



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2231606 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 213/73 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2013.07.08
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2013.02.13
(86)	Europeisk søknadsnr	08859582.2
(86)	Europeisk innleveringsdag	2008.12.04
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2010.09.29
(30)	Prioritet	2007.12.07, US, 12181 P 2008.10.30, US, 109573 P
(84)	Utpekte stater Utpekte samarbeidende 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 AL BA RS
(73)	Innehaver	Vertex Pharmaceuticals Incorporated, 130 Waverly Street, Cambridge, MA 02139, USA
(72)	Oppfinner	SIESEL, David, 11145 Papoose Ct., San Diego CA 92127, USA
(74)	Fullmektig	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	Fremgangsmåter for fremstilling av sykloalkylkarboksiamidopyridinbenzosyrer
(56)	Anførte publikasjoner	US-A1- 2008 286 204 WO-A-2007/056341 YIN JINGJUN ET AL: "A general and efficient 2-amination of pyridines and quinolines" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 72, no. 12, June 2007 (2007-06), pages 4554-4557, XP002514944 ISSN: 0022-3263

FREMANGSMÅTER FOR FREMSTILLING AV SYKLOALKYLKARBOKSIAMIDOPYRIDINBENZOSYRER

5 OPPFINNELSENS TEKNISKE OMRÅDE

Den foreliggende oppfinnelsen vedrører fremgangsmåter for fremstilling av forbindelser som er nyttige for behandling av en CFTR-mediert sykdom slik som cystisk fibrose.

10

OPPFINNELSENS BAKGRUNN

15

CFTR er en cAMP/ATP-mediert anionekanal som er uttrykt i forskjellige celletyper, herunder absorptive og sekretoriske epitelceller, hvor den regulerer anionefluksen gjennom membranen, og aktiviteten til andre ionekanaler og proteiner. I epitelceller er normal CFTR-funksjon kritisk for opprettholdelse av elektrolyttransport gjennom hele kroppen, herunder åndedretts- og fordøyelsesvev. CFTR er sammensatt av ca. 1480 aminosyrer som koder for et protein bestående av en tandemgjentakelse av transmembrane domener, hvert inneholdende seks transmembrane spiraler og et nukleotidbindingsdomene. De to transmembrane domenene er bundet med et stort, polart, regulerende (R)-domene med multiple fosforyleringssteder som regulerer kanalaktivitet og cellulær trafikk.

25

30

Det genkodende CFTR er identifisert og sekvensert (se Gregory, R. J. et al. (1990) Nature 347:382-386; Rich, D. P. et al. (1990) Nature 347:358-362), (Riordan, J. R. et al. (1989) Science 245:1066-1073). En defekt i dette genet forårsaker mutasjoner i CFTR som resulterer i cystisk fibrose ("CF"), den mest vanlige fatale genetiske sykdommen hos mennesker. Cystisk fibrose rammer ca. ett av 2500 spedbarn i USA. Innenfor den generelle amerikanske populasjonen bærer opp til 10 millioner mennesker en enkelt kopi av det defekte genet uten tilsynelatende negative effekter. Til sammenligning lider personer med to kopier av det CF-assosierte genet av svekkende og fatale effekter av CF, herunder kronisk lungesykdom.

35

Hos pasienter med cystisk fibrose fører mutasjoner i CFTR endogent uttrykt i respiratoriske epitler til redusert apikal anioneutskillelse, hvilket forårsaker en ubalanse i ione- og fluidtransporten. Den resulterende reduksjonen i anionetransport bidrar til forbedret slimakkumulering i lungene og de ledsagende mikrobielle infeksjonene som til slutt forårsaker dødsfall hos CF-pasienter. I tillegg til respiratorisk sykdom lider CF-pasienter typisk av gastrointestinale problemer og pankreatisk insuffisiens som resulterer i døden hvis de forblir ubehandlet. I tillegg er flertallet av menn med cystisk fibrose infertile, og fertilitet er nedsatt blant kvinner med cystisk fibrose. I motsetning til de alvorlige effektene med to kopier av det CF-assosierte genet viser personer med en enkelt kopi av det CF-assosierte genet økt motstand mot kolera og dehydrering som skyldes diaré – hvilket kanskje forklarer CF-genets relativt høye frekvens i populasjonen.

Sekvensanalyse av CFTR-genet av CF-kromosomer har vist forskjellige sykdomsutløsende mutasjoner (Cutting, G. R. et al. (1990) Nature 346:366-369; Dean, M. et al. (1990) Cell 61:863-870; og Kerem, B-S. et al. (1989) Science 245:1073-1080; Kerem, B-S et al. (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:8447-8451). Foreløpig er det identifisert > 1000 sykdomsutløsende mutasjoner i CF-genet (<http://www.genet.sickkids.pa.ca/cftr/>). Den mest prevalente mutasjonen er en delesjon av fenylalanin ved posisjon 508 i CFTR-aminosyresekvensen og kalles ofte $\Delta F508$ -CFTR. Denne mutasjonen skjer i ca. 70 % av tilfellene av cystisk fibrose og er assosiert med en alvorlig sykdom.

Delesjonen av rest 508 i $\Delta F508$ -CFTR forhindrer det nascerende proteinet i å folde på riktig måte. Dette resulterer i mutantproteinets manglende evne til å forlate ER, og trafikk til plasmamembranen. Det er følgelig langt færre antall kanaler til stede i membranen enn observert i celler som uttrykker villtype-CFTR. I tillegg til svekket transport resulterer mutasjonen i defekt kanalgating. Det reduserte antallet kanaler i membranen og den defekte gatingen fører i fellesskap til redusert anionetransport gjennom epitlene, hvilket fører til defekt ione- og fluidtransport. (Quinton, P. M. (1990), FASEB J. 4: 2709-2727). Studier har imidlertid vist at de reduserte antallene $\Delta F508$ -CFTR i membranen er funksjonelle, skjønt mindre enn villtype-CFTR. (Dalemans et al. (1991), Nature Lond. 354: 526-528; Denning et al., ovenfor; Pasyk and Foskett (1995), J. Cell. Biochem. 270: 12347-50). I tillegg til $\Delta F508$ -CFTR kan andre sykdomsutløsende

mutasjoner i CFTR som resulterer i defekt trafikk, syntese og/eller kanal gating, opp- eller nedreguleres for å endre anioneutskillelsen og modifisere sykdommens progresjon og/eller alvorlighetsgrad.

5 [008] Selv om CFTR transporterer forskjellige molekyler i tillegg til anioner, er det klart at denne rollen (transporten av anioner) representerer ett element i en viktig mekanisme for transport av ioner og vann gjennom epitelet. De andre elementene inkluderer epiteliets Na^+ -kanal, ENaC, $\text{Na}^+/\text{2Cl}^-/\text{K}^+$ -ko-transportør, Na^+/K^+ -ATPase-pumpe og basolateralmembranens K^+ -kanaler, som er ansvarlige
10 for opptaket av klorid inn i cellen.

Disse elementene virker sammen for å oppnå retningsavhengig transport gjennom epitelet via sin selektive ekspresjon og lokalisering i cellen. Kloridabsorpsjon skjer ved samordnet aktivitet av ENaC og CFTR til stede på den
15 apikale membranen og Na^+/K^+ -ATPase-pumpen og Cl^- -kanalene uttrykt på cellens basolaterale overflate. Sekundær aktiv transport av klorid fra den lumenale siden fører til akkumulering av intracellulært klorid, som deretter passivt kan forlate cellen via Cl^- -kanaler, hvilket resulterer i en vektoriell transport. Arrangementet av $\text{Na}^+/\text{2Cl}^-/\text{K}^+$ -kotransportør, Na^+/K^+ -ATPase-pumpe og basolateralmembranens
20 K^+ -kanaler på den basolaterale overflaten og CFTR på den lumenale siden samordner utskillelsen av klorid via CFTR på den lumenale siden. Siden vann sannsynligvis aldri aktivt transporteres selv, avhenger dets strømming gjennom epitlene av små transepiteliale osmotiske gradienter generert ved bulkstrømmingen av natrium og klorid.

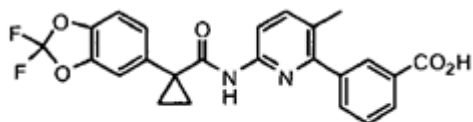
25 Som drøftet ovenfor antas det at delesjon av rest 508 i ΔF508 -CFTR forhindrer det nascerende proteinet i å folde på riktig måte, hvilket resulterer i dette mutantproteinets manglende evne til å forlate ER, og trafikk til plasmamembranen. Utilstrekkelige mengder av det modne proteinet er følgelig
30 til stede på plasmamembranen, og kloridtransporten innenfor epitelvevene er vesentlig redusert. Dette cellulære fenomenet med defekt ER-prosessering av ABC-transportører ved hjelp av ER-mekanismen har faktisk vært påvist å være det underliggende grunnlaget ikke bare for CF-sykdom, men for et bredt spekter av andre isolerte og arvede sykdommer. De to måtene ER-mekanismen kan
35 svikte på, er enten ved tap av binding til ER-eksport av proteinene, hvilket fører til nedbryting, eller ved ER-akkumulering av disse defekte/misfoldede proteinene [Aridor M, et al., Nature Med., 5(7), s. 745–751 (1999); Shastri, B.S., et al.,

Neurochem. International, 43, s. 1–7 (2003); Rutishauser, J., et al., Swiss Med Wkly, 132, s. 211–222 (2002); Morello, JP et al., TIPS, 21, s. 466–469 (2000); Bross P., et al., Human Mut., 14, s. 186–198 (1999)].

3-(6-(1-(2,2-difluorbenzo[d][1,3]dioksol-5-yl)syklopropankarboksamido)-3-metylpyridin-2-yl)benzoesyre i saltform er beskrevet i PCT-publikasjon WO 2007056341 (publikasjonen er inkorporert heri i sin helhet ved henvisning) som modulator av CFTR-aktivitet og er således nyttig for behandling av CFTR-medierte sykdommer slik som cystisk fibrose. Det er imidlertid fremdeles et behov for økonomiske prosesser for fremstilling av sykloalkylkarboksamidopyridinbenzoesyrene beskrevet heri.

KORT BESKRIVELSE AV OPPFINNELSEN

Som beskrevet heri tilveiebringer den foreliggende oppfinnelsen fremgangsmåter for fremstilling av CFTR-korrektorer som er nyttige for behandling av cystisk fibrose. Slike forbindelser inkluderer 3-(6-(1-(2,2-difluorbenzo[d][1,3]dioksol-5-yl)syklopropankarboksamido)-3-metylpyridin-2-yl)benzoesyre (i det følgende "forbindelse 1") hvilken har strukturen nedenfor:



Forbindelse 1

Forbindelse 1 og farmasøytisk akseptable sammensetninger derav er nyttige for behandling av eller reduksjon av alvorlighetsgraden av forskjellige CFTR-medierte sykdommer. Forbindelse I er en i hovedsak krystallinsk og saltfri form kalt form 1 som beskrevet og karakterisert heri.

KORT BESKRIVELSE AV TEGNINGENE

Figur 1 er et røntgendiffraksjonsmønster beregnet fra en enkelt krystallstruktur av forbindelse 1 i form I.

Figur 2 er et virkelig røntgenpulverdiffraksjonsmønster av forbindelse 1 i form I.

5 **Figur 3** er et overlegg av et røntgendiffraksjonsmønster beregnet fra et enkelt krystall av forbindelse 1 i form I og et virkelig røntgenpulverdiffraksjonsmønster av forbindelse 1 i form I.

Figur 4 er en differensialskanningskalorimetrisk sporing (DSC-sporing) av forbindelse 1 i form I.

10 **Figur 5** er et konformasjonalt bilde av forbindelse 1 i form I basert på enkeltkrystallrøntgenanalyse.

15 **Figur 6** er et konformasjonalt bilde av forbindelse 1 i form I basert på enkeltkrystallrøntgenanalyse som en dimer dannet gjennom karboksylsyregruppene.

Figur 7 er et konformasjonalt bilde av forbindelse 1 i form I basert på enkeltkrystallrøntgenanalyse som viser at molekylene er stablet på hverandre.

20 **Figur 8** er et konformasjonalt bilde av forbindelse 1 i form I basert på enkeltkrystallrøntgenanalyse som viser en annen gjengivelse (ned a).

25 **Figur 9** er en ^1H NMR-analyse av forbindelse 1 i form I i en 50 mg/ml, 0,5 metylcellulose-polysorbat 80-suspensjon ved T(0).

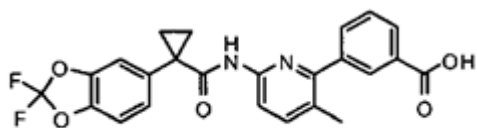
Figur 10 er en ^1H NMR-analyse av forbindelse 1 i form I i en 50 mg/ml, 0,5 metylcellulose-polysorbat 80-suspensjon oppbevart ved romtemperatur i 24 timer.

30 **Figur 11** er en ^1H NMR-analyse av forbindelse 1 · HCl-standard.

DETALJERT BESKRIVELSE AV OPPFINNELSEN

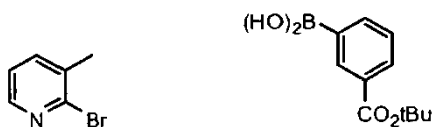
35 Den foreliggende oppfinnelsen vedrører en fremgangsmåte for fremstilling av forbindelse 1:

6

**Forbindelse 1**

omfattende trinnene med:

i) tilveiebringelse av 2-brom-3-metylpyridin (forbindelse 2) og 3-(t-butoksykarbonyl)fenylborsyre (forbindelse 3),

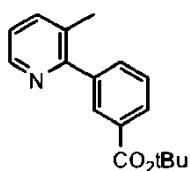


5

2

3 ;

ii) kryssbinding av forbindelse 2 og forbindelse 3 i en bifasisk blanding omfattende vann, et organisk løsemiddel, en base og en overgangsmetallkatalysator for å fremstille forbindelse 4,

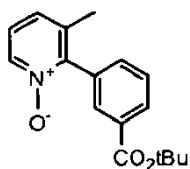


4

;

10

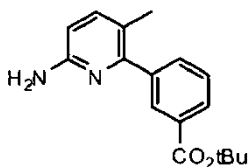
iii) oksidering av forbindelse 4 for å fremstille forbindelse 5,



5

;

iv) tilsetning av en amingruppe til posisjon 6 i pyridylenheten for å fremstille forbindelse 6,

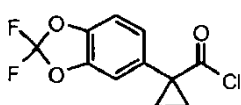


6

;

15

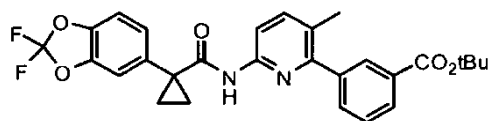
v) omsetning av forbindelse 6 med forbindelse 7,



7

7

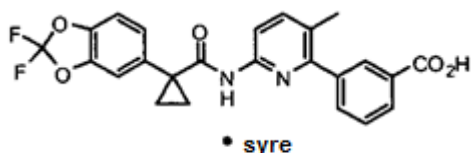
i et organisk løsemiddel i nærværet av en base for å fremstille forbindelse 8,



8

;

vi) av-esterifisering av forbindelse 8 i en bifasisk blanding omfattende vann, et organisk løsemiddel og en syre for å fremstille forbindelse 9,



9

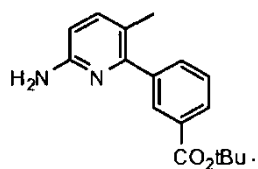
;

vii) slemming eller oppløsning av forbindelse 9 i et egnet løsemiddel i en effektiv tidsperiode for å fremstille forbindelse 1, som er en fri form av forbindelse 9 og betegnes noen ganger som form I som karakterisert heri.

10

I andre utførelsesformer omfatter fremgangsmåten for fremstilling av forbindelse 1 trinnet med:

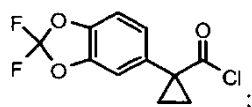
i) omsetning av forbindelse 6,



6

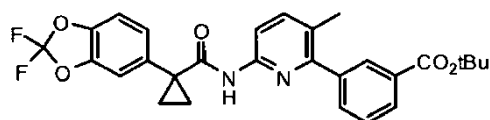
15

med forbindelse 7,



7,

i et organisk løsemiddel i nærværet av en base for å fremstille forbindelse 8,

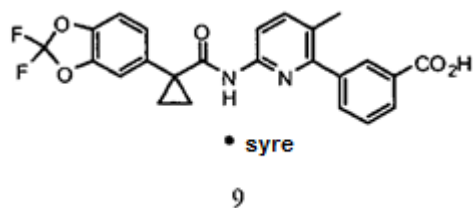


8

;

8

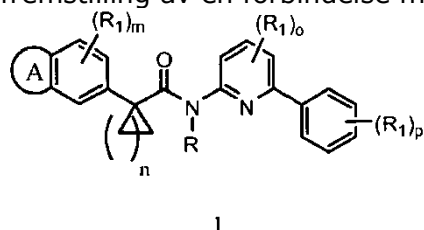
ii) av-esterifisering av forbindelse 8 i en bifasisk blanding omfattende vann, et organisk løsemiddel og en syre for å fremstille forbindelse 9,



5

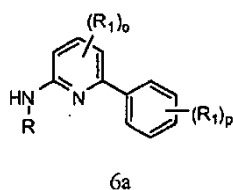
iii) slemming eller oppløsning av forbindelse 9 i et egnet løsemiddel i en effektiv tidsperiode for å fremstille forbindelse 1.

Den foreliggende oppfinnelsen tilveiebringer også en fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel 1:



omfattende trinnet med:

ia) omsetning av en forbindelse med formel 6a:



15

hvor

R er H, C₁₋₆ alifatisk, aryl, aralkyl, heteroaryl, sykloalkyl eller heterosykloalkyl;

R₁ er uavhengig valgt fra -R^j; -OR^j, -N(R^j)₂, -NO₂, halogen, -CN, -C₁₋₄haloalkyl, -C₁₋₄haloalkoksy, -C(O)N(R^j)₂, -NR^jC(O)R^j, -SOR^j, -SO₂R^j, -SO₂N(R^j)₂, -NR^jSO₂R^j, -COR^j, -CO₂R^j, -NR^jSO₂N(R^j)₂, -COCOR^j;

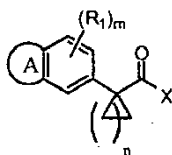
20

R^j er hydrogen eller C₁₋₆-alifatisk;

o er et heltall fra 0 til og med 3; og

p er et heltall fra 0 til og med 5;

med en forbindelse med formel 7a:



7a

hvor

A er en fusjonert heterosykloalkylring;

5 R_1 er uavhengig valgt fra $-R^j$, $-OR^j$, $-N(R^j)_2$, $-NO_2$, halogen, $-CN$, $-C_{1-4}$ haloalkyl, $-C_{1-4}$ haloalkoksy, $-C(O)N(R^j)_2$, $-NR^jC(O)R^j$, $-SOR^j$, $-SO_2R^j$, $-SO_2N(R^j)_2$, $-NR^jSO_2R^j$, $-COR^j$, $-CO_2R^j$, $-NR^jSO_2N(R^j)_2$, $-COCOR^j$;

R^j er hydrogen eller C_{1-6} -alifatisk;

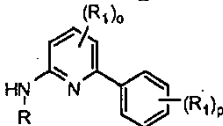
m er et heltall fra 0 til og med 3;

n er et heltall fra 1 til og med 4; og

10 X er et halo eller OH;

i et organisk løsemiddel i nærværet av en base.

