2: (5R)-3-(5-brom-2-pyridyloksy)-4-(4-metylsulfonylphenyl)-5-metyl-5-(2,2,2-trifluoretyl)-5H-furan-2-on

Til en 0 °C blanding av 0,930 g av epoksidet fra trinn 1 i 3 ml dimetylformamid og 12 ml isopropanol ble det tilsatt kaliumsaltet av 5-brom-2-hydroksypyridin fremstilt fra 5-brom-2-hydroksypyridin, og én ekvivalent 8 N KOH etterfulgt av  
25 fordampning til tørrhet med toluen og høyvakuumtørring (0,742 g, 3,5 mmol), og blandingen ble oppvarmet langsomt til tilbakeløpskokning i 16 timer. Den ble deretter avkjølt til romtemperatur og ble helt over i iskaldt, fortynnet ammoniumklorid og etylacetat; det organiske lag ble fraskilt, og det vandige ble  
30 ytterligere ekstrahert én gang med etylacetat. De kombinerte, organiske lag ble vasket med saltvann, tørket med MgSO<sub>4</sub>, og løsningsmidlene ble fjernet i vakuum som etter rensing på silikagel (10% aceton/toluen) ga 0,380 g av tittelforbindelsen.

35 <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) 1,90 (3H, s), 3,15 (3H, s), 3,15-3,30 (2H, AB), 7,15 (1H, d), 7,95-8,10 (5H, m), 8,25 (1H, d).

Eksempel 202

(5R)-3-(5-brom-2-pyridyloksy)-4-(4-metylsulfonylfenyl)-5-etyl-5-metyl-5H-furan-2-on

5 Trinn 1:

Til en 25 °C blanding av (2R)-kloreddiksyre-2-metyl-1-(4-(metylsulfonyl)fenyl)butan-1-on (0,896 g, 2,7 mmol fremstilt som beskrevet i eksempel 162) og 5-brom-2-hydroksypyridin (0,560 g, 3,2 mmol) i 20 ml acetonitril ble det tilsatt DBU (1,5 ml), og  
10 blandingen ble oppvarmet til 70-80 °C i 2 timer. De flyktige bestanddeler ble deretter fjernet i vakuum, og blandingen ble rensset på silikagel (10% aceton/toluen) under dannelse av 0,587 g av tittelforbindelsen.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) 0,90-1,0 (3H, t), 1,75 (3H, s),  
15 2,00-2,15 (2H, m), 3,15 (3H, s), 7,10-7,15 (1H, d), 7,85-8,05 (4H, 2d), 8,20-8,30 (1H, d).

Eksempel 203

3-(5-klor-6-metyl-2-pyridyloksy)-5,5-dimetyl-4-(4-metylsulfonyl)fenyl-5H-furan-2-on

Trinn 1: 3-(5-nitro-6-metyl-2-pyridyloksy)-5,5-dimetyl-4-(4-metylsulfonyl)fenyl-5H-furan-2-on

En suspensjon fremstilt fra alkoholen (2,82 g, 10 mmol)  
25 fra trinn 1, eksempel 109, 3-nitro-6-klor-2-pikolin [C.A. 70:114970s] (2,06 g, 12 mmol) og 1,1 ml 10 N NaOH i 35 ml DMF ble oppvarmet til 105 °C i 8 timer. Den ble deretter avkjølt til romtemperatur og helt over i iskald H<sub>2</sub>O og etylacetat. pH ble justert til ca. 8, hvorpå det organiske lag ble fraskilt, og det  
30 vandige ble ytterligere ekstrahert én gang med etylacetat. De kombinerte, organiske lag ble vasket med saltvann, tørket med MgSO<sub>4</sub>, og løsningsmidlene ble fjernet i vakuum som etter rensing på silikagel (10% aceton/toluen) ga 4,180 g av tittelforbindelsen.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) 1,75 (6H, s), 2,70 (3H, s), 3,15  
35 (3H, s), 7,15-7,20 (1H, d), 7,85-8,05 (4H, 2d), 8,45-8,55 (1H, d).

Trinn 2: 3-(5-amino-6-metyl-2-pyridyloksy)-5,5-dimetyl-4-(4-metylsulfonyl)fenyl-5H-furan-2-on

En blanding av forbindelsen fra foregående trinn (3,19 g, 7,6 mmol), 0,250 g ammoniumklorid og 3 g jernpulver i 50 ml etanol og 20 ml H<sub>2</sub>O ble oppvarmet til tilbakeløpskokning i 1,5 time, hvoretter den ble raskt filtrert mens den fremdeles var varm, over "Celite". Til filtratet ble det tilsatt 250 ml vann og etylacetat. Det organiske lag ble fraskilt, og det vandige ble ytterligere ekstrahert én gang med etylacetat. De kombinerte, organiske lag ble vasket med saltvann, ble tørket med MgSO<sub>4</sub>, og løsningsmidlene ble fjernet i vakuum og ga etter rensing ved hvirvling i dietyleter 3,0 g av tittelforbindelsen.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>SOCD<sub>3</sub>) 1,75 (6H, s), 2,10 (3H, s), 3,25 (3H, s), 4,75-4,85 (2H, bs), 6,65-6,70 (1H, d), 7,00-7,05 (1H, d), 7,80-8,00 (4H, 2d).

Trinn 3: 3-(5-klor-6-metyl-2-pyridyloksy)-5,5-dimetyl-4-(4-metylsulfonyl)fenyl-5H-furan-2-on

Natriumnitritt (0,152 g, 2,2 mmol) i 1 ml H<sub>2</sub>O ble dråpevis tilsatt til en 0 °C suspensjon av 0,776 g av forbindelsen fra det foregående trinn i 4 ml 6 N HCl, og blandingen ble omrørt ved 0 °C i 0,5 time. Den ble deretter dråpevis overført til en CuCl- (0,396 g, 4 mmol) løsning i 3 ml 12 N HCl. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 80 °C i ca. 10 minutter og ble deretter avkjølt til 25 °C. Blandingens ble helt over i isvann, og pH ble justert til ca. 4-5, hvorpå etylacetat ble tilsatt. Det organiske lag ble fraskilt, og det vandige ble ytterligere ekstrahert én gang med etylacetat. De kombinerte, organiske lag ble vasket med saltvann, ble tørket med MgSO<sub>4</sub>, og løsningsmidlene ble fjernet i vakuum og ga etter rensing ved hvirvling i dietyleter 0,310 g av tittelforbindelsen.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) 1,75 (6H, s), 2,40 (3H, s), 3,15 (3H, s), 6,90-7,00 (1H, d), 7,75-7,85 (1H, d), 7,85-8,05 (4H, 2d).

