



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2178863 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 403/14 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2013.03.11
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2012.10.24
(86)	Europeisk søknadsnr	08796910.1
(86)	Europeisk innleveringsdag	2008.07.31
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2010.04.28
(30)	Prioritet	2007.08.08, US, 954595 P
(84)	Utpekte stater	AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MT NL NO PL PT RO SE SI SK TR
(73)	Innehaver	Bristol-Myers Squibb Company, Route 206 and Province Line Road, Princeton, NJ 08543-4000, USA
(72)	Oppfinner	PACK, Shawn, K., c/o Bristol-Myers Squibb Company1 Squibb Drive, New Brunswick, New Jersey 08903, USA GENG, Peng, c/o Bristol-Myers Squibb Company1 Squibb Drive, New Brunswick, New Jersey 08903, USA SMITH, Michael, J., c/o Bristol-Myers Squibb CompanyBldg. 48; Room 252Mail Stop: NB48-22-2111 Squibb Drive, New Brunswick, New Jersey 08903, USA HAMM, Jason, c/o Bristol-Myers Squibb Company1 Squibb Drive, New Brunswick, New Jersey 08903, USA
(74)	Fullmektig	Tandbergs Patentkontor AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	Fremgangsmåte for syntetisering av forbindelser anvendelige for behandling av hepatitt C.
(56)	Anførte publikasjoner	WO-A-2004/005264 WO-A-2008/021927 WO-A-2008/021928 WO-A-2008/021936 SCHUBERT HERMANN ET AL: "Diimidazole. III. Synthese von aromatisch überbrückten 4(5),4'(5')-Diimidazolen" JOURNAL FUER PRAKTISCHE CHEMIE, LEIPZIG, DE, vol. 22, no. 3/4, 1 January 1963 (1963-01-01), pages 140-152, XP002473762 ISSN: 0021-8383

Beskrivelse

Krysshenvising til beslektede søknader

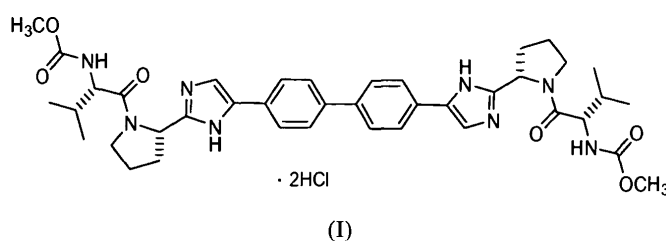
[0001] Denne søknaden krever prioritet fra US foreløpig patentsøknad med serienummer 60/954595, innlevert 8. august 2007.

[0002] Den foreliggende oppfinnelse angår generelt en fremgangsmåte for syntetisering av metyl((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoksykarbonyl)amino)-3-metylbutanoyl)-2-pyrrolidinyl)-1H-imidazol-5-yl)-4-bifenylyl)-1H-imidazol-2-yl)-1-pyrrolidinyl)karbonyl)-2-metylpropyl)karbamatdihydrokloridsalt. Den foreliggende oppfinnelse angår også generelt mellomprodukter anvendt ved denne fremgangsmåten.

[0003] Hepatitt C-virus (HCV) er et stort humant patogen som infiserer anslagsvis 170 millioner personer i hele verden - grovt regnet fem ganger antallet infisert med humant immunsviktivirus type 1, En vesentlig andel av disse HCV-infiserte individer utvikler alvorlig progressiv leversykdom, innbefattende cirrhose og hepatocellulært karsinom.

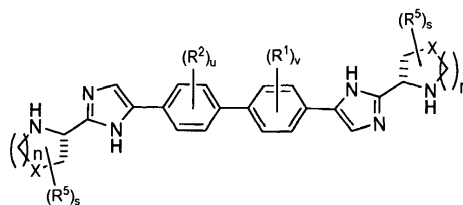
[0004] For tiden benyttes ved den mest effektive HCV-terapien en kombinasjon av alfa-interferon og ribavirin, hvilket leder til vedvarende virkning hos 40 prosent av pasientene. Nylige kliniske resultater demonstrerer at pegylert alfa-interferon er overlegen umodifisert alfa-interferon som monoterapi. Selv med eksperimentelle terapeutiske regimer som innebærer en kombinasjon av pegylert alfa-interferon og ribavirin, har imidlertid en vesentlig andel av pasientene ikke noen vedvarende reduksjon i virusbelastning. Det er således et klart og uoppfyllt behov for å utvikle effektive terapeutika for behandling av HCV-infeksjon.

[0005] Forbindelsen metyl((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoksykarbonyl)amino)-3-metylbutanoyl)-2-pyrrolidinyl)-1H-imidazol-5-yl)-4-bifenylyl)-1H-imidazol-2-yl)-1-pyrrolidinyl)karbonyl)-2-metylpropyl)karbamatdihydroklorid er anvendelig ved behandling av HCV-infeksjon.



[0006] For målet med produksjon i stor skala er det behov for en syntese av forbindelse (I) og beslektede analoger som gir høyt utbytte, og som er både effektiv og kostnadsgunstig.

[0007] Med et første aspekt av den foreliggende oppfinnelse tilveiebringes en fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse som har formel (7)



(7);

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;

hvor

5 n er 0, 1 eller 2;

s er 0, 1, 2, 3 eller 4;

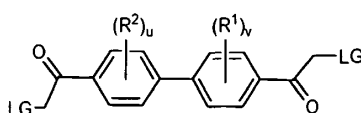
u og v er begge uavhengig av hverandre valgt blant 0, 1, 2 og 3;

X er valgt blant O, S, S(O), SO₂, CH₂, CHR⁵ og C(R⁵)₂; forutsatt at når n er 0, er X valgt blant CH₂, CHR⁵ og C(R⁵)₂;

10 R¹ og R² er begge uavhengig av hverandre valgt blant alkoksy, alkyl og halogen; og

når s er 2, 3 eller 4, er hver R⁵ på ringen uavhengig av de andre valgt blant alkoksy, alkyl og aryl, hvor alkyl eventuelt kan danne en kondensert 3-6-leddet ring med et nabokarbonatom, hvor den 3-6-leddede ringen eventuelt er substituert med én eller to alkylgrupper; forutsatt at de to heterosykliske ringene substituert på imidazolringene er identiske; hvor fremgangsmåten omfatter:

(a) å omsette en forbindelse som har formel (3)



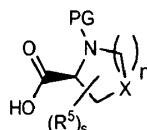
(3);

20 hvor

u, v, R¹ og R² er som beskrevet for formel (7); og

LG er en forlatende gruppe;

med en forbindelse som har formel (4)



(4);

25

hvor PG er en nitrogenbeskyttende gruppe;

(b) å behandle produktet fra trinn (a) med et reagens valgt blant ammoniumacetat, ammoniumformiat, ammoniumsulfamat, ammoniumfosfat, ammoniumsitrat, ammoniumkarbamat og ammoniakk; og

30 (c) å behandle produktet fra trinn (b) med et avbeskyttende middel.

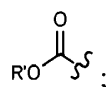
[0008] I en første utførelsesform av det første aspektet er n 1; s er 0; u og v er begge 0; og X er CH₂,

[0009] I en andre utførelsesform av det første aspektet er LG et halogenid. I en tredje utførelsesform av det første aspektet er halogenidet et bromid.

5 **[0010]** I en fjerde utførelsesform av det første aspektet utføres trinn (a) med en base. I en femte utførelsesform av det første aspektet er basen diisopropyletylamin.

[0011] I en sjette utførelsesform av det første aspektet er reagenset anvendt i trinn (b) ammoniumacetat.

10 **[0012]** I en sjuende utførelsesform av det første aspektet er PG representert med formelen:



hvor

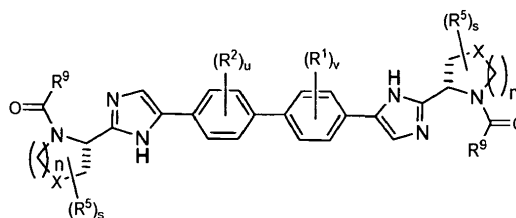
S angir tilknytningspunktet til hovedmolekylgruppen; og

15 R' er valgt blant alkyl, aryl og arylalkyl. I en åttende utførelsesform av det første aspektet er PG tert.-butoksykarbonyl.

[0013] I en niende utførelsesform av det første aspektet er det avbeskyttende midlet i trinn (c) en syre. I en tiende utførelsesform av det første aspektet er syren saltsyre.