Fremstillingen av en forbindelse med formel 6a:



6a

15

hvor

R er H, C_{1-6} alifatisk, aryl, aralkyl, heteroaryl, sykloalkyl eller heterosykloalkyl;

20 R_1 er uavhengig valgt fra $-R^j$, $-OR^j$, $-N(R^j)_2$, NO_2 , halogen, $-CN$, $-C_{1-4}$ haloalkyl, $-C_{1-4}$ haloalkoksy, $-C(O)N(R^j)_2$, $-NR^jC(O)R^j$, $-SOR^j$, $-SO_2R^j$, $-SO_2N(R^j)_2$, $-NR^jSO_2R^j$, $-COR^j$, $-CO_2R^j$, $-NR^jSO_2N(R^j)_2$, $-COCOR^j$;

R^j er hydrogen eller C_{1-6} -alifatisk;

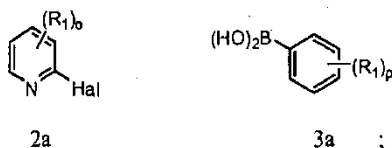
o er et heltall fra 0 til og med 3; og

p er et heltall fra 0 til og med 5;

omfattende trinnene med:

25 ib) tilveiebringelse av forbindelse 2a og forbindelse 3 a,

10



hvor

5 R_1 er uavhengig valgt fra $-R^j$, $-OR^j$, $-N(R^j)_2$, $-NO_2$, halogen, $-CN$, $-C_{1-4}$ haloalkyl, $-C_{1-4}$ haloalkoksy, $-C(O)N(R^j)_2$, $-NR^jC(O)R^j$, $-SOR^j$, $-SO_2R^j$, $-SO_2N(R^j)_2$, $-NR^jSO_2R^j$, $-COR^j$, $-CO_2R^j$, $-NR^jSO_2N(R^j)_2$, $-COCOR^j$;

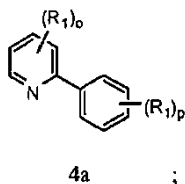
R^j er hydrogen eller C_{1-6} -alifatisk;

o er et heltall fra 0 til og med 4; og

p er et heltall fra 0 til og med 5;

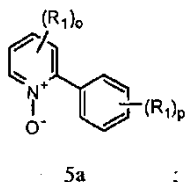
10 iib) kryssbinding av forbindelse 2a og forbindelse 3a i en bifasisk blanding omfattende

vann, et organisk løsemiddel, en base og en overgangsmetallkatalysator for å fremstille forbindelse 4a,



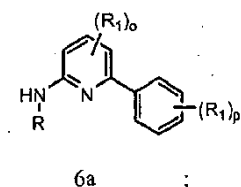
hvor R_1 , o og p er som definert for forbindelsene 2a og 3a over;

15 iiib) oksidering av forbindelse 4a for å fremstille forbindelse 5a,



hvor R_1 , o og p er som definert for forbindelsene 2a og 3a over;

ivb) tilsetning av en amingruppe til posisjon 6 i pyridylenheten for å fremstille forbindelse 6a,



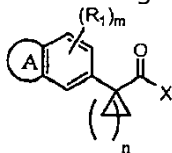
20

hvor

R er H, C_{1-6} alifatisk, aryl, aralkyl, heteroaryl, sykloalkyl eller heterosykloalkyl; og

R_1 , o og p er definert for forbindelsene 2a og 3a over.

5 Fremstillingen av en forbindelse med formel 7a:



hvor

A er en fusjonert heterosykloalkylring;

10 R_1 er uavhengig valgt fra $-R^j$, $-OR^j$, $-N(R^j)_2$, $-NO_2$, halogen, $-CN$, $-C_{1-4}$ haloalkyl, $-C_{1-4}$ haloalkoksy, $-C(O)N(R^j)_2$, $-NR^jC(O)R^j$, $-SOR^j$, $-SO_2R^j$, $-SO_2N(R^j)_2$, $-NR^jSO_2R^j$, $-COR^j$, $-CO_2R^j$, $-NR^jSO_2N(R^j)_2$, $-COCOR^j$;

R^j er hydrogen eller C_{1-6} -alifatisk;

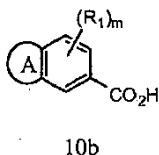
m er et heltall fra 0 til og med 3;

n er et heltall fra 1 til og med 4; og

15 X er et halid eller OH;

omfattende trinnene med

ib) redusering av forbindelse 10b:



hvor

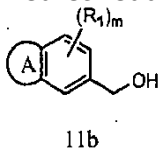
20 A er en fusjonert sykloalkyl-, heterosykloalkyl-, aryl- eller heteroarylring;

R_1 er uavhengig valgt fra $-R^j$, $-OR^j$, $-N(R^j)_2$, $-NO_2$, halogen, $-CN$, $-C_{1-4}$ haloalkyl, $-C_{1-4}$ haloalkoksy, $-C(O)N(R^j)_2$, $-NR^jC(O)R^j$, $-SOR^j$, $-SO_2R^j$, $-SO_2N(R^j)_2$, $-NR^jSO_2R^j$, $-COR^j$, $-CO_2R^j$, $-NR^jSO_2N(R^j)_2$, $-COCOR^j$;

R^j er hydrogen eller C_{1-6} -alifatisk; og

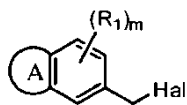
25 m er et heltall fra 0 til og med 3,

med et reduksjonsmiddel for å fremstille forbindelse 11b:



hvor ring A, R_1 og m er som definert i forbindelse 10b over;

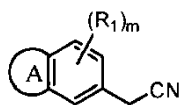
ii) omsetning av forbindelse 11b med et halogeneringsmiddel for å fremstille forbindelse 12b:



12b

5 hvor ring A, R_1 og m er som definert i forbindelse 10b over og Hal er et halid;

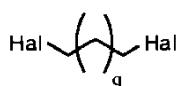
iii) omsetning av forbindelse 12b med et cyanid for å fremstille forbindelse 13b:



13b

hvor ring A, R_1 , og m er som definert i forbindelse 10b over;

10 iv) omsetning av forbindelse 13b med en forbindelse med formel 13bb i nærværet av en base:

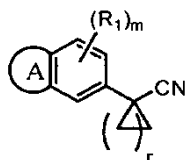


13bb

hvor

Hal er et halid; og

q er et heltall fra 0 til og med 3; for å fremstille en forbindelse med formel 14b:



14b

15

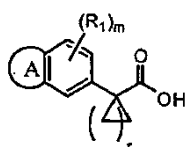
hvor

r er et heltall fra 1 til og med 4; og

ring A, R_1 og m er som definert i forbindelse 10b over;

20 vb) omsetning av forbindelse 14b i rekkefølge med en hydroksidbase og syre for å danne forbindelse 15b, som er forbindelse 7a når $X = OH$:

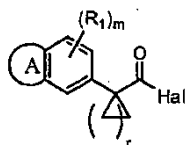
13



15b

hvor r , ring A, R_1 og m er som definert i forbindelse 14b over; og

vib) omsetning av forbindelse 15b med et halogeneringsmiddel for å danne forbindelse 16b, som er forbindelse 7a når $X = \text{halid}$:



16b

5

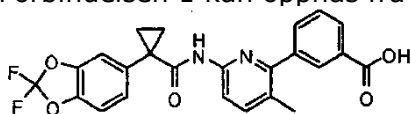
hvor

Hal er halid; og

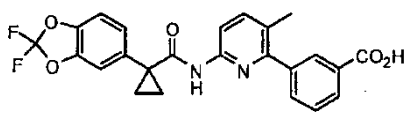
r , ring A, R_1 og m er som definert i forbindelse 14b over.

10

Forbindelsen 1 kan oppnås fra forbindelse 9 under:



1



•HCl

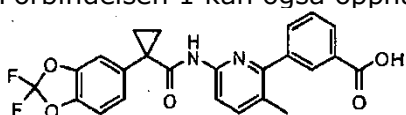
9

;

15

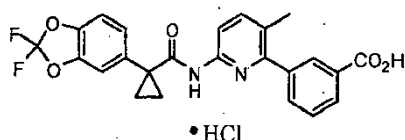
nevnte fremgangsmåte omfattende trinnet med slemming av forbindelse 9 i et egnet løsemiddel og omrøring i en effektiv tidsperiode for å fremstille forbindelse 1.

Forbindelsen 1 kan også oppnås fra forbindelse 9 under:



1

20



9

nevnte fremgangsmåte omfattende trinnene med slemming av forbindelse 9, tilsetning av vandig NaOH og iverksettelse av rekrystallisering for å fremstille forbindelse 1.

5

Definisjoner

Som anvendt heri skal følgende definisjoner gjelde, med mindre noe annet er angitt.

10

Betegnelsen "CFTR" betyr som anvendt heri "cystic fibrosis transmembran conductance regulator" eller en mutasjon derav i stand til å vise regulatoraktivitet, herunder blant annet $\Delta F508$ CFTR og G551D CFTR (se for eksempel <http://www.genet.sickkids.på.ca/cftr/>, for CFTR-mutasjoner).

15

Som anvendt heri betyr "krystallinsk" forbindelser eller sammensetninger hvor de strukturelle enhetene er ordnet i faste geometriske mønstre eller gitte, slik at krystallinske faststoffer har streng langdistanseorden. De strukturelle enhetene som utgjør krystallstrukturen, kan være atomer, molekyler eller ioner. Krystallinske faststoffer viser definte smeltepunkter.

20

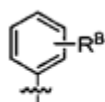
Som anerkjent i teknikken representerer bidentatliganden (dppf) som i Pd(dppf)Cl_2 står for difenylfosfinoferrocen og som formelen $\text{Ph}_2\text{PC}_5\text{H}_4\text{FeC}_5\text{H}_4\text{PPh}_2$.

25

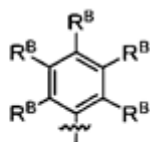
Betegnelsen "modulerende" betyr som anvendt heri økende eller synkende, f.eks. aktivitet, med en målbar mengde.

30

Som beskrevet heri representerer en binding trukket fra en substituent til senter av én ring innenfor et system med multiple ringer (som vist nedenfor) substitusjon av substituenten ved en hvilken som helst substituerbar posisjon i en hvilken som helst av ringene innenfor systemet med multiple ringer. Figur a representerer for eksempel mulig substitusjon i en hvilken som helst av posisjonene vist på figur b.



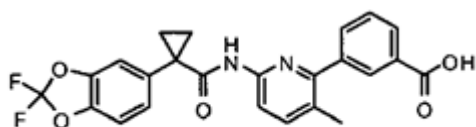
Figur a



Figur b

Med mindre annet er angitt, er strukturer angitt heri også ment å inkludere alle isomere (f.eks. enantiomere, diastereomere og geometriske (eller konformasjonale)) former av strukturen, f.eks. R- og S-konfigurasjonene for hvert asymmetrisk senter, (Z) og (E) dobbeltbindingsisomerer og (Z) og (E) konformasjonale isomerer. Enkle stereokjemiske isomerer og enantiomere, diastereomere og geometriske (eller konformasjonelle) blandinger av de foreliggende forbindelsene er derfor innenfor oppfinnelsens omfang. Med mindre annet er angitt, er alle tautomere former av forbindelsene ifølge oppfinnelsen innenfor oppfinnelsens omfang. Med mindre annet er angitt, er strukturer angitt heri i tillegg også ment å inkludere forbindelser som er forskjellige bare under nærvær av én eller flere isotopisk anrikede atomer. Forbindelser med de foreliggende strukturene, unntatt for utbytting av hydrogen med deuterium eller tritium, eller utbytting av et karbon med et ^{13}C - eller ^{14}C -anrikt karbon, er innenfor denne oppfinnelsens omfang. Slike forbindelser er nyttige for eksempel som analytiske hjelpemidler, prober i biologiske assayer eller CFTR-korrektorer med forbedret terapeutisk profil.

I én utførelsesform tilveiebringer den foreliggende oppfinnelsen en fremgangsmåte for fremstilling av forbindelse 1:

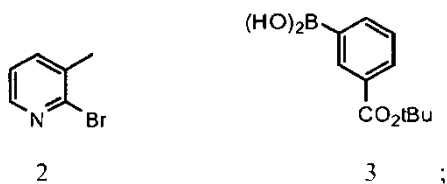


Forbindelse 1

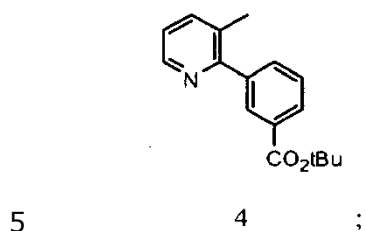
I noen utførelsesformer omfatter fremgangsmåten for fremstilling av forbindelse 1 trinnene med:

i) tilveiebringelse av 2-brom-3-metylpyridin (forbindelse 2) og 3-(*t*-butoksykarbonyl)fenylborsyre (forbindelse 3),

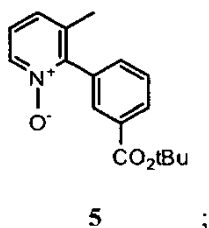
16



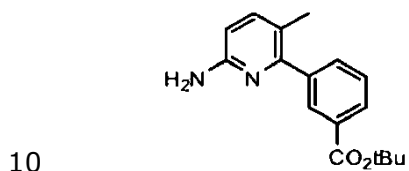
ii) kryssbinding av forbindelse 2 og forbindelse 3 i en bifasisk blanding omfattende vann, et første organisk løsemiddel, en første base og en overgangsmetallkatalysator for å fremstille forbindelse 4,



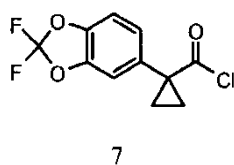
iii) oksidering av forbindelse 4 for å fremstille forbindelse 5,



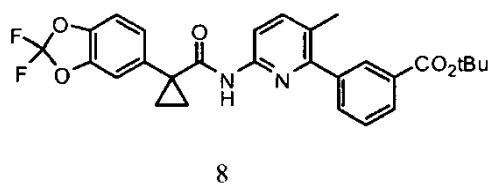
iv) tilsetning av en amingruppe til posisjon 6 i pyridylenheten for å fremstille forbindelse 6,



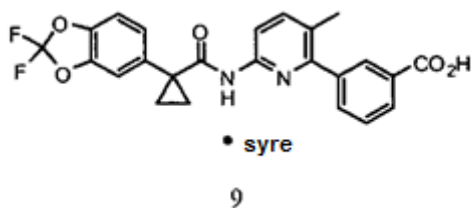
v) omsetning av forbindelse 6 med forbindelse 7,



15 i et andre organisk løsemiddel i nærværet av en andre base for å fremstille forbindelse 8,



vi) av-esterifisering av forbindelse 8 i en bifasisk blanding omfattende vann, et tredje organisk løsemiddel og en første syre for å fremstille forbindelse 9,



vii) slemming eller oppløsning av forbindelse 9 i et egnet løsemiddel i en effektiv tidsperiode for å fremstille forbindelse 1.

I noen utførelsesformer er det første organiske løsemiddelet et aprotisk løsemiddel.

I noen utførelsesformer er det første organiske løsemiddelet valgt fra 1,2-dimetoksyetan, dioksan, acetonitril, toluen, benzen, xylener, metyl-t-butyleter, metyletylketon, metylisobutylketon, aceton, *N,N*-dimetylformamid, *N,N*-dimetylacetamid, *N*-metylpyrrolidinon eller dimetylsulfoksid.

I noen utførelsesformer er det første organiske løsemiddelet valgt fra acetonitril, toluen, benzen eller xylener. I noen utførelsesformer er det første organiske løsemiddelet toluen.

I andre utførelsesformer er det første organiske løsemiddelet et protisk løsemiddel. I noen utførelsesformer er det første organiske løsemiddelet valgt fra metanol, etanol eller isopropanol.

I noen utførelsesformer er den første basen en uorganisk base.

I noen utførelsesformer er den første basen valgt fra kaliumkarbonat, cesiumkarbonat, kaliumfosfat, natriumkarbonat, natriumfosfat, natriumhydroksid, kaliumhydroksid eller litiumhydroksid.

I noen andre utførelsesformer er den første basen valgt fra kaliumkarbonat, cesiumkarbonat eller kaliumfosfat. I ennå andre utførelsesformer er den første basen valgt fra kaliumkarbonat.

I noen utførelsesformer er overgangsmetallkatalysatoren en palladiumbasert katalysator.

5 I noen utførelsesformer er den palladiumbaserte katalysatoren valgt fra palladium(II)acetat, Pd(dppf)Cl_2 , tetrakis(trifenylfosfin)palladium(0) eller tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0). I ennå andre utførelsesformer er den palladiumbaserte katalysatoren Pd(dppf)Cl_2 .

10 I noen utførelsesformer utføres kryssbindingsomsetningen ved mellom ca. 60 °C og ca. 100 °C.

15 I andre utførelsesformer utføres kryssbindingsomsetningen ved mellom ca. 70 °C og ca. 90 °C. I ennå andre utførelsesformer utføres kryssbindingsomsetningen ved ca. 80 °C.

I noen utførelsesformer utføres oksidasjonsomsetningen ved anvendelse av et peroksid.

20 I noen utførelsesformer utføres oksidasjonsomsetningen ved anvendelse av et peroksid valgt fra urea-hydrogenperoksid, pereddiksyre, metyletyl ketonperoksid, natriumperoksid, hydrogenperoksid, kaliumperoksid, litiumperoksid, bariumperoksid, kalsiumperoksid, strontiumperoksid, magnesiumperoksid, sinkperoksid, kadmiumperoksid eller kvikksølvperoksid. I noen utførelsesformer utføres oksideringsomsetningen ved anvendelse av pereddiksyre.

25

I noen utførelsesformer utføres oksidasjonsomsetningen i nærværet av et anhydrid.

30 I noen utførelsesformer utføres oksidasjonsomsetningen i nærværet av et anhydrid valgt fra eddiksyreanhydrid, ftalsyreanhydrid eller maleinsyreanhydrid. I noen utførelsesformer utføres oksidasjonsomsetningen i nærværet av ftalsyreanhydrid.

35 I noen utførelsesformer utføres oksideringsomsetningen ved mellom ca. 25 °C og ca. 65 °C.

I noen utførelsesformer utføres oksideringsomsetningen ved mellom ca. 35 °C og ca. 55 °C. I ennå andre utførelsesformer utføres oksideringsomsetningen ved ca. 45 °C.

5 I noen utførelsesformer utføres amineringsomsetningen i nærværet av en sulfonylforbindelse.

10 I noen utførelsesformer utføres amineringsomsetningen i nærværet av en sulfonylforbindelse valgt fra *p*-toluensulfonylchlorid, metansulfonanhydrid, metansulfonylchlorid eller *p*-toluensulfonanhydrid. I noen utførelsesformer utføres amineringsomsetningen i nærværet av metansulfonanhydrid.

15 I noen utførelsesformer utføres amineringsomsetningen ved omgivelsestemperatur.

I noen utførelsesformer er amineringsreagensen anvendt i amineringsomsetningen et alkoholamin.

20 I noen utførelsesformer er amineringsreagensen anvendt i amineringsomsetningen et alkoholamin valgt fra metanolamin, etanolamin, propanolamin, butanolamin, pentanolamin eller heksanolamin. I noen utførelsesformer er amineringsreagensen anvendt i amineringsomsetningen etanolamin.

25 I noen utførelsesformer er det andre organiske løsemiddelet et aprotisk løsemiddel.

30 I noen utførelsesformer er det andre organiske løsemiddelet et aprotisk løsemiddel valgt fra 1,2-dimetoksyetan, dioksan, acetonitril, toluen, benzen, xylener, metyl-*t*-butyleter, metyletylketon, metylisobutylketon, aceton, *N,N*-dimetylformamid, *N,N*-dimetylacetamid, *N*-metylpyrrolidinon eller dimetylsulfoksid. I noen utførelsesformer er det andre organiske løsemiddelet toluen.