Eksempel 2073-(1-syklopropyletoksy)-4-(4-metylsulfonyl)fenyl)-5H-furan-2-onTrinn 1: 3-diazo-2,4-(3H,5H)furandion

5 Til tetronsyre (5,00 g, 49,9 mmol) i 250 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ved 0 °C ble det tilsatt Et<sub>3</sub>N (8,3 ml, 59,6 mmol) og tosylazid (7,37 g, 37,4 mmol). Etter en periode på 2 timer ved romtemperatur ble reaksjonsblandingen fordelt mellom 25% NH<sub>4</sub>OAc og CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Den organiske fase ble tørket over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrert og fordampet under redusert trykk. Den resulterende blanding ble rensset ved flashkromatografi (20% til 35% EtOAc i heksan) under dannelse av 1,4 g av tittelforbindelsen som et hvitt, fast materiale.

Trinn 2: 3-(1-syklopropyletoksy)-4-hydroksy-2(5H)furanon

15 Til blandingen av 3-diazo-2,4-(3H,5H)furandion (300 mg, 2,38 mmol; eksempel 207, trinn 1) og 2,0 ml -metylsyklopropanmetanol ble det tilsatt 30 mg rhodiumacetat. Blandingen ble oppvarmet til 130 °C i en periode på 18 timer. Overskudd av alkohol ble fordampet under redusert trykk, og den resulterende, urene blanding ble rensset ved flashkromatografi (10% til 20% MeOH i CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) under dannelse av 50 mg av tittelforbindelsen.

Trinn 3: 3-(1-syklopropyletoksy)-4-(4-metyltio)fenyl)-5H-furan-2-on

25 Til en blanding av 3-(1-syklopropyletoksy)-4-hydroksy-2-(5H)furanon (50 mg, 0,27 mmol; eksempel 207, trinn 2) og diisopropyletylamin (0,066 ml, 0,38 mmol) i 2,0 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ved -20 °C ble det tilsatt trifluormetansulfonsyreanhydrid (0,060 ml, 0,36 mmol). Etter en periode på 5 minutter ved -20 °C ble reaksjonsblandingen brakt til 0 °C og deretter til romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble fordelt mellom 25% NH<sub>4</sub>OAc og CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Den organiske fase ble tørket over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, ble filtrert og fordampet under redusert trykk. Tittelforbindelsen ble rensset ved flashkromatografi under dannelse av 30 mg materiale.

Trinn 4: 3-(1-syklopropyletoksy)-4-(4-metylsulfonyl)fenyl)-5H-furan-2-on

Til en blanding av 3-(1-syklopropyletoksy)-4-(4-metyltio)fenyl)-5H-furan-2-on (30 mg, 0,10 mmol; eksempel 207, 5 trinn 3) i 1,0 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> og 3,0 ml MeOH ble det tilsatt et overskudd av 150 mg "Oxone". Etter at TLC viste fullført reaksjon, ble reaksjonsblandingen ekstrahert med EtOAc. Den organiske fase ble tørket over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrert og fordampet under redusert trykk. Tittelforbindelsen ble rensset ved flashkromatografi under 10 dannelse av 6 mg materiale.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) 0,20-0,60 (4H, m), 1,10 (1H, m), 1,45 (3H, d), 3,20 (3H, s), 4,50 (1H, m), 5,30 (2H, s), 8,10 (4H, m).

15 Eksempel 208

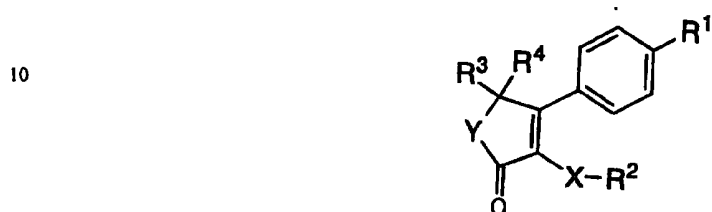
3-(1-syklopropylmetoksy)-4-(4-metylsulfonyl)fenyl)-5H-furan-2-on

Tittelforbindelsen ble fremstilt som beskrevet i eksempel 207.

20 <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) 0,40-0,65 (4H, m), 1,30 (1H, m), 3,20 (3H, s), 4,30 (2H, d), 5,30 (2H, s), 8,05 (4H, m).

P a t e n t k r a v

1. Forbindelse eller et farmasøytisk akseptabelt salt  
 5 derav,  
 k a r a k t e r i s e r t v e d at forbindelsen har formel  
 I



15

I

hvor:

X er valgt fra gruppen bestående av  
 20 (a) CH<sub>2</sub>,  
 (b) CHOH,  
 (c) CO,  
 (d) O,  
 (e) S og  
 25 (f) N(R<sup>15</sup>),

forutsatt at når R<sup>3</sup> og R<sup>4</sup> er forskjellige fra å være

(1) begge hydrogen,  
 (2) begge C<sub>1-3</sub>-alkyl, eller  
 (3) forbundet, sammen med karbonatomet til  
 30 hvilket de er bundet, og danner en mettet,  
 monosyklisk karbonring på 3, 4, 5, 6 eller  
 7 atomer,

så er X valgt blant CO, O, S og N(R<sup>15</sup>),

Y er O,  
 35 R<sup>1</sup> er SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  
 R<sup>2</sup> er valgt fra gruppen bestående av  
 (a) C<sub>1-6</sub>-alkyl,

(b) mono-, di- eller trisubstituert fenyl eller naftyl, hvori substituentene er valgt fra gruppen bestående av

- (1) hydrogen,
- (2) halogen,
- (3)  $\text{CF}_3$  og
- (4)  $-\text{C}(\text{R}^5)(\text{R}^6)-\text{OH}$ ,