[0014] Med et andre aspekt av den foreliggende oppfinnelse tilveiebringes en fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse som har formel (I)

20



(I),

hvor

n er 0, 1 eller 2;

s er 0, 1, 2, 3 eller 4;

25 u og v er begge uavhengig av hverandre valgt blant 0, 1, 2 og 3;

X er valgt blant O, S, S(O), SO₂, CH₂, CHR⁵ og C(R⁵)₂; forutsatt at når n er 0, er X valgt blant CH₂, CHR⁵ og C(R⁵)₂;

R¹ og R² er begge uavhengig av hverandre valgt blant alkoksy, alkyl og halogen;

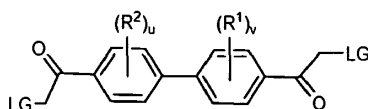
og

30 når s er 2, 3 eller 4, er hver R⁵ på ringen uavhengig av de andre valgt blant alkoksy, alkyl og aryl, hvor alkyl eventuelt kan danne en kondensert 3-6-leddet ring med et nabokarbonatom, hvor den 3-6-leddede ringen eventuelt er substituert med én eller to

alkylgrupper; forutsatt at de to heterosykliske ringene substituert på imidazolringene er identiske; og

R^9 er valgt blant alkoksy, alkoksyalkyl, alkoksykarbonyl, alkoksykarbonylalkyl, alkyl, alkylkarbonylalkyl, aryl, arylalkenyl, arylalkoksy, arylalkyl, aryloksyalkyl, sykloalkyl, (sykloalkyl)alkenyl, (sykloalkyl)alkyl, sykloalkyloksyalkyl, halogenalkyl, heterosyklyl, heterosyklylalkenyl, heterosyklylalkoksy, heterosyklylalkyl, heterosyklyloksyalkyl, hydroksyalkyl, $-NR^cR^d$, (NR^cR^d) alkenyl, (NR^cR^d) alkyl og (NR^cR^d) karbonyl; hvor fremgangsmåten omfatter:

(a) å omsette en forbindelse som har formel (3)



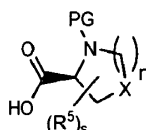
(3);

hvor

u, v, R^1 og R^2 er som beskrevet for formel (7); og

LG er en forlatende gruppe;

med en forbindelse som har formel (4)

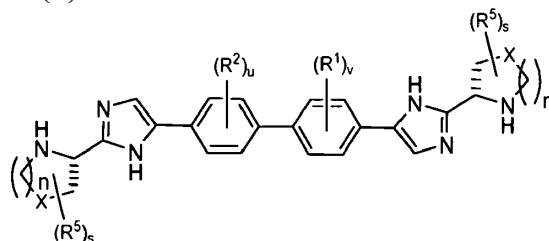


(4);

hvor PG er en nitrogenbeskyttende gruppe;

(b) å behandle produktet fra trinn (a) med et reagens valgt blant ammoniumacetat, ammoniumformiat, ammoniumsulfamat, ammoniumfosfat, ammoniumsitrat, ammoniumkarbamat og ammoniakk; og

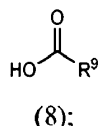
(c) å behandle produktet fra trinn (b) med et avbeskyttende middel for å oppnå en forbindelse som har formel (7)



(7);

og

(d) å behandle forbindelsen som har formel (7) med en forbindelse som har formel (8)



hvor R^9 er som definert ovenfor.

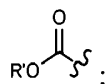
[0015] I en første utførelsesform av det andre aspektet er n 1; s er 0; u og v er begge 0; og X er CH_2 .

[0016] I en andre utførelsesform av det andre aspektet er LG et halogenid. I en tredje utførelsesform av det andre aspektet er halogenidet et bromid.

[0017] I en fjerde utførelsesform av det andre aspektet utføres trinn (a) med en base. I en femte utførelsesform av det andre aspektet er basen diisopropyletylamin.

[0018] I en sjette utførelsesform av det andre aspektet er reagenset anvendt i trinn (b) ammoniumacetat.

[0019] I en sjuende utførelsesform av det andre aspektet er PG representert med formelen:



hvor

S angir tilknytningspunktet til hovedmolekylgruppen; og

R' er valgt blant alkyl, aryl og arylalkyl. I en femte utførelsesform av det andre aspektet er PG tert.-butoksykarbonyl.

[0020] I en åttende utførelsesform av det andre aspektet er det avbeskyttende midlet i trinn (c) en syre. I en niende utførelsesform av det andre aspektet er syren saltsyre.

[0021] Andre utførelsesformer av den foreliggende oppfinnelse kan omfatte egnede kombinasjoner av to eller flere av utførelsesformene og/eller aspektene beskrevet her.

[0022] Enda andre utførelsesformer og aspekter ved oppfinnelsen vil bli åpenbare ut fra beskrivelsen gitt nedenfor.

[0023] Forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelse kan også eksistere som tautomerer; den foreliggende oppfinnelse omfatter derfor også alle tautomere former.

[0024] Som anvendt i den foreliggende oppfinnelse, har følgende termer betydningene som angitt:

[0025] Termen "alkenyl", som anvendt her, refererer til en rettkjedet eller forgrenet gruppe med 2-6 karbonatomer som inneholder minst én dobbeltbinding karbon-karbon.

[0026] Termen "alkenyloksy", som anvendt her, refererer til en alkenylgruppe bundet til hovedmolekylgruppen gjennom et oksygenatom.

[0027] Termen "alkenyloksykarbonyl", som anvendt her, refererer til en alkenyloksygruppe bundet til hovedmolekylgruppen gjennom en karbonylgruppe.

[0028] Termen "alkoksy", som anvendt her, refererer til en alkylgruppe bundet til hovedmolekylgruppen gjennom et oksygenatom.

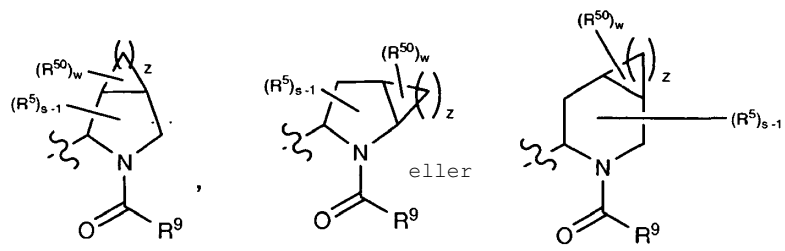
[0029] Termen "alkoksyalkyl", som anvendt her, refererer til en alkylgruppe substituert med én, to eller tre alkoksygrupper.

[0030] Termen "alkoksyalkylkarbonyl", som anvendt her, refererer til en alkoksyalkylgruppe bundet til hovedmolekylgruppen gjennom en karbonylgruppe.

5 **[0031]** Termen "alkoksykarbonyl", som anvendt her, refererer til en alkoksygruppe bundet til hovedmolekylgruppen gjennom en karbonylgruppe.

[0032] Termen "alkoksykarbonylalkyl", som anvendt her, refererer til en alkylgruppe substituert med én, to eller tre alkoksykarbonylgrupper.

10 **[0033]** Termen "alkyl", som anvendt her, refererer til en gruppe avledet fra et rettkjedet eller forgrenet, mettet hydrokarbon som inneholder fra ett til seks karbonatomer. I forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelse, når m og/eller n er 1 eller 2, X og/eller Y er henholdsvis CHR^5 og/eller CHR^6 , og R^5 og/eller R^6 er alkyl, kan hvert alkyl eventuelt danne en kondensert 3-6-leddet ring med et nabokarbonatom og gi en av strukturene vist nedenfor:



hvor z er 1, 2, 3 eller 4, w er 0, 1 eller 2, og R^{50} er alkyl. Når w er 2, kan de to R^{50} -alkylgruppene være like eller forskjellige.

20 **[0034]** Termen "alkylkarbonyl", som anvendt her, refererer til en alkylgruppe bundet til hovedmolekylgruppen gjennom en karbonylgruppe.

[0035] Termen "alkylkarbonylalkyl", som anvendt her, refererer til en alkylgruppe substituert med én, to eller tre alkylkarbonylgrupper.

[0036] Termen "alkylkarbonyloksy", som anvendt her, refererer til en alkylkarbonylgruppe bundet til hovedmolekylgruppen gjennom et oksygenatom.

25 **[0037]** Termen "alkylsulfanyl", som anvendt her, refererer til en alkylgruppe bundet til hovedmolekylgruppen gjennom et svovelatom.

[0038] Termen "alkylsulfonyl", som anvendt her, refererer til en alkylgruppe bundet til hovedmolekylgruppen gjennom en sulfonylgruppe.

30 **[0039]** Termen "aryl", som anvendt her, refererer til en fenylgruppe eller et bisyklisk, kondensert ringsystem hvor én eller begge av ringene er en fenylgruppe. Bisykliske, kondenserte ringsystemer består av en fenylgruppe kondensert til en 4-6-leddet aromatisk eller ikke-aromatisk, karbocyklisk ring. Arylgruppene ifølge den foreliggende oppfinnelse kan være bundet til hovedmolekylgruppen gjennom ethvert substituerbart karbonatom i gruppen. Representative eksempler på aarylgrupper innbefatter, men er ikke begrenset til,

indanyl, indenyl, naftyl, fenyl og tetrahydronaftyl. Arylgruppene ifølge den foreliggende oppfinnelse er eventuelt substituert med én, to, tre, fire eller fem substituenten som uavhengig er valgt blant alkoksy, alkoksyalkyl, alkoksykarbonyl, alkyl, alkylkarbonyl, en andre arylgruppe, arylalkoksy, arylalkyl, arylkarbonyl, cyano, halogen, halogenalkoksy, halogenalkyl, heterosykl, heterosyklalkyl, heterosyklalkylkarbonyl, hydroksy, hydroksyalkyl, nitro, $-NR^xR^y$, $(NR^xR^y)alkyl$, okso og $-P(O)OR^2$, hvor hver R er uavhengig valgt blant hydrogen og alkyl; og hvor alkyliden av arylalkylet og heterosyklalkylet er usubstituert, og hvor den andre arylgruppen, aryliden av arylalkylet, aryliden av arylkarbonylet, heterosykllet og heterosykliden av heterosyklalkylet og heterosyklkarbonylet videre er eventuelt substituert med én, to eller tre substituenten som uavhengig er valgt blant alkoksy, alkyl, cyano, halogen, halogenalkoksy, halogenalkyl og nitro.

[0040] Termen "arylalkenyl", som anvendt her, refererer til en alkenylgruppe substituert med én, to eller tre arylgrupper.

[0041] Termen "arylalkoksy", som anvendt her, refererer til en arylgruppe bundet til hovedmolekylgruppen gjennom en alkoksygruppe.