35 I noen utførelsesformer er den andre basen en organisk base.

I noen utførelsesformer er den andre basen en organisk base valgt fra trietylamin, trimetylamin, metylamin, dietylamin, tripropylamin, etylmetylamin, dietylmetylamin eller pyridin. I noen utførelsesformer er den andre basen trietylamin.

5

I noen utførelsesformer utføres omsetningen mellom forbindelse 6 og forbindelse 7 i nærværet av et katalytisk amin. I noen utførelsesformer utføres omsetningen mellom forbindelse 6 og forbindelse 7 i nærværet av en katalytisk mengde dimetylaminopyridin.

10

I noen utførelsesformer er det tredje organiske løsemiddelet et aprotisk løsemiddel.

15

I noen utførelsesformer er det tredje organiske løsemiddelet et aprotisk løsemiddel valgt fra 1,2-dimetoksyetan, dioksan, acetonitril, toluen, benzen, xylener, metyl-*t*-butyleter, metylenklorid, kloroform, metyletylketon, metylisobutylketon, aceton, *N,N*-dimetylacetamid, *N,N*-dimetylacetamid, *N*-metylpyrrolidinon eller dimetylsulfoksid. I noen utførelsesformer er det tredje organiske løsemiddelet acetonitril.

20

I noen utførelsesformer er den første syren en uorganisk syre.

25

I noen utførelsesformer er den første syren en uorganisk syre valgt fra salt-, svovel-, salpeter-, fosfor- eller borsyre. I noen utførelsesformer er den første syren saltsyre.

30

I noen utførelsesformer utføres av-esterifiseringsomsetningen ved mellom ca. 20 °C og ca. 60 °C.

I andre utførelsesformer utføres av-esterifiseringsomsetningen ved mellom ca. 30 °C og ca. 50 °C. I ytterligere andre utførelsesformer utføres av-esterifiseringsomsetningen ved ca. 40 °C.

35

I noen utførelsesformer er det passende løsemiddelet valgt fra vann eller en blanding av alkohol og vann. I noen utførelsesformer er det passende løsemiddelet valgt fra vann eller en ca. 50 % blanding av metanol og vann. I andre utførelsesformer er de passende løsemidlene vann.

I noen utførelsesformer er det effektive tidsrommet på mellom ca. 2 og ca. 24 timer.

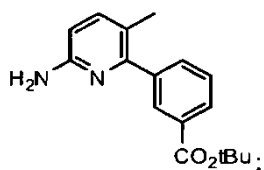
5 I noen utførelsesformer er det effektive tidsrommet på mellom ca. 2 og ca. 18 timer. I andre utførelsesformer er det effektive tidsrommet på mellom ca. 2 og ca. 12 timer. I ytterligere andre utførelsesformer er det effektive tidsrommet på mellom ca. 2 og ca. 6 timer.

10 I andre utførelsesformer omfatter fremgangsmåten ytterligere trinnet med filtrering av slurryen av forbindelse 1 eller konsentrasjon av løsningen av forbindelse 1 for å iverksette rekrystallisering og filtrere den rekrystallserte forbindelsen 1.

15 I andre utførelsesformer renses forbindelse 1 ytterligere ved rekrystallisering fra et organisk løsemiddel. Eksempler på organiske løsemidler inkluderer, men er ikke begrenset til toluen, kumen, anisol, 1-butanol, isopropylacetat, butylacetat, isobutylacetat, metyl-t-butyleter, metylisobutylketon eller 1-propanol/vann (i ulike blandingsforhold). For eksempel løses forbindelse 1 i én utførelsesform i 1-butanol ved ca. 75 °C inntil den er fullstendig løst. Avkjøling av løsningen til ca. 20 10 °C i en hastighet på ca. 0,2 °C/min gir krystaller av forbindelse 1 som kan isoleres ved filtrering.

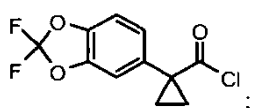
25 I andre utførelsesformer omfatter fremgangsmåten for fremstilling av forbindelse 1 trinnet med:

i) omsetning av forbindelse 6,



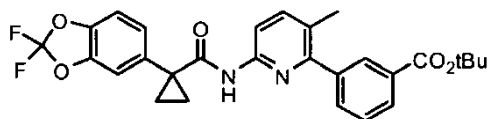
6

med forbindelse 7,



7,

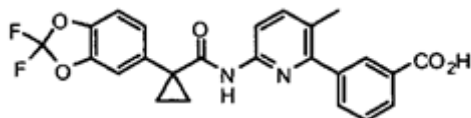
i et andre organisk løsemiddel i nærværet av en andre base for å fremstille forbindelse 8,



8

;

ii) av-esterifisering av forbindelse 8 i en bifasisk blanding omfattende vann, et tredje organisk løsemiddel og en første syre for å fremstille forbindelse 9,



• syre

9

;

iii) slemming eller oppløsning av forbindelse 9 i et egnet løsemiddel i en effektiv tidsperiode for å fremstille forbindelse 1.

10

I noen utførelsesformer er det andre organiske løsemiddelet et aprotisk løsemiddel.

15

I noen utførelsesformer er det andre organiske løsemiddelet et aprotisk løsemiddel valgt fra 1,2-dimetoksyetan, dioksan, acetonitril, toluen, benzen, xylener, metyl-*t*-butyleter, metyletylketon, metylisobutylketon, acetone, *N,N*-dimetylformamid, *N,N*-dimetylacetamid, *N*-metylpyrrolidinon eller dimetylsulfoksid. I noen utførelsesformer er det andre organiske løsemiddelet toluen.

20

I noen utførelsesformer er den andre basen en organisk base.

25

I noen utførelsesformer er den andre basen en organisk base valgt fra trietylamin, trimetylamin, metylamin, dietylamin, tripropylamin, etylmetylamin, dietylmetylamin eller pyridin. I noen utførelsesformer er den andre basen trietylamin.

30

I noen utførelsesformer utføres omsetningen mellom forbindelse 6 og forbindelse 7 i nærværet av et katalytisk amin. I noen utførelsesformer utføres omsetningen i nærværet av en katalytisk mengde dimetylaminopyridin.

I noen utførelsesformer er det tredje organiske løsemiddelet et aprotisk løsemiddel.

- 5 I noen utførelsesformer er det tredje organiske løsemiddelet et aprotisk løsemiddel valgt fra 1,2-dimetoksyetan, dioksan, acetonitril, toluen, benzen, xylener, metyl-*t*-butyleter, metylenklorid, kloroform, metyletylketon, metylisobutylketon, aceton, *N,N*-dimetylacetamid, *N,N*-dimetylacetamid, *N*-metylpyrrolidinon eller dimetylsulfoksid. I noen utførelsesformer er det tredje
- 10 organiske løsemiddelet acetonitril.

I noen utførelsesformer er den første syren en uorganisk syre.

- 15 I noen utførelsesformer er den første syren en uorganisk syre valgt fra salt-, svovel-, salpeter-, fosfor- eller borsyre. I noen utførelsesformer er den første syren saltsyre.

- 20 I noen utførelsesformer utføres av-esterifiseringsomsetningen ved mellom ca. 20 °C og ca. 60 °C.

I andre utførelsesformer utføres av-esterifiseringsomsetningen ved mellom ca. 30 °C og ca. 50 °C. I ytterligere andre utførelsesformer utføres av-esterifiseringsomsetningen ved ca. 40 °C.

- 25 I noen utførelsesformer er det passende løsemiddelet valgt fra vann eller en blanding av alkohol og vann. I noen utførelsesformer er det passende løsemiddelet valgt fra vann eller en ca. 50 % blanding av metanol og vann. I andre utførelsesformer er de passende løsemidlene vann.

- 30 I noen utførelsesformer er det effektive tidsrommet på mellom ca. 2 og ca. 24 timer.

- 35 I noen utførelsesformer er det effektive tidsrommet på mellom ca. 2 og ca. 18 timer. I andre utførelsesformer er det effektive tidsrommet ved mellom ca. 2 og ca. 12 timer. I ytterligere andre utførelsesformer er det effektive tidsrommet på mellom ca. 2 og ca. 6 timer.

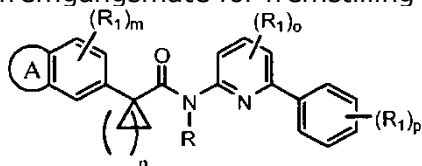
I andre utførelsesformer omfatter fremgangsmåten ytterligere trinnet med filtrering av slurryen av forbindelse 1 eller konsentrasjon av løsningen av forbindelse 1 for å iverksette rekrystallisering og filtrere den rekrystallerte forbindelsen 1.

5

I noen utførelsesformer renses forbindelse 1 ytterligere ved rekrystallisering fra et organisk løsemiddel. I andre utførelsesformer renses forbindelse 1 ytterligere ved rekrystallisering fra et organisk løsemiddel. Eksempler på organiske løsemidler inkluderer, men er ikke begrenset til toluen, kumen, anisol, 1-butanol, isopropylacetat, butylacetat, isobutylacetat, metyl-t-butyleter, metylisobutylketon eller 1-propanol/vann (i ulike blandingsforhold). For eksempel løses forbindelse 1 i én utførelsesform i 1-butanul ved ca. 75 °C inntil den er fullstendig løst. Avkjøling av løsningen til ca. 10 °C i en hastighet på ca. 0,2 °C/min gir krystaller av forbindelse 1 som kan isoleres ved filtrering.

15

I en annen utførelsesform tilveiebringer den foreliggende oppfinnelsen en fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel 1:

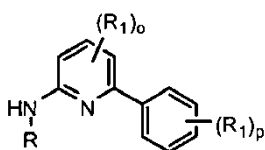


1

omfattende trinnet med:

20

ia) omsetning av en forbindelse med formel 6a:



6a

hvor

R er H, C₁₋₆ alifatisk, aryl, aralkyl, heteroaryl, sykloalkyl eller heterosykloalkyl;

R₁ er uavhengig valgt fra -R^J, -OR^J, -N(R^J)₂, -NO₂, halogen, -CN, -C₁₋₄haloalkyl, -C₁₋₄haloalkoksy, -C(O)N(R^J)₂, -NR^JC(O)R^J, -SOR^J, -SO₂R^J, -SO₂N(R^J)₂, -NR^JSO₂R^J, -COR^J, -CO₂R^J, -NR^JSO₂N(R^J)₂, -COCOR^J;

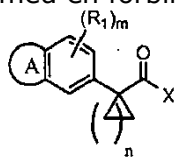
25

R^J er hydrogen eller C₁₋₆-alifatisk;

o er et heltall fra 0 til og med 3; og

p er et heltall fra 0 til og med 5;

med en forbindelse med formel 7a:



7a

hvor

5 A er en fusjonert heterosykloalkylring;

R_1 er uavhengig valgt fra $-R^j$, $-OR^j$, $-N(R^j)_2$, $-NO_2$, halogen, $-CN$, $-C_{1-4}$ haloalkyl, $-C_{1-4}$ haloalkoksy, $-C(O)N(R^j)_2$, $-NR^jC(O)R^j$, $-SOR^j$, $-SO_2R^j$, $-SO_2N(R^j)_2$, $-NR^jSO_2R^j$, $-COR^j$, $-CO_2R^j$, $-NR^jSO_2N(R^j)_2$, $-COCOR^j$;

R^j er hydrogen eller C_{1-6} -alifatisk;

10 m er et heltall fra 0 til og med 3;

n er et heltall fra 1 til og med 4; og

X er et halo eller OH;

i et andre organisk løsemiddel i nærværet av en andre base.

15

I noen utførelsesformer er det andre organiske løsemiddelet et aprotisk løsemiddel.

20

I noen utførelsesformer er det andre organiske løsemiddelet et aprotisk løsemiddel valgt fra 1,2-dimetoksyetan, dioksan, acetonitril, toluen, benzen, xylener, metyl-t-butyleter, metylenklorid, kloroform, metyletylketon, metylisobutylketon, aceton, *N,N*-dimetylformamid, *N,N*-dimetylacetamid, *N*-metylpyrrolidinon eller dimetylsulfoksid. I noen utførelsesformer er det andre organiske løsemiddelet toluen.

25

I noen utførelsesformer er den andre basen en organisk base.

30

I noen utførelsesformer er den andre basen en organisk base valgt fra trietylamin, trimetylamin, metylamin, dietylamin, tripropylamin, etylmetylamin, diethylmetylamin eller pyridin. I noen utførelsesformer er den andre basen trietylamin.

I noen utførelsesformer utføres omsetningen av forbindelse 6a med forbindelse 7a i nærværet av et katalytisk amin. I noen utførelsesformer utføres omsetningen i nærværet av en katalytisk mengde dimetylaminopyridin.

5 I noen utførelsesformer, når R_1 på fenylingen i formel 1 er en ester, omfatter fremgangsmåten ytterligere av-esterifisering av forbindelsen i en bifasisk blanding omfattende vann, et tredje organisk løsemiddel og en første syre for å gi et syresalt.

10 I noen utførelsesformer er det tredje organiske løsemiddelet et aprotisk løsemiddel valgt fra 1,2-dimetoksyetan, dioksan, acetonitril, toluen, benzen, xylener, metyl-t-butyleter, metylenklorid, kloroform, metyletylketon, metylisobutylketon, aceton, *N,N*-dimetylformamid, *N,N*-dimetylacetamid, *N*-metylpyrrolidinon eller dimetylsulfoksid. I noen utførelsesformer er det tredje
15 organiske løsemiddelet acetonitril.

I noen utførelsesformer er den første syren en uorganisk syre.

20 I noen utførelsesformer er den tredje syren en uorganisk syre valgt fra salt-, svovel-, salpeter-, fosfor- eller borsyre. I noen utførelsesformer er den første syren saltsyre.

I noen utførelsesformer utføres av-esterifiseringsomsetningen ved mellom ca. 20 °C og ca. 60 °C.
25

I andre utførelsesformer utføres av-esterifiseringsomsetningen ved mellom ca. 30 °C og ca. 50 °C. I ytterligere andre utførelsesformer utføres av-esterifiseringsomsetningen ved ca. 40 °C.

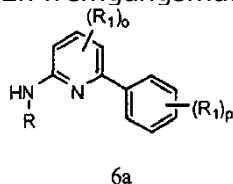
30 I noen utførelsesformer kan syresaltet omdannes til den frie formen, form I, ved slemming eller oppløsning av syresaltet i et egnet løsemiddel i en effektiv tidsperiode.

35 I noen utførelsesformer er det passende løsemiddelet valgt fra vann eller en blanding av alkohol og vann. I noen utførelsesformer er det passende løsemiddelet valgt fra vann eller en ca. 50 % blanding av metanol og vann. I andre utførelsesformer er de passende løsemidlene vann.

I noen utførelsesformer er det effektive tidsrommet på mellom ca. 2 og ca. 24 timer.

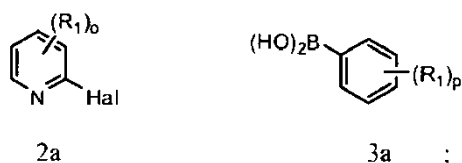
- 5 I noen utførelsesformer er det effektive tidsrommet på mellom ca. 2 og ca. 18 timer. I andre utførelsesformer er det effektive tidsrommet på mellom ca. 2 og ca. 12 timer. I ytterligere andre utførelsesformer er det effektive tidsrommet på mellom ca. 2 og ca. 6 timer.
- 10 I andre utførelsesformer omfatter fremgangsmåten ytterligere trinnet med filtrering av slurryen av forbindelsen med formel 1 i form I eller konsentrasjon av løsningen av forbindelsen med formel 1 i form I for å iverksette rekrystallisering og filtrering av den rekrystalliserte forbindelsen med formel 1 i form I.
- 15 I andre utførelsesformer renses forbindelse 1 ytterligere ved rekrystallisering fra et organisk løsemiddel. Eksempler på organiske løsemidler inkluderer, men er ikke begrenset til, toluen, kumen, anisol eller 1-butanol. For eksempel løses forbindelse 1 i én utførelsesform i 1-butanol ved ca. 75 °C inntil den er fullstendig løst. Avkjøling av løsningen til ca. 10 °C i en hastighet på ca. 0,2
- 20 °C/min gir krystaller av forbindelse 1 som kan isoleres ved filtrering.

En fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel 6a:



hvor

- 25 R er H, C₁₋₆ alifatisk, aryl, aralkyl, heteroaryl, sykloalkyl eller heterosykloalkyl;
 R₁ er uavhengig valgt fra -R^j, -OR^j, -N(R^j)₂, -NO₂, halogen, -CN, -C₁₋₄haloalkyl, -C₁₋₄haloalkoksy, -C(O)N(R^j)₂, -NR^jC(O)R^j, -SOR^j, -SO₂R^j, -SO₂N(R^j)₂, -NR^jSO₂R^j, -COR^j, -CO₂R^j, -NR^jSO₂N(R^j)₂, -COCOR^j ;
 R^j er hydrogen eller C₁₋₆-alifatisk;
- 30 o er et heltall fra 0 til og med 3; og
 p er et heltall fra 0 til og med 5;
 omfattende trinnene med:
 ib) tilveiebringelse av forbindelse 2a og forbindelse 3a,



hvor

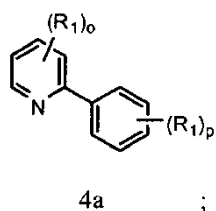
5 R_1 er uavhengig valgt fra $-R^J$, $-OR^J$, $-N(R^J)_2$, $-NO_2$, halogen, $-CN$, $-C_{1-4}$ haloalkyl, $-C_{1-4}$ haloalkoksy, $-C(O)N(R^J)_2$, $-NR^J C(O)R^J$, $-SOR^J$, $-SO_2R^J$, $-SO_2N(R^J)_2$, $-NR^J SO_2R^J$, $-COR^J$, $-CO_2R^J$, $-NR^J SO_2N(R^J)_2$, $-COCOR^J$;

R^J er hydrogen eller C_{1-6} -alifatisk;

o er et heltall fra 0 til og med 4; og

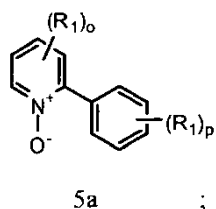
p er et heltall fra 0 til og med 5;

10 ii) kryssbinding av forbindelse 2a og forbindelse 3a i en bifasisk blanding omfattende vann, et første organisk løsemiddel, en første base og en overgangsmetallkatalysator for å fremstille forbindelse 4a,



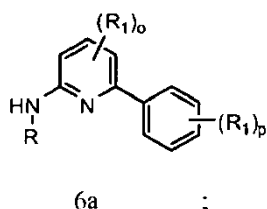
hvor R_1 , o og p er som definert for forbindelsene 2a og 3a over;

iiib) oksidering av forbindelse 4a for å fremstille forbindelse 5a,



hvor R_1 , o og p er som definert for forbindelsene 2a og 3a over;

ivb) tilsetning av en amingruppe til posisjon 6 i pyridylenheten for å fremstille forbindelse 6a,



hvor

R er H, C₁₋₆ alifatisk, aryl, aralkyl, heteroaryl, sykloalkyl eller heterosykloalkyl; og

R₁, o og p er definert for forbindelsene 2a og 3a over.

5

I noen utførelsesformer er det første organiske løsemiddelet et aprotisk løsemiddel.

10

I noen utførelsesformer er det første organiske løsemiddelet valgt fra 1,2-dimetoksyetan, dioksan, acetonitril, toluen, benzen, xylener, metyl-*t*-butyleter, metyletylketon, metylisobutylketon, aceton, *N,N*-dimetylformamid, *N,N*-dimetylacetamid, *N*-metylpyrrolidinon eller dimethylsulfoksid.

15

I noen utførelsesformer er det første organiske løsemiddelet valgt fra acetonitril, toluen, benzen eller xylener. I noen utførelsesformer er det første organiske løsemiddelet toluen.