(c) pyridyl, eventuelt substituert med halogen,  $(\text{C}_{1-6})$ -alkyl, amino, nitro, syklopropan eller  $(\text{C}_{1-3})$ -alkoksy, tienyl, eventuelt substituert med halogen eller  $\text{CF}_3$ , pyrimidyl, tiazanyl eller tiazolyl;

(d) kinolyl, isokinolyl, benztienyl, indolyl, benzfuranyl, eventuelt substituert med halogen,  $(\text{C}_{1-4})$ -alkyl eller  $\text{CF}_3$ ;

(e) pyridyl;

(f) benzensyklopentyl; og

(g) tienofuranyl, tieno[2,3-b]pyridyl, furano[2,3-b]pyridyl, tieno[2,3-b]furanyl, tieno[2,3-b]tienyl, imidazo[1,2-b]tiazolyl, 1,2,4-triazolyl[2,3-b]tiazolyl, pyrrolo[2,3-b]pyridyl, imidazo[1,2-a]pyridyl, tiazolyl[4,5-b]pyridyl eller tieno[2,3-b]furanyl;

$\text{R}^3$  er hydrogen eller  $\text{C}_{1-3}$ -alkyl, og

$\text{R}^4$  er

- (a) hydrogen,
- (b)  $\text{C}_{1-10}$ -alkyl,
- (c)  $\text{C}_{1-10}$ -alkoksy,
- (d)  $-\text{OH}$  eller
- (e)  $\text{C}_{1-3}$ -fluoralkyl, eller

$\text{R}^3$  og  $\text{R}^4$  sammen med karbonet til hvilket de er bundet, danner en mettett, monosyklisk karbonring på 3, 4, 5, 6 eller 7 atomer;

$\text{R}^5$  og  $\text{R}^6$  er hver uavhengig valgt fra gruppen bestående av

- (a) hydrogen og
- (b)  $\text{C}_{1-10}$ -alkyl; og

$\text{R}^{15}$  er valgt fra gruppen bestående av:

- (a) hydrogen og



(b) C<sub>1-10</sub>-alkyl,

hvor i alkylgrupper innbefatter metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, s- og t-butyl, pentyl, heksyl, heptyl, oktyl, nonyl og undecyl, så vel som syklopropyl, syklopentyl, sykloheptyl og  
5 adamantyl.

2. Forbindelse ifølge krav 1,

k a r a k t e r i s e r t v e d a t

X er valgt fra gruppen bestående av

10 (a) CH<sub>2</sub> og

(b) O, og

Y, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> og R<sup>6</sup> er som definert i krav 1.

3. Forbindelse ifølge krav 2,

15 k a r a k t e r i s e r t v e d a t

X er O;

Y er O;

R<sup>1</sup> er SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;

R<sup>2</sup> er valgt fra gruppen bestående av

20 mono-, di- eller trisubstituert fenyl eller naftyl hvor i substituentene er valgt fra gruppen bestående av

(1) hydrogen,

(2) halogen,

25 (3) -CF<sub>3</sub> og

(4) -C(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>)-OH;

R<sup>3</sup> er hydrogen eller C<sub>1-3</sub>-alkyl, og

R<sup>4</sup> er

(a) hydrogen,

30 (b) C<sub>1-6</sub>-alkyl,

(c) C<sub>1-6</sub>-alkoksy eller

(d) -OH, eller

R<sup>3</sup> og R<sup>4</sup> sammen med karbonet til hvilket de er bundet, danner en mettet, monosyklisk karbonring på 3, 4, 5, 6

35 eller 7 atomer; og

R<sup>5</sup> og R<sup>6</sup> er hver uavhengig valgt fra gruppen bestående av

(a) hydrogen og

(b) C<sub>1-6</sub>-alkyl.

4. Forbindelse ifølge krav 3,

karakteriseret ved at

X er O;

Y er O;

5 R<sup>1</sup> er SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;

R<sup>2</sup> er valgt fra gruppen bestående av  
mono- eller disubstitueret fenyl, hvori  
substituentene er valgt fra gruppen bestående av

(1) hydrogen,

10 (2) halogen og

(3) -CF<sub>3</sub>;

R<sup>3</sup> er hydrogen eller C<sub>1-3</sub>-alkyl; og

R<sup>4</sup> er

(a) hydrogen,

15 (b) C<sub>1-3</sub>-alkyl,

(c) C<sub>1-3</sub>-alkoksy eller

(d) -OH.

5. Forbindelse ifølge krav 4,

20 karakteriseret ved at

X er O;

Y er O;

R<sup>1</sup> er SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;

R<sup>2</sup> er valgt fra gruppen bestående av

25 mono- eller disubstitueret fenyl eller naftyl, hvori  
substituentene er valgt fra gruppen bestående av

(1) hydrogen,

(2) halogen og

(3) CF<sub>3</sub>;

30 R<sup>3</sup> er hydrogen eller C<sub>1-3</sub>-alkyl; og

R<sup>4</sup> er hydrogen eller C<sub>1-3</sub>-alkyl.

6. Forbindelse ifølge krav 5,

karakteriseret ved at

35 X er O;

Y er O;

R<sup>1</sup> er SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;

R<sup>2</sup> er valgt fra gruppen bestående av

mono- eller disubstituert fenyl eller naftyl, hvori substituentene er valgt fra gruppen bestående av

- (1) hydrogen,
- (2) halogen og
- (3)  $\text{CF}_3$ ,

$\text{R}^3$  er metyl eller etyl; og

$\text{R}^4$  er metyl eller etyl.