[0042] Termen "arylalkoksyalkyl", som anvendt her, refererer til en alkylgruppe substituert med én, to eller tre arylalkoksygrupper.

[0043] Termen "arylalkoksyalkylkarbonyl", som anvendt her, refererer til en arylalkoksyalkylgruppe bundet til hovedmolekylgruppen gjennom en karbonylgruppe.

[0044] Termen "arylalkoksykarbonyl", som anvendt her, refererer til en arylalkoksygruppe bundet til hovedmolekylgruppen gjennom en karbonylgruppe.

[0045] Termen "arylalkyl", som anvendt her, refererer til en alkylgruppe substituert med én, to eller tre arylgrupper. Alkyliden av arylalkylet er videre eventuelt substituert med én eller to ytterligere grupper som uavhengig er valgt blant alkoksy, alkylkarbonyloksy, halogen, halogenalkoksy, halogenalkyl, heterosykl, hydroksy og $-NR^cR^d$, hvor heterosykllet videre er eventuelt substituert med én eller to substituenten som uavhengig er valgt blant alkoksy, alkyl, usubstituert aryl, usubstituert arylalkoksy, usubstituert arylalkoksykarbonyl, halogen, halogenalkoksy, halogenalkyl, hydroksy og $-NR^xR^y$.

[0046] Termen "arylalkylkarbonyl", som anvendt her, refererer til en arylalkylgruppe bundet til hovedmolekylgruppen gjennom en karbonylgruppe.

[0047] Termen "arylkarbonyl", som anvendt her, refererer til en arylgruppe bundet til hovedmolekylgruppen gjennom en karbonylgruppe.

[0048] Termen "aryloksy", som anvendt her, refererer til en arylgruppe bundet til hovedmolekylgruppen gjennom et oksygenatom.

[0049] Termen "aryloksyalkyl", som anvendt her, refererer til en alkylgruppe substituert med én, to eller tre aryloksygrupper.

[0050] Termen "aryloksykarbonyl", som anvendt her, refererer til en aryloksygruppe bundet til hovedmolekylgruppen gjennom en karbonylgruppe.

[0051] Termen "arylsulfonyl", som anvendt her, refererer til en arylgruppe bundet til hovedmolekylgruppen gjennom en sulfonylgruppe.

[0052] Termen "base", som anvendt her, refererer til et reagens som er i stand til å akseptere protoner under forløpet av reaksjonen uten å virke som et nukleofil. Eksempler på baser innbefatter disilylamider, slik som litiumheksametyldisilazid, ikke-nukleofile aminer, slik som trietylamin, diisopropyletylamin og diisopropylamin; heterosykliske aminer, slik som imidazol, pyridin, pyridazin og pyrimidin; og bisykliske aminer, slik som DBN (1,5-diazabisyklo[4,3,0]non-5-en) og DBU (1,8-diazabisyklo[5,4,0]undek-7-en). Basen valgt for en bestemt omdannelse, avhenger av startmaterialenes natur, løsningsmidlet eller løsningsmidlene som reaksjonen utføres i, og temperaturen som reaksjonen utføres ved.

[0053] Termen "karbonyl", som anvendt her, refererer til -C(O)-.

[0054] Termen "karboksy", som anvendt her, refererer til -CO₂H.

[0055] Termen "cyano", som anvendt her, refererer til -CN.

[0056] Termen "sykloalkyl", som anvendt her, refererer til et mettet, monosyklisk hydrokarbonringsystem som har tre til sju karbonatomer og null heteroatomer. Representative eksempler på sykloalkylgrupper innbefatter, men er ikke begrenset til, syklopropyl, syklopentyl og sykloheksyl. Sykloalkylgruppene ifølge den foreliggende oppfinnelse er eventuelt substituert med én, to, tre, fire eller fem substituenten som uavhengig er valgt blant alkoksy, alkyl, aryl, cyano, halogen, halogenalkoksy, halogenalkyl, heterosyklil, hydroksy, hydroksyalkyl, nitro og -NR^xR^y, hvor aryl og heterosyklil eventuelt er videre substituert med én, to eller tre substituenten som uavhengig er valgt blant alkoksy, alkyl, cyano, halogen, halogenalkoksy, halogenalkyl, hydroksy og nitro.

[0057] Termen "(sykloalkyl)alkenyl", som anvendt her, refererer til en alkenylgruppe substituert med én, to eller tre sykloalkylgrupper.

[0058] Termen "(sykloalkyl)alkyl", som anvendt her, refererer til en alkylgruppe substituert med én, to eller tre sykloalkylgrupper. Alkyldelen av (sykloalkyl)alkylet er videre eventuelt substituert med én eller to grupper som uavhengig er valgt blant hydroksy og -NR^cR^d.

[0059] Termen "sykloalkyloksy", som anvendt her, refererer til en sykloalkylgruppe bundet til hovedmolekylgruppen gjennom et oksygenatom.

[0060] Termen "sykloalkyloksyalkyl", som anvendt her, refererer til en alkylgruppe substituert med én, to eller tre sykloalkyloksygrupper.

[0061] Termen "sykloalkylsulfonyl", som anvendt her, refererer til en sykloalkylgruppe bundet til hovedmolekylgruppen gjennom en sulfonylgruppe.

[0062] Termen "avbeskyttende middel", som anvendt her, refererer til en substans som er i stand til å fjerne en nitrogenbeskyttende gruppe. Eksempler på avbeskyttende midler innbefatter syrer, slik som trifluoreddiksyre og saltsyre; silylagenser, slik som trimetylsilyljodid; og syklisk aminer, slik som morfolin. Ytterligere eksempler på avbeskyttende

midler, samt de beskyttende grupper disse midlene kan fjerne, kan finnes i Greene, T.W. og Wuts, P.G.M., "Protective Groups in Organic Synthesis", 3. utgave.

[0063] Termen "formyl", som anvendt her, refererer til -CHO.

[0064] Termene "halogen" og "halogenid", som anvendt her, refererer til F, Cl, Br og I.

5 **[0065]** Termen "halogenalkoksy", som anvendt her, refererer til en halogenalkylgruppe bundet til hovedmolekylgruppen gjennom et oksygenatom.

[0066] Termen "halogenalkoksykarbonyl", som anvendt her, refererer til en halogenalkoksygruppe bundet til hovedmolekylgruppen gjennom en karbonylgruppe.

10 **[0067]** Termen "halogenalkyl", som anvendt her, refererer til en alkylgruppe substituert med én, to, tre eller fire halogenatomer.

[0068] Termen "heterosyklyl", som anvendt her, refererer til en 4-, 5-, 6- eller 7-leddet ring som inneholder ett, to, tre eller fire heteroatomer som uavhengig er valgt blant nitrogen, oksygen og svovel. Den 4-leddede ringen har null dobbeltbindinger, den 5-leddede ringen har null til to dobbeltbindinger, og de 6- eller 7-leddede ringene har null til tre
15 dobbeltbindinger. Termen "heterosyklyl" innbefatter også bisykliske grupper hvor heterosyklylringen er kondensert til en annen monosyklisk heterosyklylgruppe eller en 4-6-leddet aromatisk eller ikke-aromatisk karboksylring; samt sammenknyttede bisykliske grupper, slik som 7-azabisyklo[2.2.1]hept-7-yl, 2-azabisyklo[2.2.2]ok-2-tyl og 2-azabisyklo[2.2.2]ok-3-tyl. Heterosyklylgruppene ifølge den foreliggende oppfinnelse kan
20 være bundet til hovedmolekylgruppen gjennom ethvert karbonatom eller nitrogenatom i gruppen. Eksempler på heterosyklylgrupper innbefatter, men er ikke begrenset til, benzo-tienyl, furyl, imidazolyl, indoliny, indolyl, isotiazolyl, isoksazolyl, morfoliny, oksazolyl, piperaziny, piperidiny, pyrazolyl, pyridiny, pyrrolidiny, pyrrolopyridiny, pyrroly, tiazolyl, tienyl, tiomorfoliny, 7-azabisyklo[2.2.1]hept-7-yl, 2-azabisyklo[2.2.2]ok-2-tyl
25 og 2-azabisyklo[2.2.2]ok-3-tyl. Heterosyklylgruppene ifølge den foreliggende oppfinnelse er eventuelt substituert med én, to, tre, fire eller fem substituenten som uavhengig er valgt blant alkoksy, alkoksyalkyl, alkoksykarbonyl, alkyl, alkylkarbonyl, aryl, arylalkyl, arylkarbonyl, cyano, halogen, halogenalkoksy, halogenalkyl, en andre heterosyklylgruppe, heterosyklylalkyl, heterosyklylkarbonyl, hydroksy, hydroksyalkyl, nitro, -NR^xR^y,
30 (NR^xR^y)alkyl og okso, hvor alkyliden av arylalkylet og heterosyklylalkylet er usubstituert, og hvor arylet, aryliden av arylalkylet, aryliden av arylkarbonylet, den andre heterosyklylgruppen og heterosyklyliden av heterosyklylalkylet og heterosyklylkarbonylet videre eventuelt er substituert med én, to eller tre substituenten som uavhengig er valgt blant alkoksy, alkyl, cyano, halogen, halogenalkoksy, halogenalkyl og nitro.

35 **[0069]** Termen "heterosyklylalkenyl", som anvendt her, refererer til en alkenylgruppe substituert med én, to eller tre heterosyklylgrupper.

[0070] Termen "heterosyklylalkoksy", som anvendt her, refererer til en heterosyklylgruppe bundet til hovedmolekylgruppen gjennom en alkoksygruppe.