20

I andre utførelsesformer er det første organiske løsemiddelet et protisk løsemiddel. I noen utførelsesformer er det første organiske løsemiddelet valgt fra metanol, etanol eller isopropanol.

I noen utførelsesformer er den første basen en uorganisk base.

25

I noen utførelsesformer er den første basen valgt fra kaliumkarbonat, cesiumkarbonat, kaliumfosfat, natriumkarbonat, natriumfosfat, natriumhydroksid, kaliumhydroksid eller litiumhydroksid.

30

I noen andre utførelsesformer er den første basen valgt fra kaliumkarbonat, cesiumkarbonat eller kaliumfosfat. I ennå andre utførelsesformer er den første basen kaliumkarbonat.

I noen utførelsesformer er overgangsmetallkatalysatoren en palladiumbasert katalysator.

35

I noen utførelsesformer er den palladiumbaserte katalysatoren valgt fra palladium(II)acetat, Pd(dppf)Cl₂, tetrakis(trifenylfosfin)palladium(0) eller

tris(dibenzylideneaceton)dipalladium(0). I ennå andre utførelsesformer er den palladiumbaserte katalysatoren Pd(dppf)Cl_2 .

5 I noen utførelsesformer utføres kryssbindingsomsetningen ved mellom ca. 60 °C og ca. 100 °C.

I andre utførelsesformer utføres kryssbindingsomsetningen ved mellom ca. 70 °C og ca. 90 °C. I ennå andre utførelsesformer utføres kryssbindingsomsetningen ved ca. 80 °C.

10

I noen utførelsesformer utføres oksidasjonsomsetningen ved anvendelse av et peroksid.

15

I noen utførelsesformer utføres oksidasjonsomsetningen ved anvendelse av et peroksid valgt fra urea-hydrogenperoksid, pereddiksyre, metyletyl ketonperoksid, natriumperoksid, hydrogenperoksid, kaliumperoksid, litiumperoksid, bariumperoksid, kalsiumperoksid, strontiumperoksid, magnesiumperoksid, sinkperoksid, kadmiumperoksid eller kvikksølvperoksid. I noen utførelsesformer utføres oksideringsomsetningen ved anvendelse av pereddiksyre.

20

I noen utførelsesformer utføres oksidasjonsomsetningen i nærværet av et anhydrid.

25

I noen utførelsesformer utføres oksidasjonsomsetningen i nærværet av et anhydrid valgt fra eddiksyreanhydrid, ftalsyreanhydrid eller maleinsyranehydrid. I noen utførelsesformer utføres oksidasjonsomsetningen i nærværet av ftalsyreanhydrid.

30

I noen utførelsesformer utføres oksideringsomsetningen ved mellom ca. 25 °C og ca. 65 °C.

35

I noen utførelsesformer utføres oksideringsomsetningen ved mellom ca. 35 °C og ca. 55 °C. I ennå andre utførelsesformer utføres oksideringsomsetningen ved ca. 45 °C.

I noen utførelsesformer utføres amineringsomsetningen i nærværet av en sulfonylforbindelse.

5 I noen utførelsesformer utføres amineringsomsetningen i nærværet av en sulfonylforbindelse valgt fra *p*-toluensulfonylklorid, metansulfonanhydrid, metansulfonylklorid eller *p*-toluensulfonanhydrid. I noen utførelsesformer utføres amineringsomsetningen i nærværet av metansulfonanhydrid.

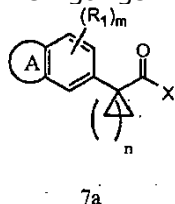
10 I noen utførelsesformer utføres amineringsomsetningen ved omgivelsestemperatur.

I noen utførelsesformer er amineringsreagensen anvendt i amineringsomsetningen et alkoholamin.

15 I noen utførelsesformer er amineringsreagensen anvendt i amineringsomsetningen et alkoholamin valgt fra metanolamin, etanolamin, propanolamin, butanolamin, pentanolamin eller heksanolamin. I noen utførelsesformer er amineringsreagensen anvendt i amineringsomsetningen etanolamin.

20

Fremgangsmåten for fremstilling av en forbindelse med formel 7a:



hvor

A er en fusjonert sykloalkyl-, heterosykloalkyl-, aryl- eller heteroarylring;

25 R_1 er uavhengig valgt fra $-R^j$, $-OR^j$, $-N(R^j)_2$, $-NO_2$, halogen, $-CN$, $-C_{1-4}$ haloalkyl, $-C_{1-4}$ haloalkoksy, $-C(O)N(R^j)_2$, $-NR^jC(O)R^j$, $-SOR^j$, $-SO_2R^j$, $-SO_2N(R^j)_2$, $-NR^jSO_2R^j$, $-COR^j$, $-CO_2R^j$, $-NR^jSO_2N(R^j)_2$, $-COCOR^j$;

R^j er hydrogen eller C_{1-6} -alifatisk;

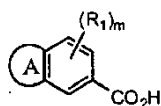
m er et heltall fra 0 til og med 3;

30 n er et heltall fra 1 til og med 4; og

X er et halid eller OH;

omfattende trinnene med

ic) redusering av forbindelse 10a i et fjerde organisk løsemiddel:



10a

hvor

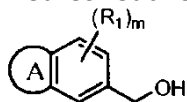
A er en fusjonert sykloalkyl-, heterosykloalkyl-, aryl- eller heteroarylring;

- 5 R_1 er uavhengig valgt fra $-R^j$, $-OR^j$, $-N(R^j)_2$, $-NO_2$, halogen, $-CN$, $-C_{1-4}$ haloalkyl, $-C_{1-4}$ haloalkoxy, $-C(O)N(R^j)_2$, $-NR^jC(O)R^j$, $-SOR^j$, $-SO_2R^j$, $-SO_2N(R^j)_2$, $-NR^jSO_2R^j$, $-COR^j$, $-CO_2R^j$, $-NR^jSO_2N(R^j)_2$, $-COCOR^j$;

R^j er hydrogen eller C_{1-6} -alifatisk; og

m er et heltall fra 0 til og med 3,

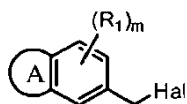
- 10 med et reduksjonsmiddel for å fremstille forbindelse 11a:



11a

hvor ring A, R_1 og m er som definert i forbindelse 10a over;

ii) omsetning av forbindelse 11a med et første halogeneringsmiddel i et femte organisk løsemiddel for å fremstille forbindelse 12a:

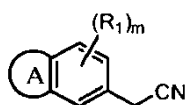


12a

15

hvor ring A, R_1 og m er som definert i forbindelse 10a over og Hal er et halid;

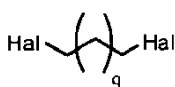
iiic) omsetning av forbindelse 12a med et cyanid for å fremstille forbindelse 13a:



13a

hvor ring A, R_1 og m er som definert i forbindelse 10a over;

- 20 ivc) omsetning av forbindelse 13a med en forbindelse med formel 13aa i nærværet av en tredje base:

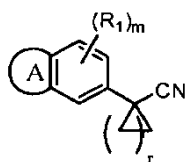


13aa

hvor

Hal er et halid; og

q er et heltall fra 0 til og med 3; for å fremstille en forbindelse med formel 14a:



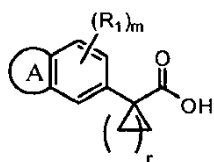
14a

5 hvor

r er et heltall fra 1 til og med 4; og

ring A, R_1 og m er som definert i forbindelse 10a over;

vc) sekvensiell omsetning av forbindelse 14a med en hydroksidbase og andre syre for å danne forbindelse 15a, som er forbindelse 7a når $X = OH$:

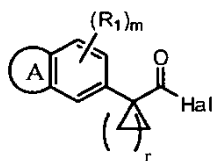


15a

10

hvor r, ring A, R_1 og m er som definert i forbindelse 14a over; og

vic) omsetning av forbindelse 15a med et andre halogeneringsmiddel i et sjette organisk løsemiddel for å danne forbindelse 16a, som er forbindelse 7a når $X =$ halid:



16a

15

hvor

Hal er halid; og

r, ring A, R_1 og m er som definert i forbindelse 14a over.

20

I noen utførelsesformer er det fjerde organiske løsemiddelet et aprotisk løsemiddel.

5 I noen utførelsesformer er det fjerde organiske løsemiddelet et aprotisk løsemiddel valgt fra 1,2-dimetoksyetan, dioksan, acetonitril, toluen, benzen, xylener, metyl-*t*-butyleter, metyletylketon, metylisobutylketon, aceton, *N,N*-dimetylformamid, *N,N*-dimetylacetamid, *N*-metylpyrrolidinon eller dimetylsulfoksid.

10 I noen utførelsesformer er det fjerde organiske løsemiddelet valgt fra acetonitril, toluen, benzen eller xylener. I noen utførelsesformer er det fjerde organiske løsemiddelet toluen.

I noen utførelsesformer er reduksjonsmiddelet et hydrid.

15 I noen utførelsesformer er reduksjonsmiddelet natriumhydrid, litiumaluminumhydrid, natriumborhydrid eller natrium-bis(2-metoksyetoksy)aluminumhydrid. I noen utførelsesformer er reduksjonsmiddelet natrium bis(2-metoksyetoksy)aluminumhydrid.

20 I noen utførelsesformer utføres reduksjonsomsetningen ved mellom ca. 5 °C og ca. 50 °C. I andre utførelsesformer utføres reduksjonsomsetningen ved mellom ca. 15 °C og ca. 40 °C.

I noen utførelsesformer er det femte organiske løsemiddelet et aprotisk løsemiddel.

25 I noen utførelsesformer er det femte organiske løsemiddelet et aprotisk løsemiddel valgt fra 1,2-dimetoksyetan, dioksan, acetonitril, toluen, benzen, xylener, metyl-*t*-butyleter, metyletylketon, metylisobutylketon, aceton, *N,N*-dimetylformamid, *N,N*-dimetylacetamid, *N*-metylpyrrolidinon eller dimetylsulfoksid.

30 I noen utførelsesformer er det femte organiske løsemiddelet valgt fra acetonitril, toluen, metyl-*t*-butyleter, benzen eller xylener. I noen utførelsesformer er det femte organiske løsemiddelet metyl-*t*-butyleter.

35 I noen utførelsesformer er det første halogeneringsmiddelet et tionylhalid. I andre utførelsesformer er det første halogeneringsmiddelet tionylklorid.

I noen utførelsesformer utføres omsetningen mellom forbindelse 11a og det første halogeneringsmiddelet ved mellom ca. 10 °C og ca. 35 °C. I andre utførelsesformer utføres halogeneringsomsetningen ved mellom ca. 15 °C og ca. 30 °C.

5

I noen utførelsesformer er cyanidet et alkalimetallcyanid. I andre utførelsesformer er cyanidet natriumcyanid.

10

I noen utførelsesformer løses forbindelse 19 i et organisk løsemiddel og settes til en slurry av et alkalimetallcyanid. I andre utførelsesformer er det organiske løsemiddelet DMSO.

15

I noen utførelsesformer utføres omsetning av forbindelse 12a med et cyanid ved mellom ca. 10 °C og ca. 60 °C. I andre utførelsesformer utføres omsetningen ved mellom ca. 20 °C og ca. 50 °C. I andre utførelsesformer utføres omsetningen ved mellom ca. 30 °C og ca. 40 °C.

I noen utførelsesformer er den tredje basen i trinn ivc) en uorganisk base.

20

I noen utførelsesformer er den tredje basen valgt fra kaliumkarbonat, cesiumkarbonat, kaliumfosfat, natriumkarbonat, natriumfosfat, natriumhydroksid, kaliumhydroksid eller litiumhydroksid.

25

I noen utførelsesformer er den tredje basen natriumhydroksid eller kaliumhydroksid. I noen utførelsesformer er den tredje basen kaliumhydroksid.

30

I noen utførelsesformer er forbindelse 13aa valgt fra dikloretan, diklorpropan, diklorbutan, diklorpentan, dibrometan, dibrompropan, dibrombutan, dibrompentan, 1-brom-2-kloretan, 1-brom-3-klorpropan, 1-brom-4-klorbutan eller 1-brom-5-klorpentan.

I noen utførelsesformer er forbindelse 13aa 1-brom-2-kloretan.

35

I noen utførelsesformer utføres omsetningen av forbindelse 13a med en forbindelse med formel 13aa ved mellom ca. 0 °C og ca. 90 °C. I noen utførelsesformer utføres omsetningen ved mellom ca. 60 °C og ca. 80 °C. I noen utførelsesformer utføres omsetningen ved ca. 70 °C.

I noen utførelsesformer er hydroksidbasen natriumhydroksid, litiumhydroksid eller kaliumhydroksid. I andre utførelsesformer er hydroksidbasen natriumhydroksid.

5

I noen utførelsesformer er den andre syren en uorganisk syre. I noen utførelsesformer er den andre syren valgt fra salt-, svovel-, salpeter-, fosfor- eller borsyre. I noen utførelsesformer er den andre syren saltsyre.

10

I noen utførelsesformer utføres den sekvensielle omsetningen av forbindelse 14a med hydroksidbase og andre syre ved mellom ca. 70 °C og ca. 90 °C. I noen utførelsesformer utføres omsetningen ved ca. 80 °C.

15

I noen utførelsesformer foretas behandling av forbindelse 14a med en hydroksidbase i nærværet av et koløsemiddel. I andre utførelsesformer er koløsemiddelet en alkohol. I andre utførelsesformer er alkoholen etanol.

20

I noen utførelsesformer, etter behandling av forbindelse 14a med en hydroksidbase, isoleres den før behandling med en andre syre. I andre utførelsesformer isoleres den som en annen base enn den som ble anvendt for å hydrolysere forbindelse 14a. I andre utførelsesformer er den andre anvendte basen sykloheksylamin for å danne sykloheksylammoniumsalt.

25

I noen utførelsesformer er det sjette organiske løsemiddelet et aprotisk løsemiddel.

30

I noen utførelsesformer er det sjette organiske løsemiddelet et aprotisk løsemiddel valgt fra 1,2-dimetoksyetan, dioksan, acetonitril, toluen, benzen, xylener, metyl-*t*-butyleter, metyletylketon, metylisobutylketon, aceton, *N,N*-dimetylformamid, *N,N*-dimetylacetamid, *N*-metylpyrrolidinon eller dimetylsulfoksid.

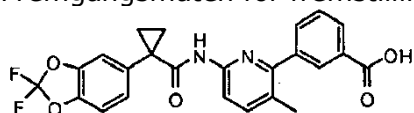
35

I noen utførelsesformer er det sjette organiske løsemiddelet valgt fra acetonitril, toluen, benzen eller xylener. I noen utførelsesformer er det sjette organiske løsemiddelet toluen.

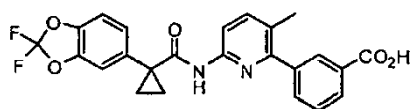
I noen utførelsesformer er det andre halogeneringsmiddelet et tionylhalid. I noen utførelsesformer er det andre halogeneringsmiddelet tionylklorid.

I noen utførelsesformer utføres omsetningen av forbindelse 15a med et andre halogeneringsmiddel ved ca. 40 °C og ca. 80 °C. I noen utførelsesformer utføres omsetningen ved mellom ca. 50 °C og ca. 70 °C. I noen utførelsesformer utføres omsetningen ved ca. 70 °C.

Fremgangsmåten for fremstilling av forbindelse 1 fra forbindelse 9 under:



1



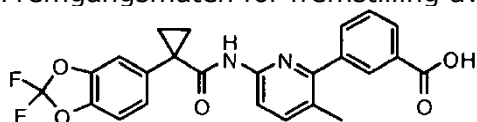
•HCl

9

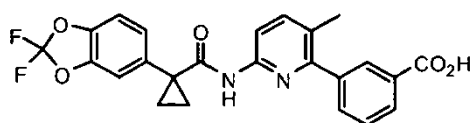
;

nevnte fremgangsmåte omfattende trinnet med slemming av forbindelse 9 i et egnet løsemiddel og omrøring i en effektiv tidsperiode for å fremstille forbindelse 1.

Fremgangsmåten for fremstilling av forbindelse 1 fra forbindelse 9 under:



1



•HCl

9

;

nevnte fremgangsmåte omfattende trinnene med slemming av forbindelse 9, tilsetning av vandig NaOH og iverksettelse av rekrystallisering for å fremstille forbindelse 1.

I noen utførelsesformer oppnås rekrystallisering ved tilsetning av konsentrert HCl.

I noen utførelsesformer er det passende løsemiddelet vann eller en ca. 50 % blanding av metanol og vann. I noen utførelsesformer er det passende løsemiddelet vann.

5

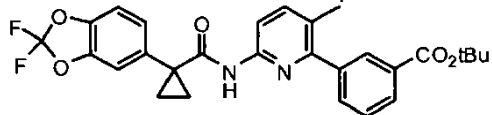
I noen utførelsesformer er det effektive tidsrommet ved mellom ca. 2 timer og ca. 24 timer. I noen utførelsesformer er det effektive tidsrommet ved mellom ca. 2 timer og ca. 18 timer. I noen utførelsesformer er det effektive tidsrommet ved mellom ca. 2 timer og ca. 12 timer. I noen utførelsesformer er det effektive tidsrommet ved mellom ca. 2 timer og ca. 6 timer.

10

I noen utførelsesformer omfatter fremgangsmåten ytterligere trinnet med filtrering av slurryen av forbindelse 1.

15

I andre utførelsesformer produseres forbindelse 9 fra forbindelse 8 under:



8

;

nevnte fremgangsmåte omfattende trinnet med av-esterifisering av forbindelse 8 i en bifasisk blanding omfattende vann, et tredje organisk løsemiddel og en første syre for å fremstille forbindelse 9.

20

I noen utførelsesformer er det tredje organiske løsemiddelet et aprotisk løsemiddel. I noen utførelsesformer er det tredje organiske løsemiddelet et aprotisk løsemiddel valgt fra 1,2-dimetoksyetan, dioksan, acetonitril, toluen, benzen, xylener, metyl-*t*-butyleter, metylenklorid, kloroform, metyletylketon, metylisobutylketon, aceton, *N,N*-dimetylformamid, *N,N*-dimetylacetamid, *N*-metylpyrrolidinon eller dimetylsulfoksid. I noen utførelsesformer er det tredje organiske løsemiddelet acetonitril.

25

I noen utførelsesformer er den første syren en uorganisk syre. I noen utførelsesformer er den første syren valgt fra salt-, svovel-, salpeter-, fosfor- eller borsyre. I noen utførelsesformer er den første syren saltsyre.

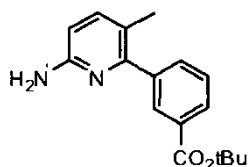
30

I noen utførelsesformer utføres av-esterifiseringsomsetningen ved mellom ca. 20 °C og ca. 60 °C. I noen utførelsesformer utføres av-

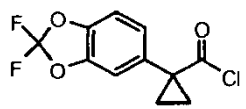
esterifiseringsomsetningen ved mellom ca. 30 °C og ca. 50 °C. I noen utførelsesformer utføres av-esterifiseringsomsetningen ved ca. 40 °C.

I noen utførelsesformer er forbindelse 8 fremstilt fra forbindelse 6 og forbindelse 7 under:

5

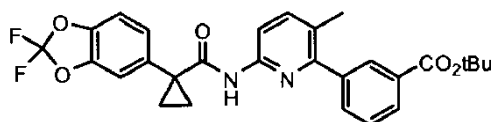


6



7,

nevnte fremgangsmåte omfattende trinnet med omsetning av forbindelse 6 med forbindelse 7 i et andre organisk løsemiddel i nærværet av en andre base for å fremstille forbindelse 8,



10

I noen utførelsesformer er det andre organiske løsemiddelet et aprotisk løsemiddel. I noen utførelsesformer er det andre organiske løsemiddelet et aprotisk løsemiddel valgt fra 1,2-dimetoksyetan, dioksan, acetonitril, toluen, benzen, xylener, metyl-*t*-butyleter, metylenklorid, kloroform, metyletylketon, metylisobutylketon, aceton, *N,N*-dimetylformamid, *N,N*-dimetylacetamid, *N*-metylpyrrolidinon eller dimetylsulfoksid. I noen utførelsesformer er det andre organiske løsemiddelet toluen.