7. Forbindelse ifølge krav 2,

10 k a r a k t e r i s e r t v e d a t

X er valgt fra gruppen bestående av

- (a)  $\text{CH}_2$  og
- (b) O;

Y er O;

15  $\text{R}^2$  er

(b) mono-, di- eller trisubstituert fenyl eller naftyl, hvori substituentene er valgt fra gruppen bestående av

- (1) hydrogen,
- (2) halogen,
- (3)  $\text{CF}_3$  og
- (4)  $-\text{C}(\text{R}^5)(\text{R}^6)-\text{OH}$ ,

(c) pyridyl, eventuelt substituert med halogen,  $(\text{C}_{1-6})$ -alkyl, amino, nitro, syklopropan eller  $(\text{C}_{1-3})$ -alkoksy, tienyl, eventuelt substituert med halogen eller  $\text{CF}_3$ , pyrimidyl, tiazanyl eller tiazolyl;

(d) kinolyl, isokinolyl, benztienyl, indolyl, benzfuranyl, eventuelt substituert med halogen,  $(\text{C}_{1-4})$ -alkyl eller  $\text{CF}_3$ ;

(e) pyridyl;

(f) benzyklopentyl; og

(g) tienofuranyl, tieno[2,3-b]pyridyl, furano[2,3-b]pyridyl, tieno[2,3-b]furanyl, tieno[2,3-b]tienyl, imidazo[1,2-b]tiazolyl, 1,2,4-triazolyl[2,3-b]tiazolyl, pyrrolo[2,3-b]pyridyl, imidazo[1,2-a]pyridyl, tiazolyl[4,5-b]pyridyl eller tieno[2,3-b]furanyl; og

$R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  og  $R^6$  er som defineret i krav 1.

8. Forbindelse ifølge krav 7,

karakteriseret ved at

5 X er valgt fra gruppen bestående av

(a)  $\text{CH}_2$  og

(b) O;

Y er O;

$R^1$  er  $\text{SO}_2\text{CH}_3$ ;

10  $R^2$  er valgt fra gruppen bestående av

(c) pyridyl, eventuelt substitueret med halogen,  $(\text{C}_{1-6})$ -alkyl, amino, nitro, syklopropan eller  $(\text{C}_{1-3})$ -alkoksy, tienyl, eventuelt substitueret med halogen eller  $\text{CF}_3$ , pyrimidyl, tiazanyl eller tiazolyl;

(d) kinolyl, isokinolyl, benztienyl, indolyl, benzfuranyl, eventuelt substitueret med halogen,  $(\text{C}_{1-4})$ -alkyl eller  $\text{CF}_3$ ; og

(e) pyridyl;

20  $R^3$  er hydrogen eller  $\text{C}_{1-3}$ -alkyl, og

$R^4$  er

(a) hydrogen,

(b)  $\text{C}_{1-4}$ -alkyl,

(c)  $\text{C}_{1-4}$ -alkoksy eller

25 (d)  $-\text{OH}$ , eller

$R^3$  og  $R^4$  sammen med karbonet til hvilket de er forbundet, danner en mettet, monosyklisk karbonring på 3, 4, 5, 6 eller 7 atomer; og

$R^5$  og  $R^6$  er hver uavhengig valgt fra gruppen bestående av

30 (a) hydrogen og

(b)  $\text{C}_{1-4}$ -alkyl.

9. Forbindelse ifølge krav 8,

karakteriseret ved at

35 X er O;

Y er O;

$R^1$  er  $\text{SO}_2\text{CH}_3$ ;

$R^2$  er

- (c) pyridyl, eventuelt substituert med halogen, (C<sub>1-6</sub>)-alkyl, amino, nitro, syklopropan eller (C<sub>1-3</sub>)-alkoksy, tienyl, eventuelt substituert med halogen eller CF<sub>3</sub>, pyrimidyl, tiazanyl eller tiazolyl;
- (d) kinolyl, isokinolyl, benztienyl, indolyl, benzfuranyl, eventuelt substituert med halogen, (C<sub>1-4</sub>)-alkyl eller CF<sub>3</sub>; eller
- (e) pyridyl;
- 10 R<sup>3</sup> er hydrogen eller C<sub>1-3</sub>-alkyl;
- R<sup>4</sup> er
- (a) hydrogen,
- (b) C<sub>1-3</sub>-alkyl,
- (c) C<sub>1-3</sub>-alkoksy eller
- 15 (d) -OH.

10. Forbindelse ifølge krav 9,  
karakterisert ved at

X er O;

20 Y er O;

R<sup>1</sup> er SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;

R<sup>2</sup> er

(c) pyridyl, eventuelt substituert med halogen, (C<sub>1-6</sub>)-alkyl, amino, nitro, syklopropan eller (C<sub>1-3</sub>)-alkoksy, tienyl, eventuelt substituert med halogen eller CF<sub>3</sub>, pyrimidyl, tiazanyl eller tiazolyl;

(d) kinolyl, isokinolyl, benztienyl, indolyl, benzfuranyl, eventuelt substituert med halogen, (C<sub>1-4</sub>)-alkyl eller CF<sub>3</sub>; eller

(e) pyridyl;

R<sup>3</sup> er hydrogen eller C<sub>1-3</sub>-alkyl; og

R<sup>4</sup> er hydrogen eller C<sub>1-3</sub>-alkyl.

35 11. Forbindelse ifølge krav 10,  
karakterisert ved at

X er O;

Y er O;

- R<sup>1</sup> er SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;  
 R<sup>2</sup> er mono- eller disubstituert pyridyl, hvori  
 substituentene er valgt fra gruppen bestående av  
 (1) hydrogen,  
 (2) Br, Cl eller F,  
 (3) metyl og  
 (4) metoksy;  
 R<sup>3</sup> er hydrogen eller C<sub>1-3</sub>-alkyl; og  
 R<sup>4</sup> er hydrogen eller C<sub>1-3</sub>-alkyl.

12. Forbindelse ifølge krav 11,  
 karakterisert ved at  
 X er O;

Y er O;

- R<sup>1</sup> er SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;  
 R<sup>3</sup> er metyl eller etyl; og  
 R<sup>4</sup> er metyl eller etyl.