[0071] Termen "heterosyklylalkoksykarbonyl", som anvendt her, refererer til en heterosyklylalkoksygruppe bundet til hovedmolekylgruppen gjennom en karbonylgruppe.

[0072] Termen "heterosyklylalkyl", som anvendt her, refererer til en alkylgruppe substituert med én, to eller tre heterosyklylgrupper. Alkyldelen av heterosyklylalkylet er videre eventuelt substituert med én eller to ytterligere grupper som uavhengig er valgt blant alkoksy, alkylkarbonyloksy, aryl, halogen, halogenalkoksy, halogenalkyl, hydroksy og $-NR^cR^d$, hvor arylet videre er eventuelt substituert med én eller to substituenten som uavhengig er valgt blant alkoksy, alkyl, usubstituert aryl, usubstituert arylalkoksy, usubstituert arylalkoksykarbonyl, halogen, halogenalkoksy, halogenalkyl, hydroksy og $-NR^xR^y$.

[0073] Termen "heterosyklylkarbonyl", som anvendt her, refererer til en heterosyklylgruppe bundet til hovedmolekylgruppen gjennom en karbonylgruppe.

[0074] Termen "heterosyklyloksy", som anvendt her, refererer til en heterosyklylgruppe bundet til hovedmolekylgruppen gjennom et oksygenatom.

[0075] Termen "heterosyklyloksyalkyl", som anvendt her, refererer til en alkylgruppe substituert med én, to eller tre heterosyklyloksygrupper.

[0076] Termen "heterosyklyloksykarbonyl", som anvendt her, refererer til en heterosyklyloksygruppe bundet til hovedmolekylgruppen gjennom en karbonylgruppe.

[0077] Termen "hydroksy", som anvendt her, refererer til $-OH$.

[0078] Termen "hydroksyalkyl", som anvendt her, refererer til en alkylgruppe substituert med én, to eller tre hydroksygrupper.

[0079] Termen "hydroksyalkylkarbonyl", som anvendt her, refererer til en hydroksyalkylgruppe bundet til hovedmolekylgruppen gjennom en karbonylgruppe.

[0080] Termen "forlatende gruppe", som anvendt her, refererer til en gruppe som er i stand til å kunne byttes ut med et nukleofil i en SN_2 -reaksjon. Representative forlatende grupper innbefatter sulfonater, slik som tosylat, mesylat og benzylsulfonat; og halogenider, slik som brom, klor og jod.

[0081] Termen "nitro", som anvendt her, refererer til $-NO_2$.

[0082] Termen $-NR^cR^d$, som anvendt her, refererer til to grupper, R^c og R^d , som er bundet til hovedmolekylgruppen gjennom et nitrogenatom. R^c og R^d er uavhengig av hverandre valgt blant hydrogen, alkenyloksykarbonyl, alkoksyalkylkarbonyl, alkoksykarbonyl, alkyl, alkylkarbonyl, alkylsulfonyl, aryl, arylalkoksykarbonyl, arylalkyl, arylalkylkarbonyl, arylkarbonyl, arylloksykarbonyl, arylsulfonyl, sykloalkyl, sykloalkylsulfonyl, formyl, halogenalkoksykarbonyl, heterosyklyl, heterosyklylalkoksykarbonyl, heterosyklylalkyl, heterosyklylalkylkarbonyl, heterosyklylkarbonyl, heterosyklyloksykarbonyl, hydroksyalkylkarbonyl, (NR^eR^f) alkyl, (NR^eR^f) alkylkarbonyl, (NR^eR^f) karbonyl, (NR^eR^f) sulfonyl, $-C(NCN)OR'$ og $-C(NCN)NR^xR^y$, hvor R' er valgt blant alkyl og usubstituert fenyl, og hvor alkyldelen av arylalkylet, arylalkylkarbonylet, heterosyklylalkylet og heterosyklylalkylkarbonylet videre er eventuelt substituert med én $-NR^eR^f$ -gruppe; og

hvor arylet, aryldelen av arylalkoksykarbonylet, arylalkylet, arylalkylkarbonylet, arylkarbonylet, aryloksykarbonylet og arylsulfonylet, heterosyklylet og heterosyklyldelen av heterosyklylalkoksykarbonylet, heterosyklylalkylet, heterosyklylalkylkarbonylet, heterosyklylkarbonylet og heterosyklyloksykarbonylet videre er eventuelt substituert med én, to eller tre substituenten som uavhengig er valgt blant alkoksy, alkyl, cyano, halogen, halogenalkoksy, halogenalkyl og nitro.

[0083] Termen "(NR^eR^d)alkenyl", som anvendt her, refererer til en alkenylgruppe substituert med én, to eller tre -NR^eR^d-grupper.

[0084] Termen "(NR^eR^d)alkyl", som anvendt her, refererer til en alkylgruppe substituert med én, to eller tre -NR^eR^d-grupper. Alkyldelen av (NR^eR^d)alkylet er videre eventuelt substituert med én eller to ytterligere grupper valgt blant alkoksy, alkoksyalkylkarbonyl, alkoksykarbonyl, alkylsulfanyl, arylalkoksyalkylkarbonyl, karboksy, heterosyklyl, heterosyklylkarbonyl, hydroksy og (NR^eR^f)karbonyl; hvor heterosyklylet videre er eventuelt substituert med én, to, tre, fire eller fem substituenten som uavhengig er valgt blant alkoksy, alkyl, cyano, halogen, halogenalkoksy, halogenalkyl og nitro.

[0085] Termen "(NR^eR^d)karbonyl", som anvendt her, refererer til en -NR^eR^d-gruppe bundet til hovedmolekylgruppen gjennom en karbonylgruppe.

[0086] Termen "-NR^eR^f", som anvendt her, refererer til to grupper, R^e og R^f, som er bundet til hovedmolekylgruppen gjennom et nitrogenatom. R^e og R^f er uavhengig av hverandre valgt blant hydrogen, alkyl, usubstituert aryl, usubstituert arylalkyl, usubstituert sykloalkyl, usubstituert (syklolalkyl)alkyl, usubstituert heterosyklyl, usubstituert heterosyklylalkyl, (NR^xR^y)alkyl og (NR^xR^y)karbonyl.

[0087] Termen "(NR^eR^f)alkyl", som anvendt her, refererer til en alkylgruppe substituert med én, to eller tre -NR^eR^f-grupper.

[0088] Termen "(NR^eR^f)alkylkarbonyl", som anvendt her, refererer til en (NR^eR^f)alkylgruppe bundet til hovedmolekylgruppen gjennom en karbonylgruppe.

[0089] Termen "(NR^eR^f)karbonyl", som anvendt her, refererer til en -NR^eR^f-gruppe bundet til hovedmolekylgruppen gjennom en karbonylgruppe.

[0090] Termen "(NR^eR^f)sulfonyl", som anvendt her, refererer til en -NR^eR^f-gruppe bundet til hovedmolekylgruppen gjennom en sulfonylgruppe.

[0091] Termen "-NR^xR^y", som anvendt her, refererer til to grupper, R^x og R^y, som er bundet til hovedmolekylgruppen gjennom et nitrogenatom. R^x og R^y er uavhengig av hverandre valgt blant hydrogen, alkoksykarbonyl, alkyl, alkylkarbonyl, usubstituert aryl, usubstituert arylalkoksykarbonyl, usubstituert arylalkyl, usubstituert sykloalkyl, usubstituert heterosyklyl og (NR^{x'}R^{y'})karbonyl, hvor R^{x'} og R^{y'} uavhengig av hverandre er valgt blant hydrogen og alkyl.

[0092] Termen "(NR^xR^y)alkyl", som anvendt her, refererer til en alkylgruppe substituert med én, to eller tre -NR^xR^y-grupper.

[0093] Termen "(NR^xR^y)karbonyl", som anvendt her, refererer til en -NR^xR^y-gruppe bundet til hovedmolekylgruppen gjennom en karbonylgruppe.

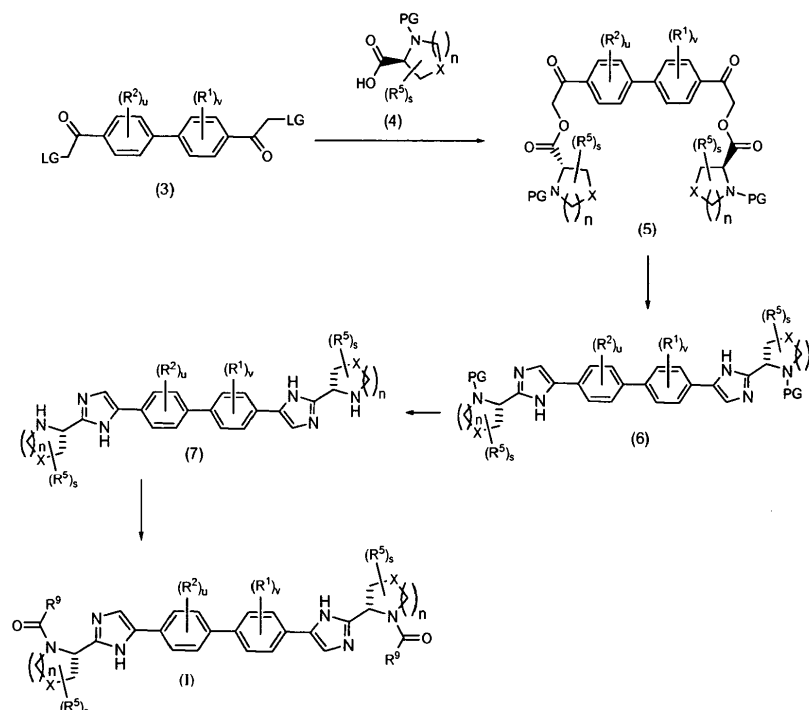
[0094] Termen "okso", som anvendt her, refererer til =O.