15

20

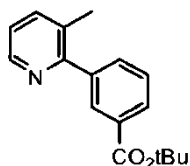
I noen utførelsesformer er den andre basen en organisk base. I noen utførelsesformer er den andre basen valgt fra trietylamin, trimetylamin, metylamin, dietylamin, tripropylamin, etylmetylamin, dietylmetylamin eller pyridin. I noen utførelsesformer er den andre basen trietylamin.

25

I noen utførelsesformer utføres fremgangsmåten i nærværet av et katalytisk amin. I noen utførelsesformer er det katalytiske aminet dimetylaminopyridin.

I noen utførelsesformer fremstilles forbindelse 6 fra forbindelse 4 under:

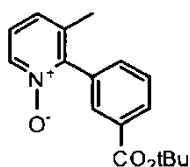
40



4 ;

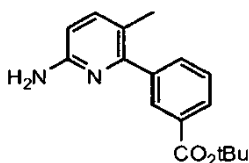
nevnte fremgangsmåte omfattende trinnene med:

oksidering av forbindelse 4 for å fremstille forbindelse 5



5 ;

- 5 aminering av forbindelse 5 for å tilføye en amingruppe til posisjon 6 i pyridylenheten på forbindelse 5 for å fremstille forbindelse 6,



6 .

- 10 I noen utførelsesformer utføres oksidasjonsomsetningen ved anvendelse av et peroksid. I noen utførelsesformer er peroksidet valgt fra urea-hydrogenperoksid, pereddiksyre, metyletyl ketonperoksid, natriumperoksid, hydrogenperoksid, kaliumperoksid, litiumperoksid, bariumperoksid, kalsiumperoksid, strontiumperoksid, magnesiumperoksid, sinkperoksid, kadmiumperoksid eller kvikksølvperoksid. I noen utførelsesformer er peroksidet pereddiksyre.
- 15

- I noen utførelsesformer utføres oksidasjonsomsetningen i nærværet av et anhydrid. I noen utførelsesformer er anhydridet valgt fra eddiksyreanhydrid, ftalsyreanhydrid eller maleinsyreanhydrid. I noen utførelsesformer er anhydridet ftalsyreanhydrid.
- 20

- I noen utførelsesformer utføres oksideringsomsetningen ved mellom ca. 25 °C og ca. 65 °C. I noen utførelsesformer utføres oksideringsomsetningen ved mellom ca. 35 °C og ca. 55 °C. I noen utførelsesformer utføres oksideringsomsetningen ca. 45 °C.
- 25

I noen utførelsesformer utføres amineringsomsetningen i nærværet av en sulfonylforbindelse. I noen utførelsesformer er sulfonylforbindelsen valgt fra *p*-toluensulfonylchlorid, metansulfonanhydrid, metansulfonylchlorid eller *p*-toluensulfonanhydrid. I noen utførelsesformer er sulfonylforbindelsen metansulfonanhydrid.

I noen utførelsesformer utføres amineringsomsetningen ved omgivelsestemperatur.

10

I noen utførelsesformer er amineringsreagensen anvendt i amineringsomsetningen et alkoholamin. I noen utførelsesformer er alkoholaminet valgt fra metanolamin, etanolamin, propanolamin, butanolamin, pentanolamin eller heksanolamin. I noen utførelsesformer er alkoholaminet etanolamin.

15

I noen utførelsesformer kan forbindelse 1 inneholde en radioaktiv isotop. I noen utførelsesformer kan forbindelse 1 inneholde et ^{14}C -atom. I noen utførelsesformer er amidkarbonylkarbonet i forbindelse 1 et ^{14}C -atom.

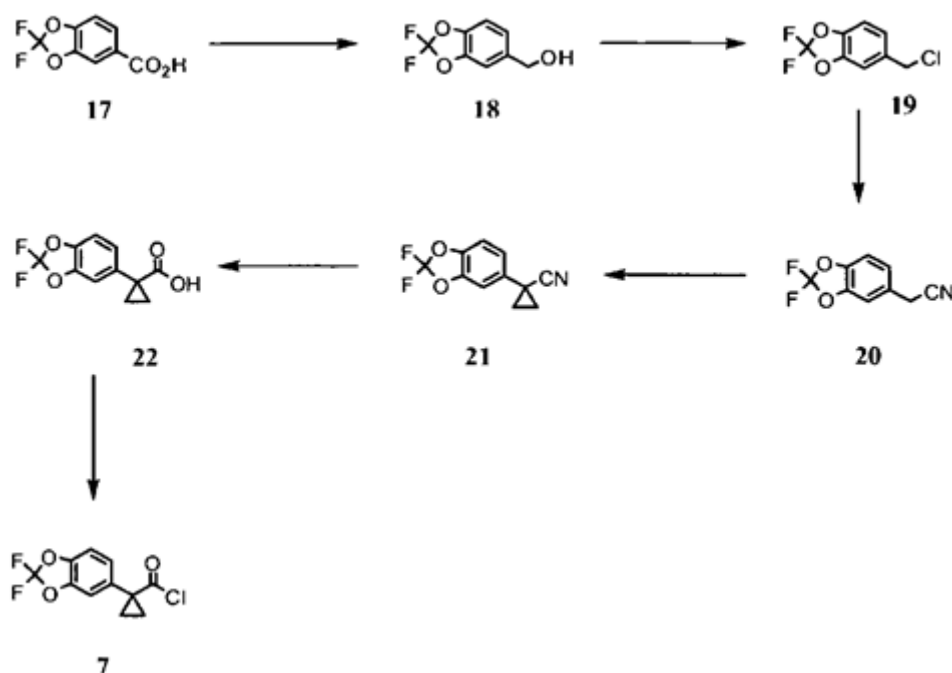
20

Fremgangsmåter for fremstilling av forbindelse 1.

Forbindelse 1 er en fri form av 3-(6-(1-(2,2-difluorbenzo[d][1,3]dioksol-5-yl)syklopropankarboksamido)-3-metylpyridin-2-yl)benzoesyre og fremstilles i en utførelsesform ved dispersjon eller oppløsning av en saltform, slik som HCl, av 3-(6-(1-(2,2-difluorbenzo[d][1,3]dioksol-5-yl)syklopropankarboksamido)-3-metylpyridin-2-yl)benzoesyre i et egnet løsemiddel i en virkningsfull mengde av tid. I en annen utførelsesform dannes form I direkte fra 3-(6-(1-(2,2-difluorbenzo[d][1,3]dioksol-5-yl)syklopropankarboksamido)-3-metylpyridin-2-yl)-*t*-butylbenzoat og en egnet syre, slik som maursyre. I en utførelsesform er HCl-saltformen av 3-(6-(1-(2,2-difluorbenzo[d][1,3]dioksol-5-yl)syklopropankarboksamido)-3-metylpyridin-2-yl)benzoesyre utgangspunktet og kan i en utførelsesform fremstilles ved binding av en syrekloridenhet med en aminenhet ifølge skjema 1-3.

35

Skjema 1. Syntese av syrekloridenheten.



I skjema 1 er karboksylsyre 17 redusert med et reduksjonsmiddel i et egnet løsemiddel (f.eks. toluen) for å produsere alkohol 18. Behandling av forbindelse 18 med et kloreringsmiddel i et egnet løsemiddel (f.eks. metyl-*t*-butyleter (MTBE)) produserer forbindelse 19. En cyanidgruppe fortrenger kloridet for å gi forbindelse 20. Omsetning av forbindelse 20 med en base og alkylidihalid (f.eks. 1-brom-2-kloretan) gir spirosykloalkanforbindelse 21. Hydrolysering av cyanidgruppen gir karboksylsyre 22, hvilken kloreres for å gi syren halid 7.

I en utførelsesform er forbindelse 17 kommersielt tilgjengelig. I en utførelsesform er reduksjonsmiddelet natrium-bis(2-metoksyetoksy)aluminiumhydrid [eller $\text{NaAlH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2$], 65 vekt-% løsning i toluen, som selges under navnet Vitride® av Aldrich Chemicals.

I en utførelsesform er tionylklorid det klorerende middelet som omdanner forbindelse 18 til forbindelse 19. I en annen utførelsesform tilsettes tionylkloridet til forbindelse 18 mens temperaturen i reaksjonsblandingen holdes ved 15 °C til 25 °C, og deretter fortsetter omrøring i ytterligere en time ved 30 °C.

I en utførelsesform er cyanidgruppen av forbindelse 20 dannet ved omsetning av forbindelse 19 med natriumcyanid i et egnet løsemiddel (f.eks. DMSO). I en

annen utførelsesform blir temperaturen i reaksjonsblandingen holdt ved 30 °C til 40 °C mens natriumcyanid settes til.

5 I en utførelsesform omsettes forbindelse 20 med kaliumhydroksid og et alkyldihalid for å gi den spirosykliske forbindelsen 21 i et egnet løsemiddel (f.eks. vann). Selv om det er angitt en spirosyklisk propanring i skjema 1, kan fremgangsmåten enkelt tilpasses andre spirosykliske ringer ved valg av egnet alkyldihalid. En spirosyklisk butanring kan for eksempel produseres ved omsetning av forbindelse 20 med for eksempel 1-brom-3-klorpropan. Det har 10 vært påvist at et blandet brom- og klordihalid virker best i en økonomisk skala, siden det antas at reaksjonens termodynamikk er gunstigere.

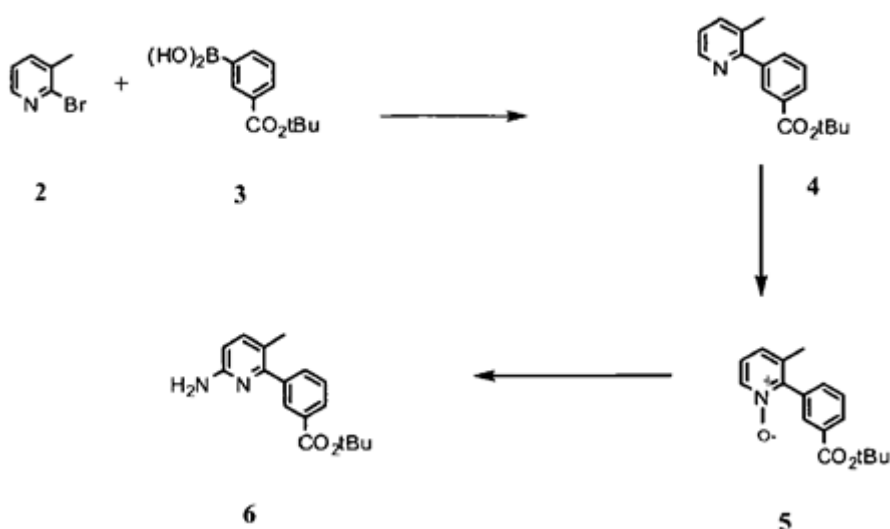
I en utførelsesform hydroliseres forbindelse 21 til karboksylsyreforbindelse 22 under nærvær av vann og en base (f.eks. natriumhydroksid) i et egnet 15 løsemiddel (f.eks. etanol). Etterfølgende behandling med en syre slik som saltsyre gir forbindelse 22. I en annen utførelsesform bearbeides forbindelse 22 ved omsetning av den med disykloheksylamin (DCHA) for å gi DCHA-saltet som tas opp i et egnet løsemiddel (f.eks. MTBE) og omrøres med sitronsyre til faststoffene er oppløst. MTBE-sjiktet vaskes deretter med vann og saltlake, og et 20 løsemiddelbytte med heptan etterfulgt av filtrering gir forbindelse 22.

I en utførelsesform utføres klorering av forbindelse 22 i et egnet løsemiddel (f.eks. toluen) med tionylklorid for å gi forbindelse 7. I en utførelsesform 25 besørger dette trinnet direkte bindingen mellom forbindelse 7 og forbindelse 6 og utføres i samme reaksjonsbeholder.

Det finnes flere ikke-begrensende fordeler ved å danne forbindelse 7 ifølge skjema 1, og utførelsesformene som er beskrevet ovenfor og andre steder i søknaden. Disse fordelene er desto mer åpenbare ved produksjon av 30 sammensetning 7 i en økonomisk målestokk og inkluderer følgende. Anvendelse av Vitride® fremfor andre reduserende midler, slik som litiumaluminiumhydrid, til reduksjon av forbindelse 17 til forbindelse 18 gir mulighet for kontrollert (håndterbar eksoterm reaksjons- og gassutvikling) og sikker tilsetning av reduksjonsmiddelet. Anvendelse av DMAP som katalysator i 35 halogeneringsreaksjonen av forbindelse 18 til forbindelse 19 i motsetning til visse andre baser slik som DMF forhindrer dannelse av dimetylkarbamoylklorid, et kjent karsinogen. Tilsetning av en løsning av forbindelse 19 i et organisk

løsemiddel slik som DMSO til en slurry av cyanidet i et organisk løsemiddel slik som DMSO regulerer temperaturen i den eksoterme reaksjonen og begrenser håndteringen av cyanidet. Etanol som samtidig løsemiddel ved hydrolysering av forbindelse 21 til forbindelse 22 resulterer i en homogen reaksjonsblanding som forenkler prøvetaking og overvåking av reaksjonen. Rensing av forbindelse 21 som disykloheksylammoniumsalt etter initial hydrolysering eliminerer kromatografi av noen av mellomproduktene.

Skjema 2. Syntese av aminenheten.



2-brom-3-methylpyridin (forbindelse 2) omsettes med 3-(*t*-butoksykarbonyl)-fenyloborsyre (forbindelse 3) i et egnet løsemiddel (f.eks. toluen) for å gi esterforbindelse 4. Bindingsreaksjonen katalyseres ved hjelp av en overgangsmetallkatalysator slik som en palladiumkatalysator. Oksidering av forbindelse 4 med et peroksid i et egnet løsemiddel (f.eks. en etylacetat/vannblanding) gir forbindelse 5. Aminering av forbindelse 5 med et amineringsmiddel (f.eks. et alkoholamin) gir forbindelse 6.

I én utførelsesform er palladiumkatalysatoren $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ som omfatter en bidentat-ferrocenligand. I en annen utførelsesform anvendes katalysator bare ved 0,025 til 0,005 ekvivalenter til forbindelse 2. I en annen utførelsesform anvendes katalysator bare ved 0,020 til 0,010 ekvivalenter til forbindelse 2. I en

annen utførelsesform anvendes katalysator bare ved 0,015 ekvivalenter til forbindelse 2.

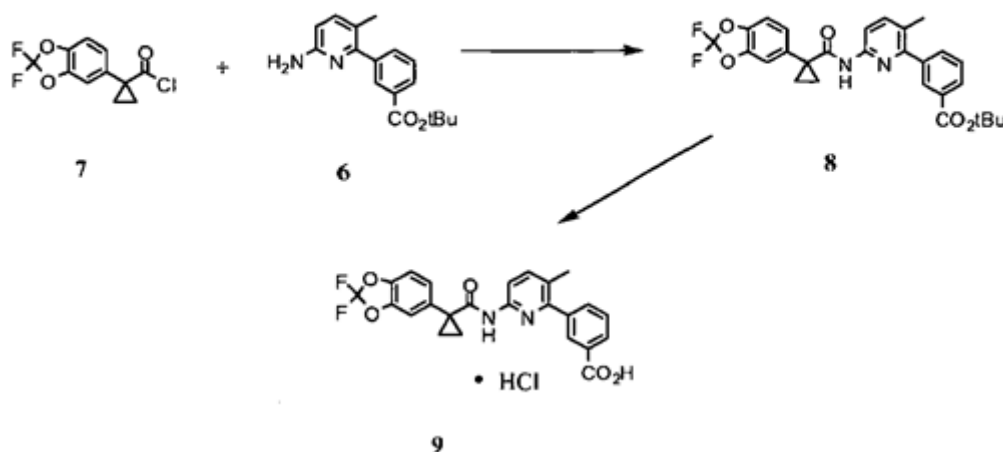
5 I én utførelsesform utføres oksidering av forbindelse 4 med urea-hydrogenperoksid eller pereddiksyre. Pereddiksyre er foretrukket, ettersom det er mer økonomisk gunstig og enklere å isolere og bortskaffe etterpå. I én utførelsesform settes et anhydrid porsjonsvis til reaksjonsblandingen for å holde temperaturen i reaksjonsbeholderen under 45 °C. I én utførelsesform er anhydridet ftalsyreanhydrid, og det settes til i fast form. Etter fullføring av anhydridtilsetningen oppvarmes blandingen til 45 °C og omrøres i fire timer før isolering av forbindelse 5.

15 I én utførelsesform settes en amingruppe til forbindelse 5 for å gi forbindelse 6 i et egnet løsemiddel (f.eks. pyridin-acetonitril-blanding). I én utførelsesform oppstår aminering etter at forbindelse 5 først omsettes med et sulfonanhydrid. I én utførelsesform er sulfonanhydridet metansulfonanhydrid løst i acetonitril og tilsatt i løpet av 50 minutter til forbindelse 5 løst i pyridin. I en annen utførelsesform holdes temperaturen under 75 °C under tilsetning. I en annen utførelsesform er amineringsmiddelet etanolamin. I en annen utførelsesform er mengden av etanolamin 10 ekvivalenter i forhold til forbindelse 5.

25 Det finnes flere ikke-begrensende fordeler ved å danne forbindelse 6 ifølge skjema 2, og utførelsesformene som er beskrevet ovenfor og andre steder i søknaden. Disse fordelene er desto mer åpenbare ved produksjon av sammensetning 6 i en økonomisk målestokk og inkluderer følgende. Ved å øke konsentrasjonen av kaliumkarbonat i bindingsreaksjonen til sammensetningene 2 og 3 for å danne forbindelse 4, reduseres nivået av borsyrehomo-binding. Nivået av borsyrehomo-binding reduseres også ved å tilsette overgangsmetallkatalysatoren sist i reaksjonsblandingen etter oppvarming under N₂. Ekstrahering av forbindelse 4 med vandig MsOH eliminerer behovet for kromatografisk rensing. Anvendelse av pereddiksyre som oksideringsmiddel ved omdannelse av forbindelse 4 til forbindelse 5 er mer økonomisk enn andre oksideringsmidler og fører til mer håndterlige biprodukter. Anvendelse av Ms₂O i stedet for andre lignende reagenser, slik som p-toluensulfonylklorid, ved omdannelse av forbindelse 5 til forbindelse 6, eliminerer dannelse av klorurenheter. Tilsetning av vann ved fullførelsen av omsetningen krystalliserer

forbindelse 6 direkte fra reaksjonsblandingen og forbedrer utbytte og letter isolering.

Skjema 3. Dannelse av et syresalt med 3-(6-(1-(2,2-difluorbenzo[d][1,3]dioksol-5-yl)syklopropankarbiksamido)-3-metylpyridin-2-yl)benzosyre.



5

En syre-base-reaksjon mellom forbindelse 7 og forbindelse 6 i et egnet løsemiddel (f.eks. toluen) gir esterforbindelsen 8. Av-esterifiseringen av forbindelse 8 med en syre (saltsyre er vist) gir forbindelse 9 som er forløperen til forbindelse 1.