13. Forbindelse ifølge krav 1,

karakterisert ved at den er valgt fra  
 gruppen bestående av

(1) 3-(3,4-difluorfenoksy)-5,5-dimetyl-4-(4-  
 (metylsulfonyl) fenyl)-5H-furan-2-on,

(2) 3-(3-fluorfenoksy)-5,5-dimetyl-4-(4-(metylsulfonyl)-  
 fenyl)-5H-furan-2-on,

(3) 3-(3,5-difluorfenoksy)-5,5-dimetyl-4-(metylsulfonyl) fenyl)-5H-furan-2-on,

(4) 3-fenoksy-5,5-dimetyl-4-(4-(metylsulfonyl) fenyl)-5H-furan-2-on,

(5) 3-(2,4-difluorfenoksy)-5,5-dimetyl-4-(4-  
 (metylsulfonyl) fenyl)-5H-furan-2-on,

(6) 3-(4-klorfenoksy)-5,5-dimetyl-4-(4-(metylsulfonyl)-  
 fenyl)-5H-furan-2-on,

(7) 3-(3,4-diklorfenoksy)-5,5-dimetyl-4-(metylsulfonyl)-  
 fenyl)-5H-furan-2-on,

(8) 3-(4-fluorfenoksy)-5,5-dimetyl-4-(4-(metylsulfonyl)-  
 fenyl)-5H-furan-2-on,

- (9) 3-(4-fluorfenyltio)-5,5-dimetyl-4-(4-(metylsulfonyl)fenyl)-5H-furan-2-on,  
(10) 3-(3,5-difluorfenyltio)-5,5-dimetyl-4-(4-(metylsulfonyl)fenyl)-5H-furan-2-on,  
5 (11) 3-fenyltio-5,5-dimetyl-4-(4-(metylsulfonyl)fenyl)-5H-furan-2-on,  
(12) 3-(N-fenylamino)-5,5-dimetyl-4-(4-(metylsulfonyl)fenyl)-5H-furan-2-on,  
(13) 3-(N-metyl-N-fenylamino)-5,5-dimetyl-4-(4-(metylsulfonyl)fenyl)-5H-furan-2-on,  
10 (14) 3-sykloheksyloksy-5,5-dimetyl-4-(4-(metylsulfonyl)fenyl)-5H-furan-2-on,  
(15) 3-fenyltio-4-(4-(metylsulfonyl)fenyl)-5H-furan-2-on,  
(16) 3-benzyl-5,5-dimetyl-4-(4-(metylsulfonyl)fenyl)-5H-furan-2-on,  
15 (17) 3-(3,4-difluorfenylhidroksymetyl)-5,5-dimetyl-4-(4-(metylsulfonyl)fenyl)-5H-furan-2-on,  
(18) 3-(3,4-difluorbenzoyl)-5,5-dimetyl-4-(4-(metylsulfonyl)fenyl)-5H-furan-2-on,  
20 (19) 3-benzoyl-5,5-dimetyl-4-(4-(metylsulfonyl)fenyl)-5H-furan-2-on,  
(20) 4-(4-(metylsulfonyl)fenyl)-3-fenoksy-1-oksaspiro[4.4]non-3-en-2-on,  
(21) 4-(4-(metylsulfonyl)fenyl)-3-fenyltio-1-oksaspiro[4.4]non-3-en-2-on,  
25 (22) 4-(2-okso-3-fenyltio-1-oksaspiro[4.4]non-3-en-4-yl)-benzensulfonamid,  
(23) 3-(4-fluorbenzyl)-5,5-dimetyl-4-(4-(metylsulfonyl)fenyl)-5H-furan-2-on,  
30 (24) 3-(3,4-difluorfenoksy)-5-metoksy-5-metyl-4-(4-(metylsulfonyl)fenyl)-5H-furan-2-on,  
(25) 3-(5-klor-2-pyridyloksy)-5,5-dimetyl-4-(4-(metylsulfonyl)fenyl)-5H-furan-2-on,  
(26) 3-(2-pyridyloksy)-5,5-dimetyl-4-(4-(metylsulfonyl)fenyl)-5H-furan-2-on,  
35 (27) 3-(6-metyl-2-pyridyloksy)-5,5-dimetyl-4-(4-(metylsulfonyl)fenyl)-5H-furan-2-on,

(28) 3-(3-isokinolinoksy)-5,5-dimetyl-4-(4-(metylsulfonyl)fenyl)-5H-furan-2-on,

(29) 3-(4-(metylsulfonyl)fenyl)-2-fenoksysyklopent-2-enon, og

5 (30) 3-(4-(metylsulfonyl)fenyl)-2-(3,4-difluorfenoksy)-syklopent-2-enon.

14. Forbindelse ifølge krav 2,

k a r a k t e r i s e r t v e d a t

10 X er valgt fra gruppen bestående av

(a)  $\text{CH}_2$  og

(b) O;

Y er O;

$\text{R}^1$  er  $\text{SO}_2\text{CH}_3$ ;

15  $\text{R}^2$  er  $\text{C}_{1-6}$ -alkyl;

$\text{R}^3$  er hydrogen eller  $\text{C}_{1-3}$ -alkyl, og

$\text{R}^4$  er

(a) hydrogen,

(b)  $\text{C}_{1-6}$ -alkyl,

20 (c)  $\text{C}_{1-6}$ -alkoksy eller

(d) -OH, eller

$\text{R}^3$  og  $\text{R}^4$  sammen med karbonet til hvilket de er forbundet, danner en mettet, monosyklisk karbonring på 3, 4, 5, 6 eller 7 atomer; og

25  $\text{R}^5$  og  $\text{R}^6$  er hver uavhengig valgt fra gruppen bestående av

(a) hydrogen og

(b)  $\text{C}_{1-6}$ -alkyl.

15. Forbindelse ifølge krav 14,

30 k a r a k t e r i s e r t v e d a t

X er O;

Y er O;

$\text{R}^1$  er  $\text{SO}_2\text{CH}_3$ ;

$\text{R}^2$  er  $\text{C}_{1-4}$ -alkyl;

35  $\text{R}^3$  er hydrogen eller  $\text{C}_{1-3}$ -alkyl, og

$\text{R}^4$  er

(a) hydrogen,

(b)  $\text{C}_{1-6}$ -alkyl,



(c)  $C_{1-6}$ -alkoksy eller

(d) -OH, eller

$R^3$  og  $R^4$  sammen med karbonet til hvilket de er forbundet,  
danner en mettet, monosyklisk karbonring på 3, 4, 5,  
5 6 eller 7 atomer; og

$R^5$  og  $R^6$  er hver uafhængig valgt fra gruppen bestående av

(a) hydrogen og

(b)  $C_{1-6}$ -alkyl.