[0095] Termen "nitrogenbeskyttende gruppe", som anvendt her, representerer grupper ment å beskytte en aminogruppe mot uønskede reaksjoner under synteseprosedyrer. Vanlige N-beskyttende grupper omfatter acylgrupper, slik som acetyl, benzoyl, 2-bromacetyl, 4-brombenzoyl, tert.-butylacetyl, karboksaldehyd, 2-kloracetyl, 4-klorbenzoyl, α-klorbutyryl, 4-nitrobenzoyl, o-nitrofenoksyacetyl, ftalyl, pivaloyl, propionyl, trikloracetyl og trifluoracetyl; sulfonylgrupper, slik som benzensulfonyl og p-toluensulfonyl; karbamatdannende grupper, slik som benzyloksykarbonyl, benzyloksykarbonyl (Cbz), tert.-butyloksykarbonyl (Boc), p-klorbenzyloksykarbonyl, p-metoksybenzyloksykarbonyl og lignende.

[0096] Termen "sulfonyl", som anvendt her, refererer til -SO₂-.

[0097] Alle fremgangsmåtene ifølge den foreliggende oppfinnelse kan utføres som kontinuerlige prosesser. Termen "kontinuerlig prosess", som anvendt her, representerer trinn utført uten å isolere mellomproduktet.

Reaksjonsskjema 1



[0098] Reaksjonsskjema 1 illustrerer syntetiseringen av forbindelser med formel (I). Forbindelser med formel (3), som kan syntetiseres ved å benytte fremgangsmåten beskrevet i eksemplene, kan omsettes med forbindelser som har formel (4) (som er kommersielt tilgjengelige eller er syntetisert ved fremgangsmåter kjent av dem med vanlige kunnskaper i

faget) i nærvær av en ikke-nukleofil base for å oppnå forbindelser med formel (5).

Eksempler på ikke-nukleofile baser innbefatter diisopropyletylamin, trietylamin, heksametyldisilan og diisopropylamin. Eksempler på løsningsmidler anvendt ved denne reaksjonen, innbefatter acetonitril, tetrahydrofuran, etylacetat, isopropylacetat, butylacetat, toluen, tetrahydropyran, aceton, DMSO, DMF, DMA, NMP og diklormetan.

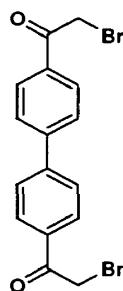
Reaksjonen utføres typisk ved en temperatur fra ca. 20 °C til ca. 40 °C, og reaksjonstider er typisk ca. 1 til ca. 12 timer.

[0099] Forbindelser med formel (5) kan konverteres til forbindelser som har formel (6) ved behandling med ammoniumacetat, ammoniumformiat, ammoniumsulfamat, ammoniumfosfat, ammoniumsitrat, ammoniumkarbamat eller ammoniakk. Eksempler på løsningsmidler anvendt ved denne reaksjonen, innbefatter toluen, xylen, mesitylen og eddiksyre. Reaksjonen utføres typisk ved en temperatur fra ca. 85 °C til ca. 110 °C, og reaksjonstider er typisk ca. 10 til ca. 20 timer.

[0100] Forbindelser med formel (7) kan fremstilles ved å avbeskytte den beskyttende gruppe inneholdt i forbindelsene med formel (6). Representative avbeskyttende midler innbefatter HCl (for grupper som beskytter tert.-butoksykarbonyl), trimetylsilyljodid (for grupper som beskytter metoksy- og etoksykarbonyl) og morfolin (for grupper som beskytter 9-fluorenylmetoksykarbonyl). Reaksjonsbetingelser og -tider varierer med valget av avbeskyttende middel og vil være kjent av dem med vanlige kunnskaper i faget.

[0101] Forbindelser med formel (7) kan konverteres til forbindelser som har formel (I) ved kobling med en hensiktsmessig substituert aminosyre i nærvær av koblingsagenser, slik som 1,1'-karbonyldiimidazol, bis(2-okso-3-oksazolidinyl)fosfinklorid, 1-hydroksy-7-azabenzotriazol, 1-hydroksybenzotriazolhydrat, 3-hydroksy-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-on, 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimidhydroklorid, 4-nitrofenol, pentafluorfenol, 2-hydroksypyridin, N-hydroksysuksinimid, N-hydroksyftalamid, 2-merkaptobenzoksazol, trimetylacetylklorid, isobutylklorformiat, klordimetoksytriazol, oksalylklorid, 2-hydroksypyridin-N-oksid, 5-nitro-2-hydroksypyridin, Boc-L-valinanhydrid, og blandinger derav. Eksempler på løsningsmidler innbefatter isopropylacetat, aceton, NMP, diklormetan, 2-metyltetrahydrofuran, etylacetat og acetonitril. Bestemte betingelser vil variere, avhengig av koblingsreagensets natur og vil være kjent av dem med vanlige kunnskaper i faget.

[0102] De følgende ikke-begrensede eksempler illustrerer oppfinnelsen.

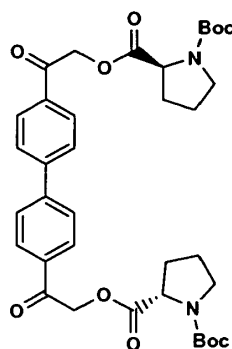
Eksempler**[0103]**5 Fremstilling av forbindelse (3)

[0104] I en 1 l, 3-halset rundkolbe, utstyrt med en nitrogenledning, overliggende rør og termoføler, ble det tilsatt 20 g (83,9 mmol, 1 ekv.) 1,1'-(bifenyl-4,4'-diyl)dietanon, 200 ml CH₂Cl₂ og 8,7 ml (27,1 g, 169,3 mmol, 2,02 ekv.) brom. Blandingen ble omrørt under nitrogen i ca. 20 timer ved værelsesbetingelser. Den resulterende oppslemmingen ble til-

10 satt 200 ml CH₂Cl₂ og konsentrert ned til ca. 150 ml via vakuumdestillasjon. Oppslemmingen ble deretter løsningsmiddelbyttet inn i tetrahydrofuran (THF) til et sluttvolum på 200 ml via vakuumdestillasjon. Oppslemmingen ble avkjølt til 20-25 °C i løpet av 1 time og ble omrørt ved 20-25 °C i ytterligere 1 time. Det gråhvite, krystallinske, faste stoffet ble filtrert og vasket med 150 ml CH₂Cl₂. Produktet ble tørket under vakuum ved 60 °C,

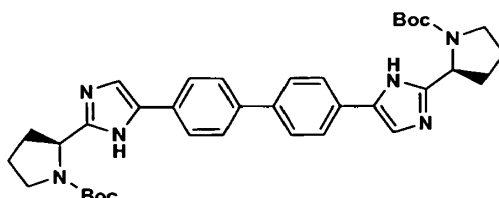
15 hvilket ga 27,4 g (69,2 mmol, 82 %) av det ønskede produktet: ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,95-7,85 (m, 4 H), 7,60-7,50 (m, 4 H), 4,26 (s, 4 H). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 191,0, 145,1, 133,8, 129,9, 127,9, 30,8. IR (KBr cm⁻¹) 3007, 2950, 1691, 1599, 1199. Analyse beregnet for C₁₆H₁₂Br₂O₂: C 48,52; H 3,05; Br 40,34. Funnet: C 48,53; H 3,03; Br 40,53. HRMS beregnet for C₁₆H₁₃Br₂O₂ (M + H; DCI⁺): 394,9282. Funnet:

20 394,9292. Smp. 224-226 °C.

Fremstilling av forbindelse (5)

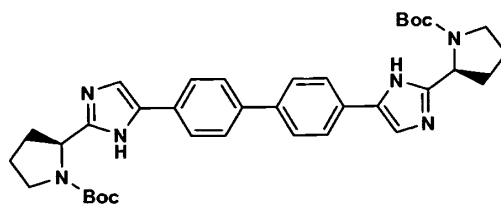
25 **[0105]** I en 500 ml kolbe med kappe, utstyrt med en nitrogenledning, termoføler og overliggende rør, ble det tilsatt 20 g (50,5 mmol, 1 ekv.) av forbindelse 3, 22,8 g (105,9 mol, 2,10 ekv.) 1-(tert.-butoksykarbonyl)-L-prolin og 200 ml acetonitril. Oppslemmingen ble

avkjølt til 20 °C, fulgt av tilsetning av 18,2 ml (13,5 g, 104,4 mmol, 2,07 ekv.) diisopropyletylamin (DIPEA). Oppslemmingen ble varmet til 25 °C og omrørt i 3 timer. Den resulterende klare, organiske løsningen ble vasket med 3 x 100 ml av 13 vekt% vannløsning av NaCl. Den acetonitrilrike løsningen ble løsningsmiddelbyttet inn i toluen (sluttvolum = 215 ml) ved vakuumdestillasjon inntil det var tilbake mindre enn 0,5 vol% acetonitril.