10

I én utførelsesform er syrekloridforbindelse 7 fremstilt fra forbindelse 22 som angitt i skjema I i den samme reaksjonsbeholderen og er ikke isolert. I en annen utførelsesform utføres den syrebaserte reaksjonen i nærværet av en base slik som trietylamin (TEA) og en katalytisk mengde av en andre base slik som dimetylaminopyridin (DMAP). I én utførelsesform er mengden av TEA 3 ekvivalenter i forhold til forbindelse 6. I en annen utførelsesform er mengden av DMAP 0,02 ekvivalenter i forhold til forbindelse 6. I én utførelsesform, etter en omsetningstid på to timer, settes vann til blandingen, og blandingen omrøres i ytterligere 30 minutter. Den organiske fasen er separert, og forbindelse 9 isoleres ved tilsetning av et egnet løsemiddel (f.eks. acetonitril) og avdestillering av reaksjonsløsemiddelet (f.eks. t). Forbindelse 9 samles ved filtrering.

15

20

Ved anvendelse av for eksempel forbindelse 9 som et utgangspunkt kan forbindelse 1 dannes i høyt utbytte ved dispergering eller oppløsning av forbindelse 9 i et egnet løsemiddel i en effektiv tidsperiode. Andre saltformer av 3-(6-(1-(2,2-difluorbenzo[d][1,3]dioksol-5-yl) syklopropankarboksamido)-3-metylpyridin-2-yl)benzosyre kan anvendes slik som for eksempel andre mineralske eller organiske syreformer. De andre saltformene følger av hydrolyse av t-butylester med den tilsvarende syren. Andre syrer/saltformer inkluderer salpeter-, svovel-, fosfor-, bor-, eddik-, benzo-, malonsyre og lignende. Forbindelse 9 kan eller kan ikke være løselig, avhengig av anvendt løsemiddel, men manglende løselighet hindrer ikke dannelsen av forbindelse 1. For eksempel kan det passende løsemiddelet i én utførelsesform være vann eller en blanding av alkohol og vann slik som en ca. 50 % blanding av metanol og vann, selv om forbindelse 9 bare er svakt løselig i vann. I én utførelsesform er de passende løsemidlene vann.

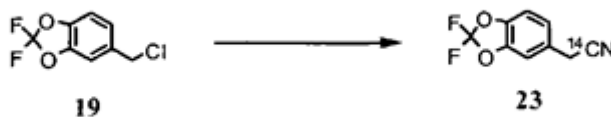
Effektiv mengde av tid for dannelsen av forbindelse 1 fra forbindelse 9 kan være en hvilken som helst tid mellom 2 til 24 timer eller mer. Mer enn 24 timer er generelt ikke nødvendig for å oppnå høyt utbytte (~98 %), men visse løsemidler kan kreve mer tid. Det er også anerkjent at den nødvendige mengden av tid er omvendt proporsjonal med temperaturen. Det vil si at jo høyere temperaturen er, desto mindre tid trengs det for å påvirke dissosiasjon av HCl for å danne forbindelse 1. Når løsemiddelet er vann, gir omrøring av dispersjonen i ca. 24 timer ved romtemperatur forbindelse 1 i et ca. 98 % utbytte. Hvis en løsning av forbindelse 9 ønskes for prosessformål, kan det anvendes en forhøyet temperatur og organisk løsemiddel. Etter omrøring av løsningen i en virkningsfull mengde av tid ved forhøyet temperatur gir rekrystallisering ved kjøling i hovedsak rene former av forbindelse 1. I en utførelsesform betyr i hovedsak ren mer enn 90 % renhet. I en annen utførelsesform betyr i hovedsak ren mer enn 95% renhet. I en annen utførelsesform betyr i hovedsak ren mer enn 98% renhet. I en annen utførelsesform betyr i hovedsak ren mer enn 99% renhet. Den valgte temperaturen avhenger til dels av det anvendte løsemiddelet og kan enkelt bestemmes av en fagperson. I én utførelsesform er temperaturen mellom romtemperatur og 80 °C. I en annen utførelsesform er temperaturen mellom romtemperatur og 40 °C. I en annen utførelsesform er temperaturen mellom 40 °C og 60 °C. I en annen utførelsesform er temperaturen mellom 60 °C og 80 °C.

I noen utførelsesformer kan forbindelse 1 ytterligere renses ved rekrystallisering fra et organisk løsemiddel. Eksempler på organiske løsemidler inkluderer, men er ikke begrenset til, toluen, kumen, anisol, 1-butanol, isopropylacetat, butylacetat, isobutylacetat, metyl-t-butyleter, metylisobutylketon eller 1-propanol/vann (i ulike blandingsforhold). Temperatur kan anvendes som beskrevet over. For eksempel løses forbindelse 1 i én utførelsesform i 1-butanol ved 75 °C inntil den er fullstendig løst. Avkjøling av løsningen til 10 °C i en hastighet på 0,2 °C/min gir krystaller av forbindelse 1 som kan isoleres ved filtrering.

Det finnes flere ikke-begrensende fordeler ved å danne forbindelse 9 ifølge skjema 3, og utførelsesformene som er beskrevet ovenfor og andre steder i søknaden. Disse fordelene er desto mer åpenbare ved produksjon av sammensetning 9 i en økonomisk målestokk og inkluderer følgende. Krystallisering av forbindelse 8 etter omsetning av forbindelse 7 med forbindelse 6 eliminerer kromatografisk rensing. Direkte krystallisering av forbindelse 9 etter behandling av forbindelse 8 med en syre versus avbeskyttelse med en annen syre, slik som trifluoreddiksyre, konsetrasjon og bytte med den ønskede syren, slik som HCl, eliminerer arbeidstrinn og forbedrer utbyttet.

I noen utførelsesformer kan forbindelse 1 omfatte en radioaktiv isotop. I noen utførelsesformer er den radioaktive isotopen ^{14}C . I noen utførelsesformer er amidkarbonylkarbonet i forbindelse 1 ^{14}C . ^{14}C innføres ved denne posisjonen ved omsetning av forbindelse 19 med et radiomerket cyanid som gjengitt i skjema 4.

Skjema 4. Introduksjon av en radioaktiv isotop i forbindelse 1.



I en utførelse er den radiomerkede cyanidgruppen i forbindelse 23 et resultat av å omsette forbindelse 19 med radiomerket natriumcyanid i et egnet løsemiddel (for eksempel DMSO). I en annen utførelsesform blir temperaturen i reaksjonsblandingen holdt ved 30 °C til 40 °C mens natriumcyanid settes til.

Forbindelse 23 kan deretter omsettes ytterligere ifølge skjema 1-3 for å produsere radiomerket forbindelse 1.

Karakterisering av forbindelse 1

5

Forbindelse 1 forefinnes som den i hovedsak frie formen av 3-(6-(1-(2,2-difluorbenzo[d][1,3]dioksol-5-yl) syklopropankarboksamido)-3-metylpyridin-2-yl)benzosyre, form I, som karakterisert heri ved røntgenpulverdiffraksjon, differensialskanningskalorimetri (DSC), termogravimetrisk analyse (TGA) og ¹HNMR-spektroskopi.

10

I én utførelsesform er forbindelse 1 karakterisert ved én eller flere topper på 15,2 til 15,6 grader, 16,1 til 16,5 grader og 14,3 til 14,7 grader i en røntgenpulverdiffraksjon oppnådd ved anvendelse av Cu-K-alfastråling. I en annen utførelsesform er forbindelse 1 karakterisert ved én eller flere topper på 15,4, 16,3 og 14,5 grader. I en annen utførelsesform er forbindelse 1 ytterligere karakterisert ved en topp på 14,6 til 15,0 grader. I en annen utførelsesform er forbindelse 1 ytterligere karakterisert ved en topp på 14,8 grader. I en annen utførelsesform er forbindelse 1 ytterligere karakterisert ved en topp på 17,6 til 18,0 grader. I en annen utførelsesform er forbindelse 1 ytterligere karakterisert ved en topp på 17,8 grader. I en annen utførelsesform er forbindelse 1 ytterligere karakterisert ved en topp på 16,4 til 16,8 grader. I en annen utførelsesform er forbindelse 1 ytterligere karakterisert ved en topp på 16,4 til 16,8 grader. I en annen utførelsesform er forbindelse 1 ytterligere karakterisert ved en topp på 16,6 grader. I en annen utførelsesform er forbindelse 1 ytterligere karakterisert ved en topp på 7,6 til 8,0 grader. I en annen utførelsesform er forbindelse 1 ytterligere karakterisert ved en topp på 7,8 grader. I en annen utførelsesform er forbindelse 1 ytterligere karakterisert ved en topp på 25,8 til 26,2 grader. I en annen utførelsesform er forbindelse 1 ytterligere karakterisert ved en topp på 26,0 grader. I en annen utførelsesform er forbindelse 1 ytterligere karakterisert ved en topp på 21,4 til 21,8 grader. I en annen utførelsesform er forbindelse 1 ytterligere karakterisert ved en topp på 21,6 grader. I en annen utførelsesform er forbindelse 1 ytterligere karakterisert ved en topp på 23,1 til 23,5 grader. I en annen utførelsesform er forbindelse 1 ytterligere karakterisert ved en topp på 23,3 grader.

35

I noen utførelsesformer er forbindelse 1 karakterisert ved et diffraksjonsmønster som i all hovedsak ligner det på figur 1.

5 I noen utførelsesformer er forbindelse 1 karakterisert ved et diffraksjonsmønster som i all hovedsak ligner det på figur 2.

10 I en annen utførelsesform har forbindelse 1 et monoklint krystallsystem, en $P2_1/n$ romgruppe og de følgende enhetscelledimensjonene: $a = 4,9626$ (7) Å; $b = 12,2994$ (18) Å; $c = 33,075$ (4) Å; $\alpha = 90^\circ$; $\beta = 93,938$ (9)°; og $\gamma = 90^\circ$.

I en annen utførelsesform er forbindelse 1 karakterisert ved DSC-kurven vist på figur 4.

15 I en annen utførelsesform er forbindelse 1 karakterisert ved ^1H NMR-spektre av forbindelse 1 vist på figurene 8–10.

20 For at oppfinnelsen beskrevet heri kan forstås fullt ut, gis følgende eksempler. Det er underforstått at disse eksemplene bare illustrerer oppfinnelsen og ikke begrenser den på noen som helst måte.

EKSEMPLER

25 Fremgangsmåter og materialer

Differensialskanningskalorimetri (DSC):

30 Differensialskanningskalorimetri (DSC)-data for forbindelse 1 ble samlet ved anvendelse av a DSC Q100 V9.6 Build 290 (TA Instruments, New Castle, DE). Temperatur ble kalibrert med indium, og varmekapasitet ble kalibrert med safir. Prøver på 3–6 mg ble veid i aluminiumspanner som var krympet ved anvendelse av lokk med 1 nålehull. Prøvene ble skannet fra 25 °C til 350 °C ved en oppvarmingshastighet på 1,0 °C/min og med en nitrogengasspyling på 50 ml/min. Data ble innsamlet med programvaren Thermal Advantage Q Series™ i versjon 2.2.0.248 og analysert med programvaren Universal Analysis i versjon 4.1D (TA Instruments, New Castle, DE). De rapporterte tallene representerer enkeltanalyser.

35

Røntgenpulverdiffraksjon (XRPD)

Røntgendiffraksjon (XRD)-data fra skjema 1 ble samlet på en Bruker D8 DISCOVER pulverdiffraktometer med HI-STAR 2-dimensjonal-detektor og en flat grafittmonokromator. Kobberforseglet rør med K α -stråling ble anvendt ved 40 kV, 35mA. Prøvene ble plassert på nullbakgrunns-silisiumwaferer ved 25 °C. For hver prøve ble det samlet to datarammer, hver på 120 sekunder, i 2 ulike θ_2 -vinkler: 8° og 26°. Dataene ble integrert med GADDS-programvare og slått sammen ved hjelp av DIFFRACT^{plus}EVA-programvare. Usikkerhet for rapporterte topposisjoner er $\pm 0,2$ grader.

Vitride® (natrium bis(2-metoksyetoksy)aluminumhydrid [eller NaAlH₂(OCH₂CH₂OCH₃)₂], 65 vekt-% løsning i toluen) ble kjøpt fra Aldrich Chemicals.

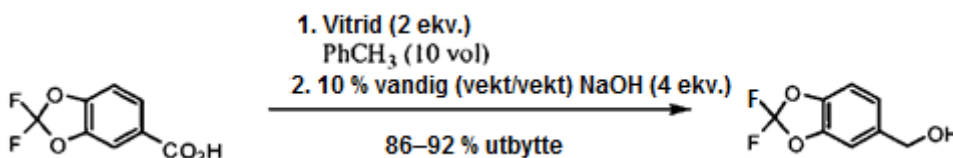
2,2-Difluor-1,3-benzodioksol-5-karboksytsyre ble kjøpt fra Saltigo (et datterselskap av Lanxess Corporation).

Hvis et navn på en forbindelse et eller annet sted i den foreliggende søknaden ikke kan gi en korrekt beskrivelse av forbindelsens struktur, har strukturen forrang foran navnet og er retningsgivende.

Syntese av 3-(6-(1-(2,2-difluorbenzo[d][1,3]dioksol-5-yl)syklopropankarboksamido)-3-metylpyridin-2-yl)benzosyre • HCl.

Syrekloridenhet

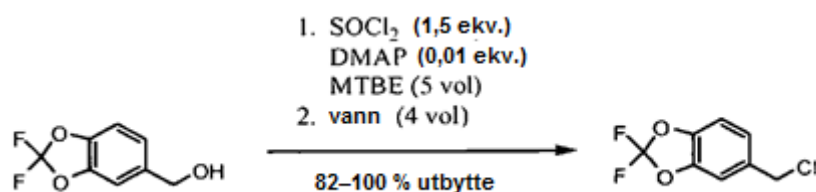
Syntese av (2,2-difluor-1,3-benzodioksol-5-yl)-metanol (forbindelse 18).



Kommersielt tilgjengelig 2,2-difluor-1,3-benzodioksol-5-karboksytsyre (1,0 ekv.) blandes til slurry i toluen (10 vol). Vitride® (2 ekv.) settes til via tilsetningstrakt

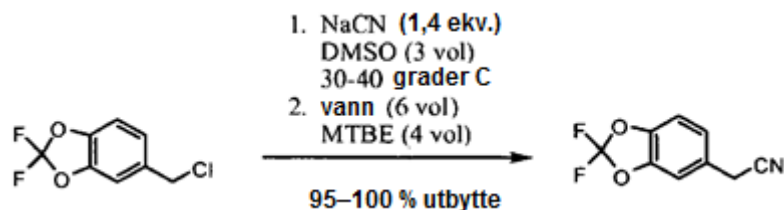
i en hastighet som gjør at temperaturen i reaktoren opprettholdes ved 15–25 °C. Mot slutten av tilsetningen økes temperaturen til 40 °C i 2 h, deretter 10 % (vekt-%) aq. NaOH (4,0 ekv.) settes forsiktig til via tilsetningstrakt mens temperaturen holdes ved 40–50 °C. Etter omrøring i ytterligere 30 minutter tillates sjiktene å separeres ved 40 °C. Den organiske fasen avkjøles til 20 °C, vaskes deretter med vann (2 x 1,5 vol), tørkes (Na₂SO₄), filtreres og konsentreres for å gi ubearbeidet forbindelse 18 som anvendes direkte i neste trinn.

Syntese av 5-klormetyl-2,2-difluor-1,3-benzodioksol (forbindelse 19).



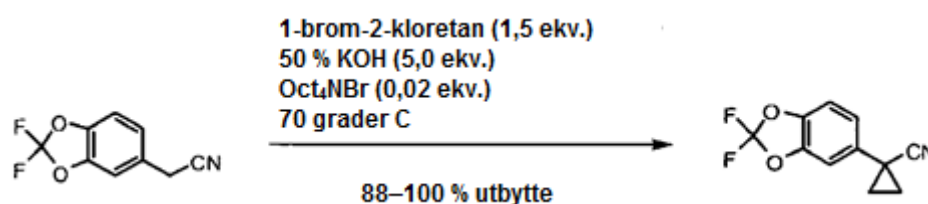
Forbindelse 18 (1,0 ekv.) løses i MTBE (5 vol). En katalytisk mengde DMAP (1 mol %) settes til og SOCl₂ (1,2 ekv.) settes til via tilsetningstrakt. SOCl₂ settes til i en hastighet som gjør at temperaturen i reaktoren opprettholdes ved 15–25 °C. Temperaturen økes til 30 °C i 1 time og avkjøles deretter til 20 °C, deretter tilsettes vann (4 vol) via tilsetningstrakt mens temperaturen holdes under 30 °C. Etter omrøring i ytterligere 30 minutter tillates sjiktene å separeres. Det organiske sjiktet omrøres og 10 % (volum-%) aq. NaOH (4,4 vol) settes til. Etter omrøring i 15 til 20 minutter tillates sjiktene å separeres. Den organiske fasen tørkes deretter (Na₂SO₄), filtreres og konsentreres for å gi ubearbeidet forbindelse 19 som anvendes direkte i neste trinn.

Syntese av (2,2-difluor-1,3-benzodioksol-5-yl)-acetonitril (forbindelse 20).



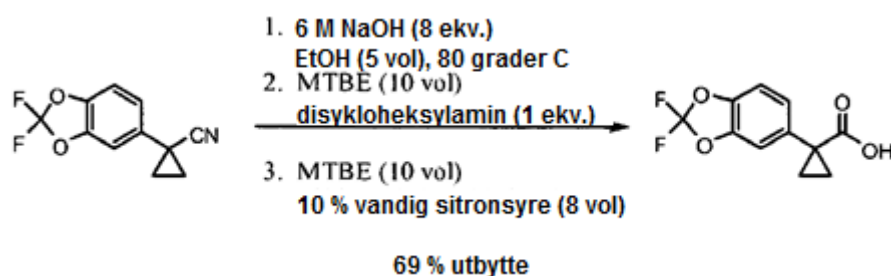
En løsning av forbindelse 19 (1 ekv.) i DMSO (1,25 vol) settes til i en slurry av NaCN (1,4 ekv.) i DMSO (3 vol) mens temperaturen holdes mellom 30–40 °C. Blandingen omrøres i 1 time, deretter settes det til vann (6 vol) fulgt av MTBE (4 vol). Etter omrøring i 30 min separeres sjiktene. Det vandige sjiktet ekstraheres med MTBE (1,8 vol). De kombinerte organiske sjiktene vaskes med vann (1,8 vol), tørkes (Na_2SO_4), filtreres og konsentreres for å gi ubearbeidet forbindelse 20 (95 %) som anvendes direkte i neste trinn.

Syntese av (2,2-difluor-1,3-benzodioksol-5-yl)-syklopropankarbonitril (forbindelse 21).



En blanding av forbindelse 20 (1,0 ekv.), 50 vekt- % vandig KOH (5,0 ekv.) 1-brom-2-kloretan (1,5 ekv.) og Oct₄NBr (0,02 ekv.) oppvarmes ved 70 °C i 1 h. Reaksjonsblandingen avkjøles og bearbeides deretter med MTBE og vann. Den organiske fasen vaskes med vann og saltløsning, deretter fjernes løsemidlet for å gi forbindelse 21.

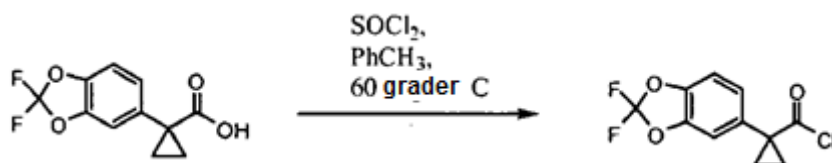
Syntese av 1-(2,2-difluor-1,3-benzodioksol-5-yl)-syklopropankarboksylsyre (forbindelse 22).