10 16. Forbindelse ifølge krav 15,

k a r a k t e r i s e r t v e d a t

X er O;

Y er O;

$R^1$  er  $SO_2CH_3$ ;

15  $R^2$  er propyl eller butyl;

$R^3$  er hydrogen eller  $C_{1-3}$ -alkyl; og

$R^4$  er

(a) hydrogen,

(b)  $C_{1-3}$ -alkyl,

20 (c)  $C_{1-3}$ -alkoksy eller

(d) -OH.

17. Forbindelse ifølge krav 16,

k a r a k t e r i s e r t v e d a t

25 X er O;

Y er O;

$R^1$  er  $SO_2CH_3$ ;

$R^2$  er propyl eller butyl;

$R^3$  er hydrogen eller  $C_{1-3}$ -alkyl; og

30  $R^4$  er hydrogen eller  $C_{1-3}$ -alkyl.

18. Forbindelse ifølge krav 17,

k a r a k t e r i s e r t v e d a t

X er O;

35 Y er O;

$R^1$  er  $SO_2CH_3$ ;

$R^2$  er isopropyl;

$R^3$  er metyl eller etyl; og

R<sup>4</sup> er metyl eller etyl.

19. Forbindelse ifølge krav 1,  
karakteriseret ved at den er valgt fra  
5 gruppen bestående av

(a) 5,5-dimetyl-4-(4-metylsulfonylfenyl)-3-(5-brom-  
pyridin-2-yloksy)-5H-furan-2-on, og

(b) 5,5-dimetyl-4-(4-metylsulfonylfenyl)-3-(2-  
propoksy)-5H-furan-2-on, eller

10 et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

20. Forbindelse ifølge krav 1,

karakteriseret ved at den er

5,5-dimetyl-4-(4-metylsulfonylfenyl)-3-(2-propoksy)-

15 5H-furan-2-on, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

21. Forbindelse ifølge krav 1,

karakteriseret ved at den er valgt fra  
gruppen bestående av:

20 (1) 2-(3,4-difluorfenoksy)-3-(4-  
metylsulfonylfenyl)syklopent-2-enon,

(2) 3-(5-benzotiofenyloksy)-5,5-dimetyl-4-(4-(metylsul-  
fonyl)fenyl)-5H-furan-2-on,

(3) 5,5-dimetyl-4-(4-metylsulfonylfenyl)-3-(pyridyl-4-  
25 oksy)-5H-furan-2-on,

(4) 5,5-dimetyl-4-(4-metylsulfonylfenyl)-3-(pyridyl-3-  
oksy)-5H-furan-2-on,

(5) 3-(2-metyl-5-pyridyloksy)-5,5-dimetyl-4-(4-  
(metylsulfonyl)fenyl)-5H-furan-2-on,

30 (6) 3-(2-fluor-4-trifluormetyl)fenoksy-4-(4-metylsulfon-  
yl)fenyl)-5,5-dimetyl-5H-furan-2-on,

(7) 3-(5-klor-2-pyridyltio)-5,5-dimetyl-4-(4-  
metylsulfonyl)fenyl-5H-furan-2-on,

(8) 2-(3,5-difluorfenoksy)-3-(4-

35 metylsulfonylfenyl)syklopent-2-enon,

(9) 3-(2-pyrimidinoksy)-5,5-dimetyl-4-(4-metylsulfonyl)-  
fenyl-5H-furan-2-on,

- (10) 3-(3-metyl-2-pyridyloksy)-5,5-dimetyl-4-(4-metylsulfonyl)fenyl-5H-furan-2-on,
- (11) 3-(3-klor-5-pyridyloksy)-5,5-dimetyl-4-(4-(metylsulfonyl)fenyl)-5H-furan-2-on,
- 5 (12) 3-(3-(1,2,5-tiadiazolyl)oksy)-4-(4-(metylsulfonyl)fenyl)-5,5-dimetyl-5H-furan-2-on,
- (13) 3-(5-isokinolinoksy)-5,5-dimetyl-4-(4-metylsulfonyl)fenyl-5H-furan-2-on,
- (14) 3-(6-amino-2-pyridyloksy)-5,5-dimetyl-4-(4-(metylsulfonyl)fenyl)-5H-furan-2-on,
- 10 (15) 3-(3-klor-4-fluor)fenoksy-4-(metylsulfonyl)fenyl)-5,5-dimetyl-5H-furan-2-on,
- (16) 3-(6-kinolinoksy)-5,5-dimetyl-4-(4-(metylsulfonyl)fenyl)-5H-furan-2-on,
- 15 (17) 3-(5-nitro-2-pyridyloksy)-5,5-dimetyl-4-(4-metylsulfonyl)fenyl-5H-furan-2-on,
- (18) 3-(2-tiazolyltio)-5,5-dimetyl-4-(4-(metylsulfonyl)fenyl)-5H-furan-2-on,
- (19) 3-(3-klor-5-pyridyloksy)-5,5-dimetyl-4-(4-(metylsulfonyl)fenyl)-5H-furan-2-on,
- 20 (20) 5,5-dimetyl-4-(4-metylsulfonyl)fenyl)-3-(2-propoksy)-5H-furan-2-on,
- (21) 3-(3-trifluormetyl)fenoksy-4-(4-metylsulfonyl)fenyl)-5,5-dimetyl-5H-furan-2-on,
- 25 (22) 5,5-dimetyl-(4-(4-metylsulfonyl)fenyl)-3-(piperidin-1-karbonyl)-5H-furan-2-on,
- (23) 5,5-dimetyl-3-(2-butoksy)-4-(4-metylsulfonyl)fenyl)-5H-furan-2-on,
- (24) 5,5-dimetyl-4-(4-metylsulfonyl)fenyl)-3-(3-pentoksy)-5H-furan-2-on,
- 30 (25) 2-(5-klor-2-pyridyloksy)-3-(4-metylsulfonyl)fenyl-syklopent-2-enon,
- (26) 3-(4-metyl-2-pyridyloksy)-5,5-dimetyl-4-(4-metylsulfonyl)fenyl-5H-furan-2-on,
- 35 (27) (5R)-3-(3,4-difluorfenoksy)-5-etyl-5-metyl-4-(4-metylsulfonyl)fenyl-5H-furan-2-on,
- (28) (5R)-3-(4-klorfenoksy)-5-etyl-5-metyl-4-(4-metylsulfonyl)fenyl-5H-furan-2-on,