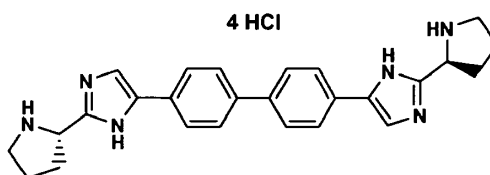
10 Fremstilling av forbindelse (6)

[0106] Toluensløsningen av forbindelse 5 ble tilsatt 78 g (1,011 mol, 20 ekv.) ammoniumacetat og varmet til 95-100 °C. Blandingen ble omrørt ved 95-100 °C i 15 timer. Da omsetningen var fullstendig, ble blandingen avkjølt til 70-80 °C og tilsatt 7 ml eddiksyre, 40 ml n-butanol og 80 ml 5 vol% vannløsning av eddiksyre. Den resulterende bifase-
 15 løsningen ble splittet mens den ble holdt ved en temperatur > 50 °C. Den organisk-rike fasen ble tilsatt 80 ml 5 vol% vannløsning av eddiksyre, 30 ml eddiksyre og 20 ml n-butanol mens den ble holdt ved en temperatur > 50 °C. Den resulterende bifaseløsningen ble splittet mens den ble holdt ved en temperatur > 50 °C, og den organisk-rike fasen ble vasket med ytterligere 80 ml 5 vol% vannløsning av eddiksyre. Den organisk-rike fasen
 20 ble deretter løsningsmiddelbyttet inn i toluen til et sluttvolum på 215 ml ved vakuumdestillasjon. Mens temperaturen ble holdt > 60 °C, ble 64 ml metanol tilsatt. Den resulterende oppslemmingen ble varmet til 70-75 °C og fikk hvile i 1 time. Oppslemmingen ble avkjølt til 20-25 °C i løpet av 1 time og fikk hvile ved denne temperaturen i ytterligere 1 time. Oppslemmingen ble filtrert, og kaken ble vasket med 200 ml 10:3 toluen:metanol. Produktet ble tørket under vakuum ved 70 °C, hvilket resulterte i 19,8 g (31,7 mmol, 63 %) av det ønskede produktet: ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,00-11,00 (s, 2 H), 7,90-7,75 (m, 4 H), 7,75-7,60 (m, 4 H), 7,60-7,30 (s, 2 H), 4,92-4,72 (m, 2 H), 3,65-3,49 (m, 2 H), 3,49-3,28 (m, 2 H), 2,39-2,1 (m, 2 H), 2,10-1,87 (m, 6 H), 1,60-1,33 (s, 8 H), 1,33-1,07 (s, 10 H). ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 154,1, 153,8, 137,5, 126,6, 125,0, 78,9, 78,5, 55,6, 55,0, 47,0, 46,7, 33,7, 32,2, 28,5, 28,2, 24,2, 23,5. IR (KBr cm⁻¹) 2975, 2876, 1663, 1407, 1156, 1125. HRMS beregnet for C₃₆H₄₅N₆O₄ (M + H; ESI⁺): 625,3502. Funnet: 625,3502. Smp. 190-195 °C (dekomponert).



Alternativ fremstilling av forbindelse (6)

- 5 **[0107]** Toluenløsningen av forbindelse 5 ble tilsatt 78 g (1,011 mol, 20 ekv.) ammoniumacetat og varmet til 95-100 °C. Blandingen ble omrørt ved 95-100 °C i 15 timer. Da omsetningen var fullstendig, ble blandingen avkjølt til 50-60 °C og tilsatt 140 ml 2:1 eddiksyre:vann. Den resulterende bifaseløsningen ble splittet mens den ble holdt ved en temperatur > 50 °C. Det organiske laget ble vasket med 70 ml 1:1 eddiksyre:vann. De vannrike
- 10 lagene ble kombinert, og det gjenværende toluenet ble fjernet via vakuumdestillasjon. Mens temperaturen ble holdt ved 50-60 °C, ble 50 ml metanol tilsatt, fulgt av 68 ml 10 N NaOH. Den resulterende oppslemmingen ble avkjølt til 20-25 °C i løpet av 1 time og fikk hvile ved denne temperaturen i ytterligere 1 time. Oppslemmingen ble filtrert, og kaken ble vasket med 200 ml vann, fulgt av 75 ml MeOH. Produktet ble tørket under vakuum
- 15 ved 70 °C, hvilket resulterte i 27,4 g råprodukt. I en 1 l kolbe med kappe, utstyrt med en nitrogenledning, overliggende rører og termoføler, ble det tilsatt 63 ml NMP og 25 g av det ovennevnte råproduktet. Blandingen ble varmet til 50-60 °C og tilsatt 83 ml MeOH. Den resulterende oppslemmingen ble omrørt ved 50-60 °C i 18 timer. Oppslemmingen ble deretter tilsatt 208 ml MeOH mens den ble holdt ved en temperatur > 50 °C. Opp-
- 20 slemmingen ble avkjølt til romtemperatur i løpet av 1,5 timer og omrørt i ytterligere 2 timer. De faste stoffene ble filtrert, vasket med 75 ml MeOH og tørket under vakuum ved 70 °C, hvilket ga 18,0 g (28,8 mmol, 62 % justert) av det ønskede produktet.

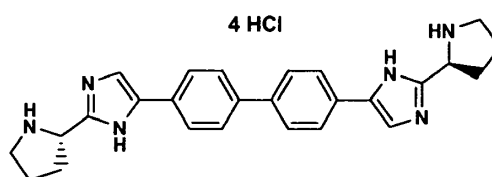


25

Fremstilling av forbindelse (7)

- [0108]** Til en 250 ml reaktor, utstyrt med en nitrogenledning og overliggende rører, ble 25,0 g av forbindelse 6 (40,01 mmol, 1 ekv.) tilsatt, fulgt av 250 ml metanol og 32,85 ml (400,1 mmol, 10 ekv.) 6 M vandig HCl. Temperaturen ble økt til 50 °C, og det ble omrørt
- 30 ved 50 °C i 5 timer. Den resulterende oppslemmingen ble avkjølt til 20-25 °C og omrørt i ca. 18 timer. Filtrering av oppslemmingen ga et fast stoff som ble vasket suksessivt med 100 ml 90 % metanol/vann (VN) og 2 x 100 ml metanol. Den våte kaken ble tørket i en

vakuumovn ved 50 °C over natten, hvilket ga 18,12 g (31,8 mmol, 79,4 %) av det ønskede produktet.

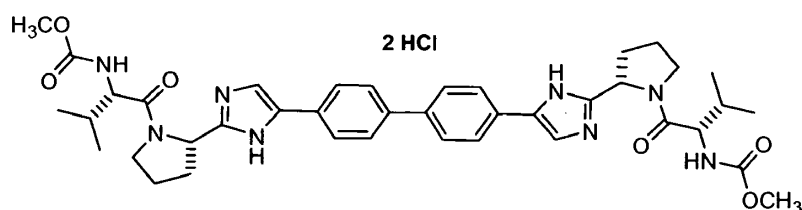


Alternativ fremstilling av forbindelse (7)

[0109] I en reaktor med kappe, utstyrt med en mekanisk rører, termoføler og et nitrogen-innløp, ble det fylt 2,8 l isopropylalkohol, 1,32 l vann og 1 kg av forbindelse 6 (1,6 mol, 1 ekv.). Oppslemmingen ble deretter tilsatt 1,31 l (1,58 kg, 16,0 mol, 10 ekv.) konsentrert hydrogenklorid ved romtemperatur i løpet av 30 minutter. Den resulterende løsningen ble varmet til 50 °C og omrørt i 2,5 timer. Produktet ble krystallisert ved å tilsette 7,2 l isopropylalkohol, og oppslemmingen ble avkjølt til romtemperatur. Produktet ble samlet opp ved filtrering og vasket med 3,7 l 20 % vann/isopropylalkohol, fulgt av 7,4 l isopropylalkohol. Den våte kaken ble tørket i en vakuumovn ved 50 °C, hvilket ga 0,84 kg (1,44 mol, 90 %) av det ønskede produktet.

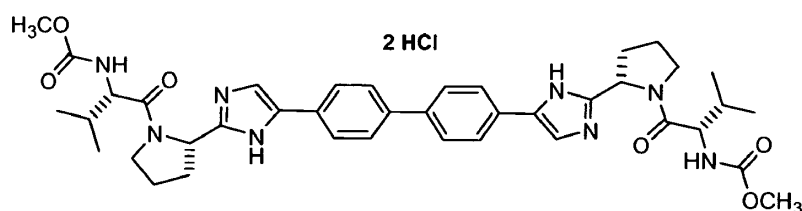
Rekrystallasjon av forbindelse (7)

[0110] I en 250 ml reaktor utstyrt med en nitrogenledning og en overliggende rører, ble det fylt 17,8 g av ovennevnte forbindelse 7, fulgt av 72 ml metanol. Den resulterende oppslemmingen ble omrørt ved 50 °C i 4 timer, avkjølt til 20-25 °C og omrørt ved 20-25 °C i 1 time. Filtrering av oppslemmingen ga et krystallinsk, fast stoff som ble vasket med 60 ml metanol. Den resulterende våte kaken ble tørket i en vakuumovn ved 50 °C i 4 døgn, hvilket ga 14,7 g (25,7 mmol, 82,6 %) av det rensede produktet: ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,5-10,25 (br, 2 H), 10,1-9,75 (br, 2 H), 8,19 (s, 2 H), 7,05 (d, J = 8,4, 4 H), 7,92 (d, J = 8,5, 4 H), 5,06 (m, 2 H), 3,5-3,35 (m, 4 H), 2,6-2,3 (m, 4 H), 2,25-2,15 (m, 2 H), 2,18-1,96 (m, 2 H). ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 156,6, 142,5, 139,3, 128,1, 127,5, 126,1, 116,9, 53,2, 45,8, 29,8, 24,3. IR (KBr cm⁻¹) 3429, 2627, 1636, 1567, 1493, 1428, 1028. Analyse beregnet for C₂₆H₃₂N₆Cl₄: C 54,75; H 5,65; Cl 24,86; justert for 1,9 % vann: C 53,71; H 5,76; N 14,46; Cl 24,39. Funnet: C 53,74; H 5,72; N 14,50; Cl 24,49. KF = 1,9. Smp. 240 °C (dekomponert).