Forbindelse 21 hydrolyseres ved anvendelse av 6 M NaOH (8 ekv.) i etanol (5 vol) ved 80 °C natten over. Blandingen avkjøles til romtemperatur, og etanol avdampes under vakuum. Residuet tas i vann og MTBE, 1 M HCl ble satt til og

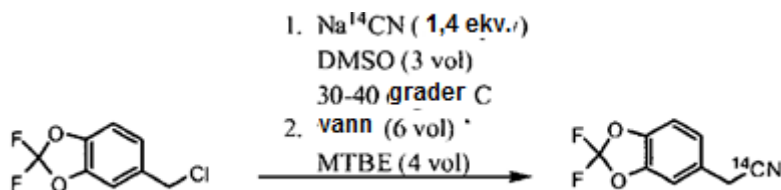
sjiktene separeres. MTBE-sjiktet ble deretter behandlet med disykloheksylamin (0,97 ekv.). Slurrien avkjøles til 0 °C, filtreres og vaskes med heptan for å gi den tilsvarende DCHA salt. Saltet tas i MTBE og 10 % sitronsyre og omrøres inntil alle faststoffer er oppløst. Sjiktene separeres, og MTBE-sjiktet ble vasket med vann og saltløsning. Løsemiddelbytte til heptan etterfulgt av filtrering gir forbindelse 22 etter tørking i en vakuumovn ved 50 °C natten over.

Syntese av 1-(2,2-difluor-1,3-benzodioksol-5-yl)-syklopropankarbonylchlorid (forbindelse 7).



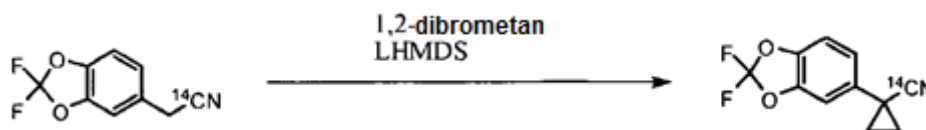
Forbindelse 22 (1,2 ekv.) blandes til slurry i toluen (2,5 vol), og blandingen oppvarmes til 60 °C. SOCl_2 (1,4 ekv.) settes til via tilsetningstrakt. Toluenet og SOCl_2 destilleres fra reaksjonsblandingen etter 30 minutter. Ytterligere toluen (2,5 vol) settes til og destilleres på nytt.

Syntese av ^{14}C -(2,2-difluor-1,3-benzodioksol-5-yl)-acetonitril (forbindelse 23).



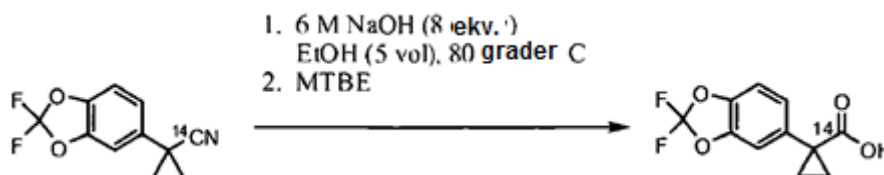
En løsning av forbindelse 19 (1 ekv.) i DMSO (1,25 vol) settes til i en slurry av Na^{14}CN (1,4 ekv.) i DMSO (3 vol) mens temperaturen holdes mellom 30–40 °C. Blandingen omrøres i 1 time, deretter settes det til vann (6 vol) fulgt av MTBE (4 vol). Etter omrøring i 30 min separeres sjiktene. Det vandige sjiktet ekstraheres med MTBE (1,8 vol). De kombinerte organiske sjiktene vaskes med vann (1,8 vol), tørkes (Na_2SO_4), filtreres og konsentreres for å gi ubearbeidet forbindelse 23 som renses ved kromatografi.

Syntese av ^{14}C -(2,2-difluor-1,3-benzodioksol-5-yl)-syklopropankarbonitril (forbindelse 24).



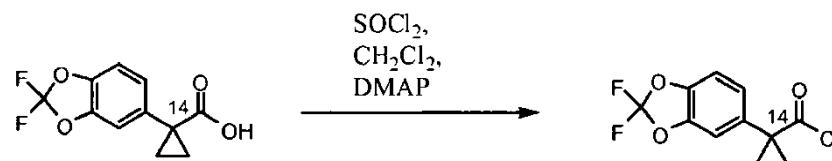
- 5 En blanding av forbindelse 23 (1,0 ekv.) og 1,2-dibrometan (1,8 ekv.) i THF (3 vol) avkjøles til $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ ved hjelp av ekstern avkjøler. 1 M LHMDS i THF (2,5 ekv.) settes til via en tilsetningstrakt og i en hastighet som gjør at temperaturen i reaktoren opprettholdes ved under $10\text{ }^{\circ}\text{C}$. En time etter at tilsetningen er fullført, tilsettes 20 % volum-% aq. sitronsyre (13 vol) via tilsetningstrakt mens
- 10 temperaturen i reaktoren holdes under $20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Den eksterne avkjøleren slås av, og etter omrøring i 30 min separeres sjiktene. Det organiske sjiktet filtreres og konsentreres for å gi ubearbeidet forbindelse 24, som renses ved kromatografi.

Syntese av ^{14}C -1-(2,2-difluor-1,3-benzodioksol-5-yl)-syklopropankarboksylsyre (forbindelse 25).



Forbindelse 24 hydrolyseres ved anvendelse av 6 M NaOH (8 ekv.) i etanol (5 vol) ved $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ natten over. Blandingen avkjøles til romtemperatur, og etanol avdampes under vakuum. Residuet tas i vann og MTBE. 1 M HCl settes til i blandingen, og det organiske sjiktet filtreres og konsentreres for å gi forbindelse 25.

Syntese av ^{14}C -1-(2,2-difluor-1,3-benzodioksol-5-yl)-syklopropankarboksylklorid (forbindelse 26).

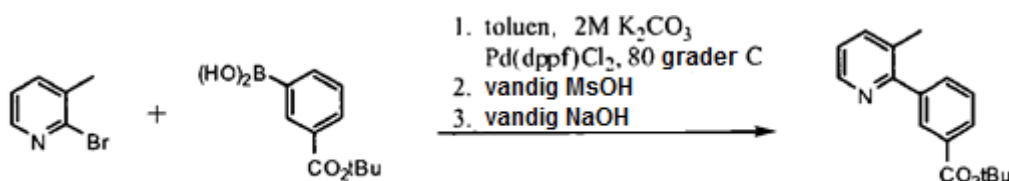


En blanding av forbindelse 25, 4-dimetylaminopyridin og tionylklorid (SOCl_2) i CH_2Cl_2 omrøres for å fremstille forbindelse 26, som kan omsettes ytterligere med forbindelse 6 uten isolering.

5

Aminenhet

Syntese av *tert*-butyl-3-(3-metylpyridin-2-yl)benzoat (forbindelse 4).

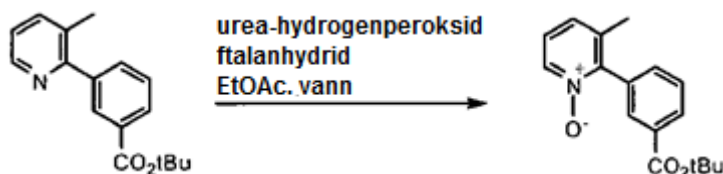


10

2-brom-3-metylpyridin (1,0 ekv.) løses i toluen (12 vol). K_2CO_3 (4,8 ekv.) settes til, etterfulgt av vann (3,5 vol), og blandingen oppvarmes til 65 °C under en strøm av N_2 i 1 time. 3-(*t*-butoksykarbonyl)fenylborsyre (1,05 ekv.) og $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0,015 ekv.) tilsettes deretter, og blandingen oppvarmes til 80 °C. Etter 2 timer slås oppvarmingen av, vann settes til (3,5 vol) og sjiktene tillates å separeres. Den organiske fasen vaskes deretter med vann (3,5 vol) og ekstraheres med 10 % vandig metansulfonsyre (2 ekv. MsOH, 7,7 vol). Den vandige fasen gjøres basisk med 50 % vandig NaOH (2 ekv.) og ekstraheres med EtOAc (8 vol). Det organiske sjiktet konsentreres for å gi ubearbeidet forbindelse 4 (82 %) som anvendes direkte i neste trinn.

20

Syntese av 2-(3-(*tert*-butoksykarbon)fenyl)-3-metylpyridin-1-oksid (forbindelse 5).

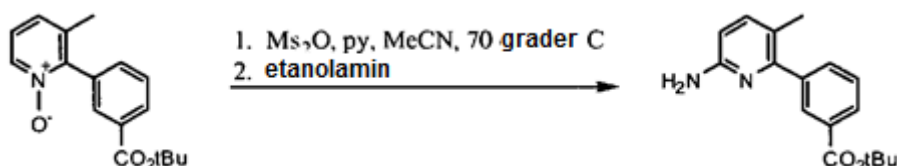


25

Forbindelse 4 (1,0 ekv.) løses i EtOAc (6 vol). Vann (0, 3 vol) settes til fulgt av urea-hydrogenperoksid (3 ekv.). Ftalsyreanhydridet (3 ekv.) settes til porsjonsvis som et fast stoff for å holde temperaturen i reaktoren under 45 °C.

Etter fullførelse av tilsetningen av ftalsyreanhydrid oppvarmes blandingen til 45 °C. Etter omrøring i ytterligere 4 timer slås oppvarmingen av. 10 % vekt-% vandig Na₂SO₃ (1,5 ekv.) settes til via tilsetningstrakt. Etter fullførelse av tilsetningen av Na₂SO₃ omrøres blandingen i ytterligere 30 minutter og sjiktene separeres. Det organiske sjiktet omrøres og 10 % vekt-% aq. Na₂CO₃ (2 ekv.) settes til. Etter omrøring i 30 minutter tillates sjiktene å separeres. Den organiske fasen vaskes 13 % volum-% aq NaCl. Den organiske fasen filtreres deretter og konsentreres for å gi ubearbeidet forbindelse 5 (95 %) som anvendes direkte i neste trinn.

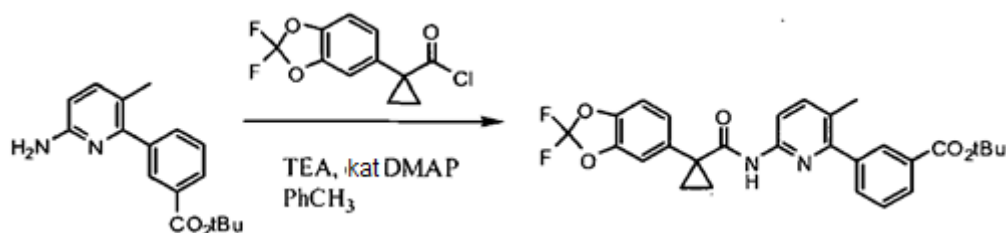
Syntese av *tert*-butyl-3-(6-amino-3-metylpyridin-2-yl)benzoat (forbindelse 6).



En løsning av forbindelse 5 (1 ekv.) og pyridin (4 ekv.) i MeCN (8 vol) oppvarmes til 70 °C. En løsning av metansulfonanhydrid (1,5 ekv.) i MeCN (2 vol) settes til over 50 min via tilsetningstrakt mens temperaturen holdes under 75 °C. Blandingen omrøres i ytterligere 0,5 timer etter fullført tilsetning. Blandingens tillates deretter å avkjøles til omgivelsestemperatur. Etanolamin (10 ekv.) settes til via tilsetningstrakt. Etter omrøring i 2 timer, settes vann (6 vol) til, og blandingen avkjøles til 10 °C. Etter omrøring i NLT 3 timer samles det faste stoffet ved filtrering og vaskes med vann (3 vol), 2:1 MeCN/vann (3 vol) og MeCN (2 x 1,5 vol). Det faste stoffet tørkes til konstant vekt (<1 % differanse) i en vakuumovn ved 50 °C med en svak N₂-strøm for å gi forbindelse 6 som et rødgul fast stoff (53 % utbytte).

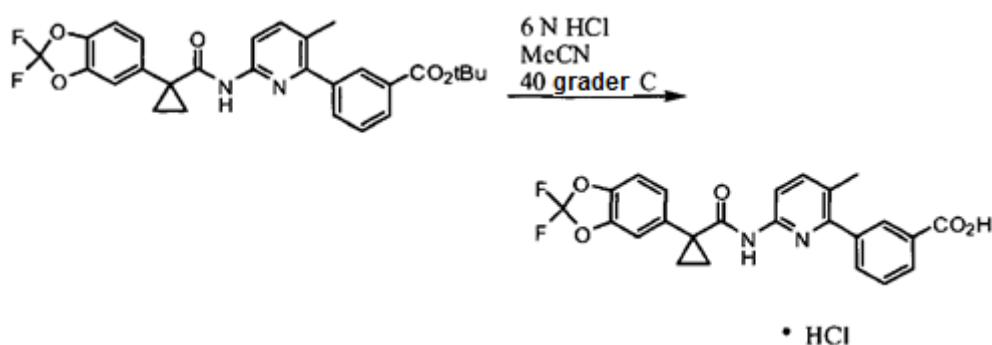
Syntese av 3-(6-(1-(2,2-difluorbenzo[d][1,3]dioksol-5-yl)syklopropankarboksamido)-3-metylpyridin-2-yl)-*t*-butylbenzoat (forbindelse 8).

58



Forbindelse 7 løses i toluen (2,5 vol basert på syreklorid) og settes til via tilsetningstrakt i en blanding av forbindelse 6 (1 ekv.), dimetylamino-
 5 pyridin (DMAP, 0,02 ekv.) og trietylamin (3,0 ekv.) i toluen (4 vol basert på forbindelse 6). Etter 2 timer tilsettes vann (4 vol basert på forbindelse 6) i reaksjonsblandingen. Etter omrøring i 30 minutt separeres sjiktene. Deretter
 10 filtreres den organiske fasen og konsentreres for å gi en tykk olje av forbindelse 8 (kvantitativt ubearbeidet utbytte). MeCN (3 vol basert på ubearbeidet produkt) settes til og destilleres inntil krystallisering oppstår. Vann (2 vol basert på
 15 ubearbeidet produkt) settes til, og blandingen omrøres i 2 h. Det faste stoffet samles ved filtrering, vaskes med 1:1 (etter volum) MeCN/vann (2 x 1 vol basert på ubearbeidet produkt) og tørkes delvis på filteret under vakuum. Det faste stoffet tørkes til konstant vekt (<1 % differanse) i en vakuumovn ved 60 °C med
 en svak N₂-strøm for å gi 3-(6-(1-(2,2-difluorbenzo[d][1,3]dioksol-5-yl)syklopropylkarboksamido)-3-metylpyridin-2-yl)-t-butylbenzoat som et brunt fast stoff.

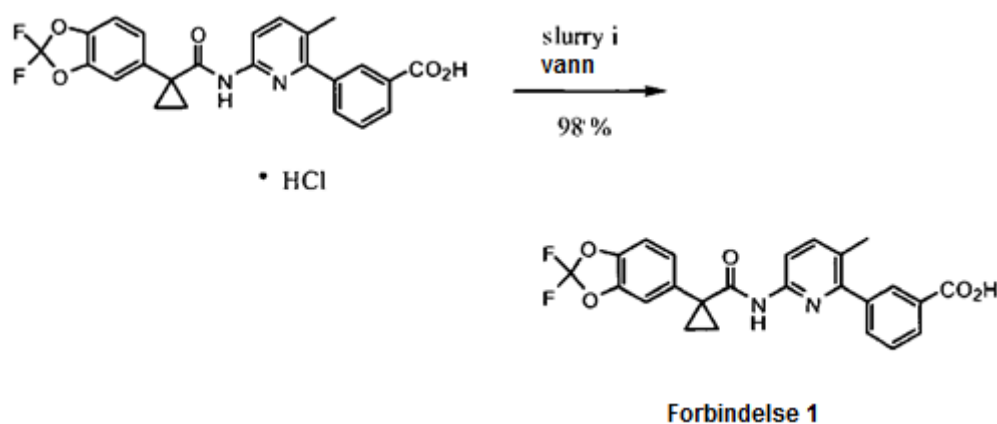
Syntese av syntese av 3-(6-(1-(2,2-difluorbenzo[d][1,3]dioksol-5-yl)syklopropylkarboksamido)-3-metylpyridin-2-yl)benzosyre • HCL salt (forbindelse 9).



Til en slurry av forbindelse 8 (1,0 ekv.) i MeCN (3,0 vol) settes det til vann (0,83
 25 vol) fulgt av konsentrert vandig HCl (0,83 vol). Blandingens oppvarmes til 45 ± 5

°C. Etter omrøring i 24 til 48 timer er omsetningen fullført og blandingen tillates å avkjøles til omgivelsestemperatur. Vann (1,33 vol) settes til, og blandingen omrøres. Det faste stoffet samles ved filtrering, vaskes med vann (2 x 0,3 vol) og tørkes delvis på filteret under vakuum. Det faste stoffet tørkes til konstant vekt (<1 % differanse) i en vakuumovn ved 60 °C med en svak N₂-strøm for å gi forbindelse 9 som et offwhite, fast stoff.

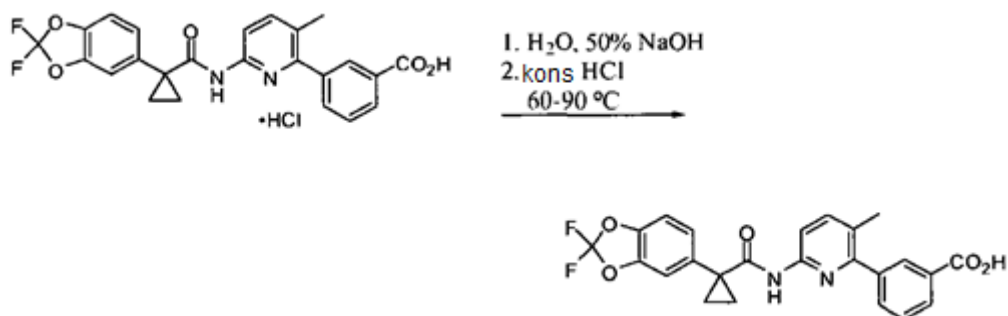
Syntese av 3-(6-(1-(2,2-difluorbenzo[d][1,3]dioksol-5-yl)syklopropankarboksamido)-3-metylpyridin-2-yl)benzosyre (forbindelse 1).



En slurry av 3-(6-(1-(2,2-difluorbenzo[d][1,3]dioksol-5-yl)syklopropankarboksamido)-3-metylpyridin-2-yl)benzosyre • HCl (1 ekv.) i vann (10 vol) omrøres ved omgivelsestemperatur. En prøve tas etter omrøring i 24 timer. Prøven filtreres, og det faste stoffet vaskes med vann (2 x). Prøven av det faste stoffet sendes til DSC-analyse. Når DSC-analyse indikerer fullført omdannelse til forbindelse 1, samles det faste stoffet ved filtrering, vaskes med vann (2 x 1,0 vol) og tørkes delvis på filteret under vakuum. Det faste stoffet tørkes til konstant vekt (<1 % differanse) i en vakuumovn ved 60 °C med en svak N₂-strøm for å gi forbindelse 1 som et offwhite, fast stoff (98 % utbytte).