- (29) 3-(2-metyl-3-pyridyloksy)-5,5-dimetyl-4-(4-metylsulfonyl)fenyl-5H-furan-2-on,
- (30) 3-(4-metyl-5-nitro-2-pyridyloksy)-5,5-dimetyl-4-(4-metylsulfonyl)fenyl-5H-furan-2-on,
- 5 (31) 3-(5-klor-4-metyl-2-pyridyloksy)-5,5-dimetyl-4-(4-metylsulfonyl)fenyl-5H-furan-2-on,
- (32) 3-(5-fluor-4-metyl-2-pyridyloksy)-5,5-dimetyl-4-(4-metylsulfonyl)fenyl-5H-furan-2-on,
- (33) 3-(3-klor-2-pyridyloksy)-5,5-dimetyl-4-(4-metylsulfonyl)fenyl-5H-furan-2-on,
- 10 (34) 3-(4-fluorfenoksy)-5-metyl-4-(4-metylsulfonyl)fenyl-5-propyl-5H-furan-2-on,
- (35) 3-(N,N-dietylamino)-5,5-dimetyl-4-(4-metylsulfonyl)fenyl-5H-furan-2-on,
- 15 (36) 5,5-dimetyl-4-(4-metylsulfonyl)fenyl-3-(3,5-diklor-2-pyridyloksy)-5H-furan-2-on,
- (37) (5R)-3-(4-bromfenoksy)-5-etyl-5-metyl-4-(4-metylsulfonyl)fenyl-5H-furan-2-on,
- (38) (5R)-3-(4-metoksyfenoksy)-5-etyl-5-metyl-4-(4-metylsulfonyl)fenyl-5H-furan-2-on,
- 20 (39) (5R)-3-(5-klor-2-pyridyloksy)-5-metyl-4-(4-metylsulfonyl)fenyl-5-(2,2,2-trifluoretyl)-5H-furan-2-on,
- (40) 3-(5-klor-2-pyridyloksy)-5-metyl-4-(4-metylsulfonyl)fenyl-5-propyl-5H-furan-2-on,
- 25 (41) 3-(1-syklopropyletoksy)-5,5-dimetyl-4-(4-metylsulfonyl)fenyl-5H-furan-2-on,
- (42) 5-metyl-4-(4-(metylsulfonyl)fenyl)-3-(2-(propoksy)-5-(2-trifluoretyl)-5H-furan-2-on,
- (43) 5(R)-5-etyl-5-metyl-4-(4-(metylsulfonyl)fenyl)-3-(2-propoksy)-5H-furan-2-on,
- 30 (44) 5,5-dimetyl-3-(2,2-dimetylpropyloksy)-4-(4-metylsulfonyl)fenyl-5H-furan-2-on,
- (45) 5(R)-3-(1-syklopropyletoksy)-5-etyl-5-metyl-4-(4-metylsulfonyl)fenyl-5H-furan-2-on,
- 35 (46) 5(S)-5-etyl-5-metyl-4-(4-(metylsulfonyl)fenyl)-3-(2-propoksy)-5H-furan-2-on,
- (47) 3-(1-syklopropyletoksy)-5,5-dimetyl-4-(4-(metylsulfonyl)fenyl)-5H-furan-2-on,

- (48) 3-(1-syklopropyletoksy)-5,5-dimetyl-4-(4-(metylsulfonyl)fenyl)-5H-furan-2-on,
- (49) 3-(syklopropylmetoksy)-5,5-dimetyl-4-(4-(metylsulfonyl)fenyl)-5H-furan-2-on,
- 5 (50) 5,5-dimetyl-3-(isobutoksy)-4-(4-(metylsulfonyl)fenyl)-5H-furan-2-on,
- (51) 3-(4-bromfenoksy)-5,5-dimetyl-4-(4-(metylsulfonyl)fenyl)-5H-furan-2-on,
- (52) 3-(2-kinolinoksy)-5,5-dimetyl-4-(4-(metylsulfonyl)fenyl)-5H-furan-2-on,
- 10 (53) 3-(2-klor-5-pyridyloksy)-5,5-dimetyl-4-(4-(metylsulfonyl)fenyl)-5H-furan-2-on,
- (54) 3-(6-benzotiazolyloksy)-5,5-dimetyl-4-(4-(metylsulfonyl)fenyl)-5H-furan-2-on,
- 15 (55) 3-(6-klor-2-pyridyloksy)-5,5-dimetyl-4-(4-(metylsulfonyl)fenyl)-5H-furan-2-on,
- (56) 3-(4-kinazolyloksy)-5,5-dimetyl-4-(4-(metylsulfonyl)fenyl)-5H-furan-2-on,
- (57) (5R)-3-(5-fluor-2-pyridyloksy)-5-etyl-5-metyl-4-(4-metylsulfonyl)fenyl-5H-furan-2-on,
- 20 (58) (5R)-3-(4-fluorfenoksy)-5-etyl-5-metyl-4-(4-metylsulfonyl)fenyl-5H-furan-2-on,
- (59) (5R)-3-(5-fluor-2-pyridyloksy)-5-metyl-4-(4-metylsulfonyl)fenyl-5-(2,2,2-trifluoretyl)-5H-furan-2-on,
- 25 (60) 3-(1-isokinolinilyloksy)-5,5-dimetyl-4-(metylsulfonyl)fenyl-5H-furan-2-on,
- (61) (5R)-3-(4-fluorfenoksy)-5-metyl-4-(4-metylsulfonyl)fenyl-5-(2,2,2-trifluoretyl)-5H-furan-2-on,
- (62) 3-(3-fluor-2-pyridyloksy)-5,5-dimetyl-4-(4-metylsulfonyl)fenyl-5H-furan-2-on,
- 30 (63) (5R)-3-(3,4-difluorfenoksy)-5-metyl-4-(4-metylsulfonyl)fenyl-5-(2,2,2-trifluoretyl)-5H-furan-2-on,
- (64) (5R)-3-(5-klor-2-pyridyloksy)-5-etyl-5-metyl-4-(4-metylsulfonyl)fenyl-5H-furan-2-on,
- 35 (65) 3-(3,4-difluorfenoksy)-5-metyl-5-trifluormetyl-4-(4-metylsulfonyl)fenyl-5H-furan-2-on,
- (66) 3-(3,4-difluorfenoksy)-5-metyl-4-(4-(metylsulfonyl)fenyl)-5-propyl-5H-furan-2-on,