Fremstilling av forbindelse (I)

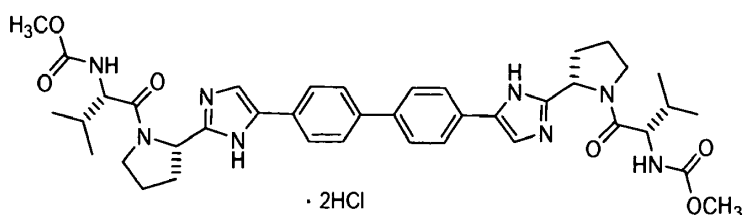
[0111] I en 1 l kolbe med kappe, utstyrt med en nitrogenledning og en overliggende rører, ble det trinnvis tilsatt 100 ml acetonitril, 13,69 g (89,4 mmol, 2,5 ekv.) hydroksybenzotriazolhydrat, 15,07 g (86 mmol, 2,4 ekv.) N-(metoksykarbonyl)-L-valin, 16,46 g (85,9 mmol, 2,4 ekv.) 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimidhydroklorid og i tillegg 100 ml acetonitril. Den resulterende løsningen ble omrørt ved 20 °C i 1 time og tilsatt 20,4 g (35,8 mmol, 1 ekv.) rensert forbindelse 7. Oppslemmingen ble avkjølt til ca. 0 °C, og 18,47 g (142,9 mmol, 4 ekv.) diisopropyletylamin ble tilsatt i løpet av 30 minutter, mens temperaturen ble holdt under 10 °C. Løsningen ble varmet sakte til 15 °C i løpet av 3 timer og holdt ved 15 °C i 12 timer. Den resulterende løsningen ble tilsatt 120 ml av 13 vekt% vannløsning av NaCl og varmet til 50 °C i 1 time. Etter avkjøling til 20 °C ble 100 ml isopropylacetat tilsatt. Bifaseløsningen ble filtrert gjennom et 0,45 µm filter, og blandingen ble splittet. Den organisk-rike fasen ble vasket med 2 x 240 ml av en 0,5 N NaOH-løsning som inneholdt 13 vekt% NaCl, fulgt av 120 ml av 13 vekt% vannløsning av NaCl. Blandingene ble deretter løsningsmiddelbyttet inn i isopropylacetat ved vakuumdestillasjon med et sluttvolum på 400 ml. Den resulterende uklare løsningen ble avkjølt til 20 °C og filtrert gjennom et 0,45 µm filter. Den klare løsningen ble deretter løsningsmiddelbyttet inn i etanol ved vakuumdestillasjon med et sluttvolum på 140 ml. Mens temperaturen ble holdt ved 50 °C, ble 66,4 ml (82,3 mmol, 2,3 ekv.) av 1,24 M HCl i etanol tilsatt. Blandingene ble deretter tilsatt 33 mg (0,04 mmol, 0,001 ekv.) kimkrystaller av forbindelse (I) (se fremstilling nedenfor), og den resulterende oppslemmingen ble omrørt ved 50 °C i 3 timer. Blandingene ble avkjølt til 20 °C i løpet av 1 time og fikk hvile ved denne temperaturen i ytterligere 22 timer. Oppslemmingen ble filtrert, og den våte kaken ble vasket med 100 ml 2:1 aceton:etanol. De faste stoffene ble tørket i en vakuumovn ved 70 °C, hvilket ga 22,15 g (27,3 mmol, 76,3 %) av det ønskede produktet.



Alternativ fremstilling av forbindelse (I)

[0112] I en reaktor med kappe, utstyrt med en mekanisk rører, en termoføler og et nitrogeninnløp, ble det trinnvis tilsatt 10 l acetonitril, 0,671 kg (4,38 mol, 2,50 ekv.) 1-hydroksybenzotriazol, 0,737 kg (4,21 mol, 2,40 ekv.) N-(metoksykarbonyl)-L-valin og 0,790 kg (4,12 mol, 2,35 ekv.) 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimidhydroklorid. Blandingene ble omrørt ved 20 °C i 1 time, avkjølt til 5 °C og tilsatt 1 kg (1,75 mol, 1,00 ekv.) av forbindelse 7. Mens temperaturen ble holdt < 10 °C, ble 0,906 kg (7,01 mol,

4 ekv.) diisopropyletylamin tilsatt. Blandingen ble varmet til 15-20 °C i løpet av 2 timer og omrørt i ytterligere 15 timer. Etter at reaksjonen var fullstendig, ble blandingen vasket én gang med 6,0 l av 13 vekt% vannløsning av NaCl, to ganger med 6,1 l (6,12 mol, 3,5 ekv.) av 1,0 M vannløsning av NaOH som inneholdt 13 vekt% NaCl, og én gang med 6,0 l av 13 vekt% vannløsning av NaCl. Vann ble deretter fjernet fra den organisk-rike løsningen via azeotrop destillasjon. Blandingen ble avkjølt til 20 °C, omrørt i 1 time og filtrert. Den organisk-rike løsningen ble deretter løsningsmiddelbyttet inn i EtOH via vakuumdestillasjon til et sluttvolum på 5 l. Mens temperaturen ble holdt ved 50 °C, ble 3,2 l (4,0 mol, 2,3 ekv.) av 1,25 M HCl i EtOH tilsatt. Blandingen ble tilsatt 1,6 g forbindelse (I) som kim (se fremstilling nedenfor) og omrørt ved 50 °C i 3 timer. Den resulterende oppslemmingen ble avkjølt til 20 °C og omrørt i minst 3 timer. Produktet ble samlet opp ved filtrering og vasket med 5 l 2:1 aceton:EtOH, hvilket ga 1,29 kg (ca. 90 vekt% produkt) av vått råprodukt. I en reaktor, utstyrt med en overliggende rører, nitrogeninnløp og termoføler, ble det fylt 1,11 kg av det ovennevnte råproduktet og 7 l metanol. Den resulterende løsningen ble behandlet med "Cuno Zeta Carbon" 55SP. Karbonet ble vasket med 15 l MeOH, og det kombinerte filtratet og vaskingen ble konsentrert ned til 4 l via vakuumdestillasjon. Den konsentrerte løsningen ble tilsatt 5 l aceton og tilsatt 1,6 g forbindelse (I) som kim (se fremstilling nedenfor), mens det ble opprettholdt en temperatur på 50 °C. Ytterligere 10 l aceton ble tilsatt, og den resulterende oppslemmingen ble omrørt ved 50 °C i 3 timer. Oppslemmingen ble avkjølt til 20 °C og omrørt ved 20 °C i 3 timer. Produktet ble samlet opp ved filtrering, vasket med 5 l 2:1 aceton:EtOH og tørket under vakuum ved 50-60 °C, hvilket ga 0,900 kg (1,11 mol, 74 % justert) av forbindelse (I).



Karbonbehandling og rekrystallisasjon av forbindelse (I)

[0113] En løsning av forbindelse (I) ble tilberedt ved å oppløse 3,17 g av forbindelse (I) ovenfor i 22 ml metanol. Løsningen ble passert gjennom et 47 mm "Cuno Zeta Carbon" 53SP-filer ved ~ 5 psig (34,4 kPa) ved en strømningshastighet på ~ 58 ml/minutt.

Karbonfilteret ble skylt med 32 ml metanol. Løsningen ble konsentrert ned til 16 ml ved vakuumdestillasjon. Mens temperaturen ble holdt ved 40-50 °C, ble det tilsatt 15,9 ml aceton og 5 mg kimkrystaller av forbindelse (I) (se prosedyre nedenfor). Den resulterende oppslemmingen ble deretter tilsatt 32 ml aceton i løpet av 30 minutter. Oppslemmingen ble holdt ved 50 °C i 2 timer, avkjølt til 20 °C i løpet av ca. 1 time og holdt ved 20 °C i ca. 20 timer. De faste stoffene ble filtrert fra, vasket med 16 ml 2:1 aceton:metanol og

tørket i en vakuumovn ved 60 °C, hvilket ga 2,14 g (67,5 %) rensset forbindelse (I): ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 80 °C): 8,02 (d, J = 8,34 Hz, 4 H), 7,97 (s, 2 H), 7,86 (d, J = 8,34 Hz, 4 H), 6,75 (s, 2 H), 5,27 (t, J = 6,44 Hz, 2 H), 4,17 (t, J = 6,95 Hz, 2 H), 3,97-4,11 (m, 2 H), 3,74-3,90 (m, 2 H), 3,57 (s, 6 H), 2,32-2,46 (m, 2 H), 2,09-2,31 (m, 6 H), 1,91-2,07 (m, 2 H), 0,88 (d, J = 6,57 Hz, 6 H), 0,79 (d, J = 6,32 Hz, 6 H). ¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d₆): δ 170,9, 156,9, 149,3, 139,1, 131,7, 127,1, 126,5, 125,9, 115,0, 57,9, 52,8, 51,5, 47,2, 31,1, 28,9, 24,9, 19,6, 17,7. IR (rent, cm⁻¹): 3385, 2971, 2873, 2669, 1731, 1650. Analyse beregnet for C₄₀H₅₂N₈O₆Cl₂: C 59,18; H 6,45; N 13,80; Cl 8,73. Funnet: C 59,98; H 6,80; N 13,68; Cl 8,77. Smp. 267 °C (dekomponert). Posisjoner for karakteristiske diffraksjonstopper (grader 2θ ± 0,1) ved RT, basert på et høykvalitetsmønster tatt opp med et diffraktometer (CuKα) med et spinningskapillær med 2θ kalibrert med en NIST eller annen egnet standard, var som følger: 10,3, 12,4, 12,8, 13,3, 13,6, 15,5, 20,3, 21,2, 22,4, 22,7, 23,7.

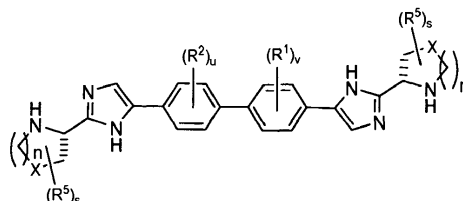
15 Fremstilling av kimkrystaller av forbindelse (I)

[0114] I en 250 ml rundkolbe ble det fylt 6,0 g (10,5 mmol, 1 ekv.) av forbindelse 5, 3,87 g (22,1 mmol, 2,1 ekv.) N-(metoksykarbonyl)-L-valin, 4,45 g (23,2 mmol, 2,2 ekv.) 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimidhydroklorid, 0,289 g (2,14 mmol, 0,2 ekv.) 1-hydroksybenzotriazol og 30 ml acetonitril. Den resulterende oppslemmingen ble deretter tilsatt 7,33 ml (42,03 mmol, 4 ekv.) diisopropyletylamin og omrørt ved 24-30 °C i ca. 18 timer. Blandingen ble tilsatt 6 ml vann og varmet til 50 °C i ca. 5 timer. Blandingen ble avkjølt og tilsatt 32 ml etylacetat og 30 ml vann. Lagene ble separert, og det organisk-rike laget ble vasket med 30 ml av 10 vekt% vannløsning av NaHCO₃, 30 ml vann og 20 ml av 10 vekt% vannløsning av NaCl. Det organisk-rike laget ble deretter tørket over 25 MgSO₄, filtrert og konsentrert ned til et residu. Råmaterialet ble deretter rensset via flash-kromatografi (silikagel, 0-10 % metanol i diklormetan), hvilket ga forbindelse (I) som fri base.

[0115] Forbindelse (I) som fri base (0,03 g) ble oppløst i 1 ml isopropanol ved 20 °C. Vannfritt HCl (70 µl, oppløst i etanol, ca. 1,25 M konsentrasjon) ble tilsatt, og reaksjonsblandingen ble omrørt. Til løsningen ble det tilsatt metyl-tert.-butyleter (1 ml), og den resulterende oppslemmingen ble omrørt kraftig ved 40 °C til 50 °C i 12 timer. Krystall-opslemmingen ble avkjølt til 20 °C og filtrert. Den våte kaken ble lufttørket ved 20 °C. Et hvitt, krystallinsk, fast stoff (form N-2 av forbindelse (I)) ble oppnådd.

P a t e n t k r a v

1. Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel (7)



(7);

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;

hvor

n er 0, 1 eller 2;

s er 0, 1, 2, 3 eller 4;

u og v er begge uavhengig av hverandre valgt blant 0, 1, 2 og 3;

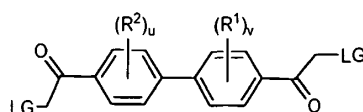
X er valgt blant O, S, S(O), SO₂, CH₂, CHR⁵ og C(R⁵)₂; forutsatt at når n er 0, er X valgt blant CH₂, CHR⁵ og C(R⁵)₂;

R¹ og R² er begge uavhengig av hverandre valgt blant alkoksy, alkyl og halogen;

og

når s er 2, 3 eller 4, er hver R⁵ på ringen uavhengig av de andre valgt blant alkoksy, alkyl og aryl, hvor alkyl eventuelt kan danne en kondensert 3-6-leddet ring med et nabokarbonatom, hvor den 3-6-leddede ringen eventuelt er substituert med én eller to alkylgrupper; forutsatt at de to heterosykliske ringene substituert på imidazolringene er identiske; hvor fremgangsmåten omfatter:

(a) å omsette en forbindelse som har formel (3)



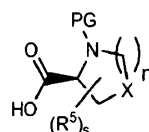
(3);

hvor

u, v, R¹ og R² er som beskrevet for formel (7); og

LG er en forlatende gruppe;

med en forbindelse som har formel (4)



(4);

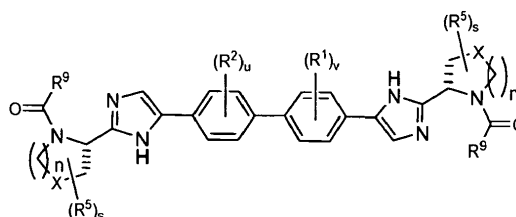
hvor PG er en nitrogenbeskyttende gruppe;

(b) å behandle produktet fra trinn (a) med et reagens valgt blant ammoniumacetat, ammoniumformiat, ammoniumsulfamat, ammoniumfosfat, ammoniumsitrat, ammoniumkarbamat og ammoniakk; og

(c) å behandle produktet fra trinn (b) med et avbeskyttende middel.

5

2. Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel (I)



(I),

hvor

10

n er 0, 1 eller 2;

s er 0, 1, 2, 3 eller 4;

u og v er begge uavhengig av hverandre valgt blant 0, 1, 2 og 3;

X er valgt blant O, S, S(O), SO₂, CH₂, CHR⁵ og C(R⁵)₂; forutsatt at når n er 0, er

X valgt blant CH₂, CHR⁵ og C(R⁵)₂;

15

R¹ og R² er begge uavhengig av hverandre valgt blant alkoksy, alkyl og halogen;

og

når s er 2, 3 eller 4, er hver R⁵ på ringen uavhengig av de andre valgt blant

alkoksy, alkyl og aryl, hvor alkyl eventuelt kan danne en kondensert 3-6-leddet ring med et nabokarbonatom, hvor den 3-6-leddede ringen eventuelt er substituert med én eller to

20

alkylgrupper; forutsatt at de to heterosykliske ringene substituert på imidazolringene er identiske; og

R⁹ er valgt blant alkoksy, alkoksyalkyl, alkoksylkarbonyl, alkoksylkarbonylalkyl,

alkyl, alkylkarbonylalkyl, aryl, arylalkenyl, arylalkoksy, arylalkyl, arylalkoxyalkyl, syklo-

alkyl, (sykloalkyl)alkenyl, (sykloalkyl)alkyl, sykloalkylalkoxyalkyl, halogenalkyl, hetero-

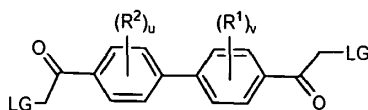
25

syklil, heterosyklilalkenyl, heterosyklilalkoksy, heterosyklilalkyl, heterosyklilalkoxy-

alkyl, hydroksyalkyl, -NR^cR^d, (NR^cR^d)alkenyl, (NR^cR^d)alkyl og (NR^cR^d)karbonyl; hvor

fremgangsmåten omfatter:

(a) å omsette en forbindelse som har formel (3)



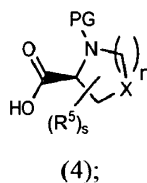
(3);

30

hvor

u, v, R¹ og R² er som beskrevet for formel (7); og

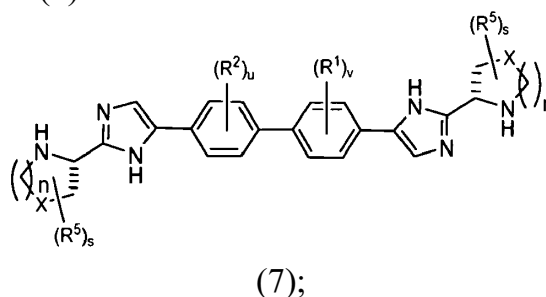
LG er en forlatende gruppe;
med en forbindelse som har formel (4)



5 hvor PG er en nitrogenbeskyttende gruppe;

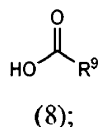
(b) å behandle produktet fra trinn (a) med et reagens valgt blant ammoniumacetat, ammoniumformiat, ammoniumsulfamat, ammoniumfosfat, ammoniumsitrat, ammoniumkarbamat og ammoniak; og

10 (c) å behandle produktet fra trinn (b) med et avbeskyttende middel for å oppnå en forbindelse som har formel (7)



og

15 (d) å behandle forbindelsen som har formel (7) med en forbindelse som har formel (8)



hvor R⁹ er som definert ovenfor.

20 3. Fremgangsmåte ifølge krav 1 eller 2, hvor
n 1;
s er 0;
u og v er begge 0; og
X er CH₂.

25

4. Fremgangsmåte ifølge krav 1 eller 2, hvor LG er et halogenid.

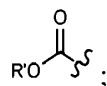
5. Fremgangsmåte ifølge krav 4, hvor halogenidet er et bromid.

30 6. Fremgangsmåte ifølge krav 1 eller 2, hvor trinn (a) utføres med en base.

7. Fremgangsmåte ifølge krav 6, hvor basen er diisopropyletylamin.
8. Fremgangsmåte ifølge krav 1 eller 2, hvor reagenset anvendt i trinn (b) er ammoniumacetat.

5

9. Fremgangsmåte ifølge krav 1 eller 2, hvor PG er representert med formelen:



hvor

10

S angir tilknytningspunktet til hovedmolekylgruppen; og
R' er valgt blant alkyl, aryl og arylalkyl.

10. Fremgangsmåte ifølge krav 9, hvor PG er tert.-butoksykarbonyl.

15

11. Fremgangsmåte ifølge krav 10, hvor det avbeskyttende midlet i trinn (c) er en syre.

12. Fremgangsmåte ifølge krav 11, hvor syren er saltsyre.