- (67) 3-syklobutyloksy-5,5-dimetyl-4-(4-metylsulfonylfenyl)-5H-furan-2-on,
- (68) 3-(1-indanyloksy)-5,5-dimetyl-4-(4-(metylsulfonyl)fenyl)-5H-furan-2-on,
- 5 (69) 3-(2-indanyloksy)-5,5-dimetyl-4-(4-(metylsulfonyl)fenyl)-5H-furan-2-on,
- (70) 3-syklopentyloksy-5,5-dimetyl-4-(4-metylsulfonylfenyl)-5H-furan-2-on,
- (71) 3-(3,3-dimetylsyklopentyloksy)-5,5-dimetyl-4-(4-metylsulfonylfenyl)-5H-furan-2-on,
- 10 (72) 3-isopropoksy-5-metyl-4-(4-metylsulfonylfenyl)-5-propyl-5H-furan-2-on,
- (73) 3-(2-metoksy-5-pyridyloksy)-5,5-dimetyl-4-(4-metylsulfonyl)fenyl-5H-furan-2-on,
- 15 (74) 3-(5-metyl-2-pyridyloksy)-5,5-dimetyl-4-(4-metylsulfonyl)fenyl-5H-furan-2-on,
- (75) (5RS)-3-(3,4-difluorfenoksy)-5-metyl-4-(4-metylsulfonyl)fenyl-5-(2,2,2-trifluoretyl)-5H-furan-2-on,
- (76) 3-(3-klor-4-metoksyfenoksy)-5,5-dimetyl-4-(4-metylsulfonyl)fenyl-5H-furan-2-on,
- 20 (77) (5R)-3-(3-klor-4-metoksyfenoksy)-5-etyl-5-metyl-4-(4-metylsulfonyl)fenyl-5H-furan-2-on,
- (78) (5R)-3-(4-klorfenoksy)-5-trifluoretyl-5-metyl-4-(4-metylsulfonyl)fenyl-5H-furan-2-on,
- 25 (79) (5R)-3-(4-bromfenoksy)-5-trifluormetyl-5-metyl-4-(4-metylsulfonyl)fenyl-5H-furan-2-on,
- (80) 5-syklopropylmetyl-3-(3,4-difluorfenoksy)-5-metyl-4-(4-metylsulfonyl)fenyl-5H-furan-2-on,
- (81) (5R)-3-(3-fluorfenoksy)-5-etyl-5-metyl-4-(4-metylsulfonyl)fenyl-5H-furan-2-on,
- 30 (82) (5R)-3-(4-klor-3-fluorfenoksy)-5-etyl-5-metyl-4-(4-metylsulfonyl)fenyl-5H-furan-2-on,
- (83) (5R)-3-fenoksy-5-etyl-5-metyl-4-(4-metylsulfonyl)fenyl-5H-furan-2-on,
- 35 (84) (5R)-3-(4-klor-3-metylfenoksy)-5-etyl-5-metyl-4-(4-metylsulfonyl)fenyl-5H-furan-2-on,
- (85) 3-(4-klor-3-metylfenoksy)-5,5-dimetyl-4-(4-metylsulfonyl)fenyl-5H-furan-2-on,

(86) (5R)-3-(5-brom-2-pyridyloksy)-4-(4-metylsulfonylfenyl)-5-metyl-5-(2,2,2-trifluoretyl)-5H-furan-2-on,

(87) (5R)-3-(5-brom-2-pyridyloksy)-4-(4-metylsulfonylfenyl)-5-etyl-5-metyl-5H-furan-2-on,

5 (88) 3-(5-klor-6-metyl-2-pyridyloksy)-5,5-dimetyl-4-(4-metylsulfonyl)fenyl-5H-furan-2-on,

(89) 3-(5-syklopropyl-2-pyridyloksy)-5,5-dimetyl-4-(4-metylsulfonyl)fenyl-5H-furan-2-on,

(90) 3-(1-syklopropyletoksy)-4-(4-metylsulfonyl)fenyl-5H-furan-2-on, og

10 (91) 3-(syklopropylmetoksy)-4-(4-metylsulfonyl)fenyl-5H-furan-2-on.

22. Forbindelse ifølge krav 1,

15 k a r a k t e r i s e r t v e d at den er 5,5-dimetyl-4-(4-metylsulfonylfenyl)-3-(2-propoksy)-5H-furan-2-on.

23. Forbindelse ifølge krav 1,

20 k a r a k t e r i s e r t v e d at den er et farmasøytisk akseptabelt salt av 5,5-dimetyl-4-(4-metylsulfonylfenyl)-3-(2-propoksy)-5H-furan-2-on.

24. Farmasøytisk preparat for behandling av en inflammatorisk sykdom som er mottakelig for behandling med et ikke-steroidalt, antiinflammatorisk middel,

25 k a r a k t e r i s e r t v e d at det omfatter:  
en forbindelse av formel (I), eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav ifølge krav 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 eller 20, og en farmasøytisk akseptabel bærer.

30

25. Farmasøytisk akseptabelt salt av en forbindelse av formel (I), som definert i krav 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 eller 21.

35 26. Anvendelse av en forbindelse av formel (I), eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, som definert i krav 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19,

20, 21 eller 22 ved fremstilling av et medikament for behandling av inflammatorisk sykdom.

27. Antiinflammatorisk, farmasøytisk preparat,

5 k a r a k t e r i s e r t v e d at det omfatter en akseptabel, antiinflammatorisk mengde av en forbindelse av formel (I) som definert i krav 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 eller 23 i assosiasjon med en farmasøytisk akseptabel bærer.