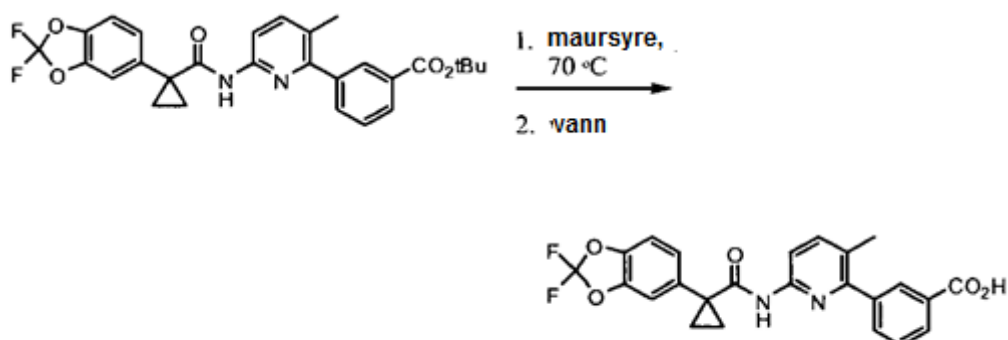
Syntese av 3-(6-(1-(2,2-difluorbenzo[d][1,3]dioksol-5-yl)syklopropankarboksamido)-3-metylpyridin-2-yl)benzosyre (forbindelse 1) ved anvendelse av vann og base.

60

**Forbindelse 1**

- 5 Til en slurry av 3-(6-(1-(2,2-difluorbenzo[d][1,3]dioksol-5-yl)syklopropylkarboksamido)-3-metylpyridin-2-yl)benzoesyre • HCl (1 ekv.) i vann (10 vol) omrørt ved omgivelsestemperatur, settes det til 50 % vekt-% aq. NaOH (2,5 ekv.). Blandingen omrøres i NLT 15 min eller inntil løsningen er homogen. Konsentrert HCl (4 ekv.) settes til for å krystallisere forbindelse 1. Blandingen oppvarmes til 60 °C eller 90 °C hvis det behøves for å redusere nivået av t-butylbenzoatesteren. Blandingen oppvarmes inntil HPLC-analyse indikerer NMT 0,8 % (AUC) t-butylbenzoatester. Blandingen avkjøles deretter til omgivelsestemperatur, og det faste stoffet samles ved filtrering, vaskes med vann (3 x 3,4 vol) og tørkes delvis på filteret under vakuum. Det faste stoffet tørkes til konstant vekt (<1 % differanse) i en vakuumovn ved 60 °C med en svak N₂-strøm for å gi forbindelse 1 som et offwhite, fast stoff (97 % utbytte).

Syntese av 3-(6-(1-(2,2-difluorbenzo[d][1,3]dioksol-5-yl)syklopropylkarboksamido)-3-metylpyridin-2-yl)benzoesyre (forbindelse 1) direkte fra benzoat.

**Forbindelse 1**

En løsning av 3-(6-(1-(2,2-difluorbenzo[d][1,3]dioksol-5-yl) syklopropankarboksamido)-3-metylpyridin-2-yl)-t-butylbenzoat (1,0 ekv.) i maursyre (3,0 vol) oppvarmes til 70 ± 10 °C. Omsetningen fortsettes inntil omsetningen er fullført (NMT 1,0 % AUC 3-(6-(1-(2,2-difluorbenzo[d][1,3]dioksol-5-yl) syklopropankarboksamido)-3-metylpyridin-2-yl)-t-butylbenzoat) eller oppvarming i NMT 8 h. Blandingen tillates å avkjøles til omgivelsestemperatur. Løsningen settes til i vann (6 vol) oppvarmet til 50 °C, og blandingen omrøres. Blandingen oppvarmes deretter til 70 ± 10 °C inntil nivået av 3-(6-(1-(2,2-difluorbenzo[d][1,3]dioksol-5-yl) syklopropankarboksamido)-3-metylpyridin-2-yl)-t-butylbenzoat er NMT 0,8 % (AUC). Det faste stoffet samles ved filtrering, vaskes med vann (2 x 3 vol) og tørkes delvis på filteret under vakuum. Det faste stoffet tørkes til konstant vekt (<1 % differanse) i en vakuumovn ved 60 °C med en svak N₂-strøm for å gi forbindelse 1 som et offwhite, fast stoff.

Et røntgendiffraksjonsmønster beregnet fra en enkelt krystallstruktur av forbindelse 1 i form I vises på figur 1. Tabell 1 viser de beregnede toppene for figur 1.

Tabell 1.

Topprangering	2θ-vinkel [grader]	Relativ intensitet [%]
11	14,41	48,2
8	14,64	58,8
1	15,23	100,0
2	16,11	94,7
3	17,67	81,9
7	19,32	61,3
4	21,67	76,5
5	23,40	68,7
9	23,99	50,8
6	26,10	67,4

Topprangering	2θ-vinkel [grader]	Relativ intensitet [%]
10	28,54	50,1

Et virkelig røntgenpulverdiffraksjonsmønster av forbindelse 1 i form I vises på figur 2. Tabell 2 viser de virkelige toppene for figur 2.

5

Tabell 2.

Topprangering	2θ-vinkel [grader]	Relativ intensitet [%]
7	7,83	37,7
3	14,51	74,9
4	14,78	73,5
1	15,39	100,0
2	16,26	75,6
6	16,62	42,6
5	17,81	70,9
9	21,59	36,6
10	23,32	34,8
11	24,93	26,4
8	25,99	36,9

10 Et overlegg av et røntgendiffraksjonsmønster beregnet fra en enkelt krystallstruktur av forbindelse 1 i form I og et virkelig røntgenpulverdiffraksjonsmønster av forbindelse 1 i form I vises på figur 3. Overlegget viser godt samsvar mellom de beregnede og virkelige topposisjonene, idet forskjellen bare er ca. 0,15 grader.

15

DSC-springen av forbindelse 1 i form I vises på figur 4. Smelting for forbindelse 1 i form I skjer ved ca. 204 °C.

Konformasjonale bilder av forbindelse 1 i form I basert på enkeltkrystallrøntgenanalyse vises på figur 5–8. Figur 6–8 viser hydrogenbinding mellom karboksylsyregrupper av en dimer og den resulterende stablingen som skjer i krystallet. Krystallstrukturen viser en tett pakking av molekylene. Forbindelse 1 i form I er monoklinisk, $P2_1/n$, med følgende enhetscelledimensjoner: $a = 4,9626(7) \text{ \AA}$, $b = 12,299(2) \text{ \AA}$, $c = 33,075(4) \text{ \AA}$, $\beta = 93,938(9)^\circ$, $V = 2014,0 \text{ \AA}^3$, $Z = 4$. Densiteten til forbindelse 1 i form I beregnet fra strukturelle data er $1,492 \text{ g/cm}^3$ ved 100 K.

^1H NMR-spektra for forbindelse 1 vises på figur 9–11 (figur 9 og 10 viser forbindelse 1 i form I i en 50 mg/ml, 0,5 metylcellulose-polysorbat 80-suspensjon, og figur 11 viser forbindelse 1 som HCl-salt).

Tabell 3 nedenfor viser ytterligere analytiske data for forbindelse 1.

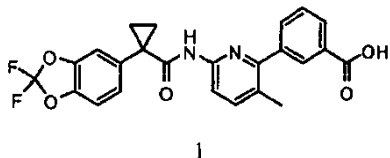
Tabell 3.

Smnst. nr.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
1	453,3	1,93	H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) 9,14 (s, 1H), 7,99-7,93 (m, 3H), 7,80-7,78 (m, 1H), 7,74-7,72 (m, 1H), 7,60-7,55 (m, 2H), 7,41-7,33 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,53-1,51 (m, 2H), 1,19-1,17 (m, 2H)

Ytterligere beskrivelse av oppfinnelsen:

punkt 1–103

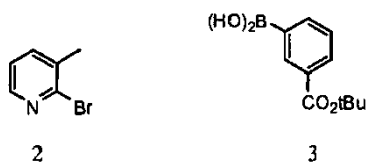
1. En fremgangsmåte for fremstilling av forbindelse 1:



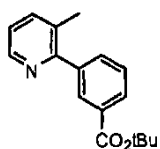
omfattende trinnene med:

i) tilveiebringelse av 2-brom-3-metylpyridin (forbindelse 2) og 3-(*t*-butoksykarbonyl)fenylborsyre (forbindelse 3),

64

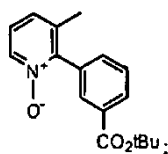


ii) kryssbinding av forbindelse 2 og forbindelse 3 i en bifasisk blanding omfattende vann, et første organisk løsemiddel, en første base og en overgangsmetallkatalysator for å fremstille forbindelse 4,

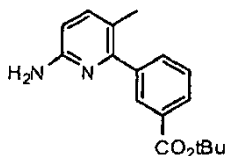


5

iii) oksidering av forbindelse 4 for å fremstille forbindelse 5,



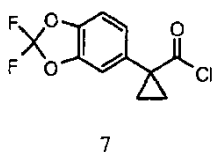
iv) tilsetning av en amingruppe til posisjon 6 i pyridylenheten for å fremstille forbindelse 6,



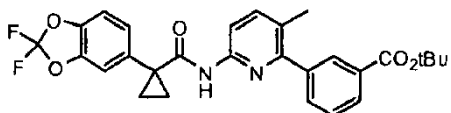
10

6 ;

v) omsetning av forbindelse 6 med forbindelse 7,



i et andre organisk løsemiddel i nærværet av en andre base for å fremstille forbindelse 8,

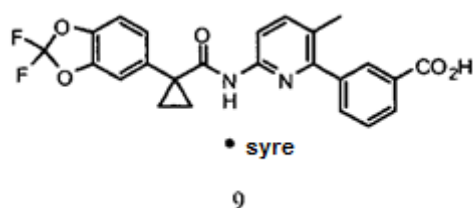


15

8 ;

vi) av-esterifisering av forbindelse 8 i en bifasisk blanding omfattende vann, et tredje organisk løsemiddel og en første syre for å fremstille forbindelse 9,

65



og

vii) slemming eller oppløsning av forbindelse 9 i et egnet løsemiddel i en effektiv tidsperiode for å fremstille forbindelse 1.

5 2. Fremgangsmåten ifølge punkt 1, hvori et første organiske løsemiddelet er et aprotisk løsemiddel.

3. Fremgangsmåte ifølge punkt 1, hvori det første organiske løsemiddelet er toulén.

10 4. Fremgangsmåten ifølge punkt 1, hvori et første organiske løsemiddelet er et protisk løsemiddel.

5. Fremgangsmåten ifølge punkt 1, hvori det første organiske løsemiddelet er valgt fra metanol, etanol eller isopropanol.

6. Fremgangsmåten ifølge punkt 1, hvori den første basen er en uorganisk base.

7. Fremgangsmåten ifølge punkt 1, hvori den første basen er kaliumkarbonat.

15 8. Fremgangsmåten ifølge punkt 1, hvori overgangsmetall-katalysatoren er en palladiumbasert katalysator.

9. Fremgangsmåten ifølge punkt 1, hvori den palladiumbaserte katalysatoren er Pd(dppf)Cl₂.

20 10. Fremgangsmåten ifølge punkt 1, hvori kryssbindingsomsetningen utføres mellom 60 °C og 100 °C.

11. Fremgangsmåten ifølge punkt 1, hvori oksideringsomsetningen utføres ved anvendelse av et peroksid.

12. Fremgangsmåten ifølge punkt 1, hvori oksideringsomsetningen utføres ved anvendelse av pereddiksyre.

25 13. Fremgangsmåten ifølge punkt 1, hvori oksideringsomsetningen utføres i nærværet av et anhydrid.

14. Fremgangsmåten ifølge punkt 1, hvori oksideringsomsetningen utføres i nærværet av ftalsyreanhydrid.

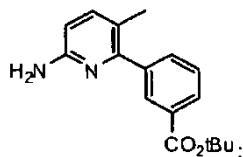
30 15. Fremgangsmåten ifølge punkt 1, hvori oksideringsomsetningen utføres mellom 25 °C og 65 °C.

16. Fremgangsmåten ifølge punkt 1, hvori amineringsomsetningen utføres i nærværet av en sulfonylforbindelse.
17. Fremgangsmåten ifølge punkt 1, hvori amineringsomsetningen utføres i nærværet av metansulfonanhydrid.
- 5 18. Fremgangsmåten ifølge punkt 1, hvori amineringsreagensen anvendt i amineringsomsetningen er et alkoholamin.
19. Fremgangsmåten ifølge punkt 1, hvori amineringsreagensen anvendt i amineringsomsetningen er etanolamin.
- 10 20. Fremgangsmåten ifølge punkt 1, hvori det andre organiske løsemiddelet er et aprotisk løsemiddel.
21. Fremgangsmåten ifølge punkt 1, hvori det andre organiske løsemiddelet er toluen.
22. Fremgangsmåten ifølge punkt 1, hvori den andre basen er en organisk base.
23. Fremgangsmåten ifølge punkt 1, hvori den andre basen er trietylamin.
- 15 24. Fremgangsmåten ifølge punkt 1, hvori omsetningen mellom forbindelse 6 og forbindelse 7 utføres i nærværet av et katalytisk amin.
25. Fremgangsmåten ifølge punkt 1, hvori omsetningen mellom forbindelse 6 og forbindelse 7 utføres i nærværet av en katalytisk mengde dimetylaminopyridin.
- 20 26. Fremgangsmåten ifølge punkt 1, hvori det tredje organiske løsemiddelet er et aprotisk løsemiddel.
27. Fremgangsmåten ifølge punkt 1, hvori det tredje organiske løsemiddelet er acetonitril.
28. Fremgangsmåten ifølge punkt 1, hvori den første syren er en uorganisk syre.
29. Fremgangsmåten ifølge punkt 1, hvori den første syren er saltsyre.
- 25 30. Fremgangsmåten ifølge punkt 1, hvori av-esterifiseringsomsetningen utføres mellom 20 °C og 60 °C.
31. Fremgangsmåten ifølge punkt 1, hvori det passende løsemiddelet er valgt fra vann eller en 50 % blanding av metanol og vann.
32. Fremgangsmåten ifølge punkt 1, hvori det passende løsemiddelet er vann.
- 30 33. Fremgangsmåten ifølge punkt 1, hvori det effektive tidsrommet er mellom 2 og 24 timer.

34. Fremgangsmåten ifølge punkt 1, ytterligere omfattende trinnet med filtrering av slurryen av forbindelse 1 eller konsentrasjon av løsningen av forbindelse 1 for å iverksette rekrystallisering og filtrering av den rekrystalliserte forbindelsen 1.

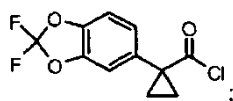
35. En fremgangsmåte for fremstilling av forbindelse 1 omfatter trinnet med:

5 i) omsetning av forbindelse 6,



6

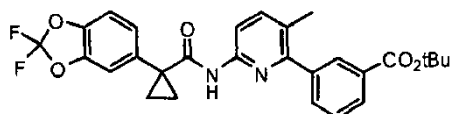
med forbindelse 7,



7,

i et andre organisk løsemiddel i nærværet av en andre base for å fremstille forbindelse 8,

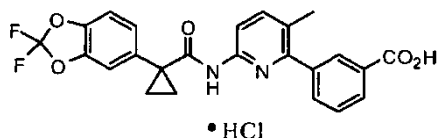
10



8

;

ii) av-esterifisering av forbindelse 8 i en bifasisk blanding omfattende vann, et tredje organisk løsemiddel og en første syre for å fremstille forbindelse 9,



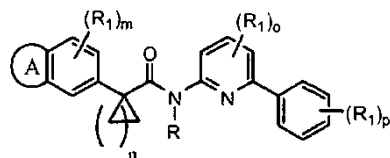
9

;

iii) slemming eller oppløsning av forbindelse 9 i et egnet løsemiddel i en effektiv tidsperiode for å fremstille forbindelse I.

15

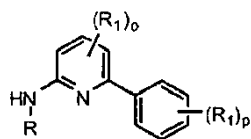
36. En fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel 1 ;



1

omfattende trinnet med:

ia) omsetning av en forbindelse med formel 6a:



6a

hvor

R er H, C₁₋₆ alifatisk, aryl, aralkyl, heteroaryl, sykloalkyl eller heterosykloalkyl;

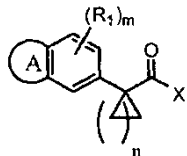
- 5 R₁ er uavhengig valgt fra -R^j, -OR^j, -N(R^j)₂, -NO₂, halogen, -CN, -C₁₋₄haloalkyl, -C₁₋₄haloalkoksy, -C(O)N(R^j)₂, -NR^jC(O)R^j, -SOR^j, -SO₂R^j, -SO₂N(R^j)₂, -NR^jSO₂R^j, -COR^j, -CO₂R^j, -NR^jSO₂N(R^j)₂, -COCOR^j;

R^j er hydrogen eller C₁₋₆-alifatisk;

o er et heltall fra 0 til og med 3; og

- 10 p er et heltall fra 0 til og med 5;

med en forbindelse med formel 7a:



7a

hvor

A er en fusjonert sykloalkyl-, heterosykloalkyl-, aryl- eller heteroarylring;

- 15 R₁ er uavhengig valgt fra -R^j, -OR^j, -N(R^j)₂, -NO₂, halogen, -CN, -C₁₋₄haloalkyl, -C₁₋₄haloalkoksy, -C(O)N(R^j)₂, -NR^jC(O)R^j, -SOR^j, -SO₂R^j, -SO₂N(R^j)₂, -NR^jSO₂R^j, -COR^j, -CO₂R^j, -NR^jSO₂N(R^j)₂, -COCOR^j;

R^j er hydrogen eller C₁₋₆-alifatisk;

m er et heltall fra 0 til og med 3;

- 20 n er et heltall fra 1 til og med 4; og

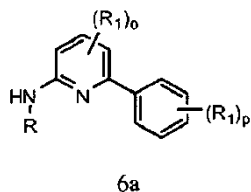
X er et halo eller OH;

i et andre organisk løsemiddel i nærværet av en andre base.

37. Fremgangsmåten ifølge punkt 36, hvor det andre organiske løsemiddelet er et aprotisk løsemiddel.

- 25 38. Fremgangsmåte ifølge punkt 36, hvor det andre organiske løsemiddelet er toluen.

39. Fremgangsmåten ifølge punkt 36, hvori den andre basen er en organisk base.
40. Fremgangsmåten ifølge punkt 36, hvori den andre basen er trietylamin.
41. Fremgangsmåten ifølge punkt 36, hvori omsetningen mellom forbindelse 6a og forbindelse 7a utføres i nærværet av et katalytisk amin.
42. Fremgangsmåten ifølge punkt 36, hvori omsetningen mellom forbindelse 6a og forbindelse 7a utføres i nærværet av en katalytisk mengde dimetylaminopyridin.
43. Fremgangsmåten ifølge punkt 36, hvori når R_1 på fenytringen i formel 1 er en ester, omfatter fremgangsmåten ytterligere av-esterifisering av forbindelsen med formel 1 i en bifasisk blanding omfattende vann, et tredje organisk løsemiddel og en første syre for å gi et syresalt.
44. Fremgangsmåten ifølge punkt 43, hvori det tredje organiske løsemiddelet er acetonitril.
45. Fremgangsmåten ifølge punkt 43 er den første syren en uorganisk syre.
46. Fremgangsmåten ifølge punkt 43, hvori den første syren er saltsyre.
47. Fremgangsmåten ifølge punkt 43, hvori av-esterifiseringsomsetningen utføres mellom 20 °C og 60 °C.
48. Fremgangsmåten ifølge punkt 43, hvori syresaltet omdannes til den frie formen, form I, ved slemming eller oppløsning av syresaltet i et egnet løsemiddel i en effektiv tidsperiode.
49. Fremgangsmåten ifølge punkt 48, hvori det passende løsemiddelet er valgt fra vann eller en 50 % blanding av metanol og vann.
50. Fremgangsmåte ifølge punkt 48, hvori det passende løsemiddelet er vann.
51. Fremgangsmåten ifølge punkt 48, hvori det effektive tidsrommet er mellom 2 og 24 timer.
52. Fremgangsmåten ifølge punkt 48, ytterligere omfattende trinnet med filtrering av slurryen av forbindelsen med formel 1 i form I eller konsentrasjon av løsningen av forbindelsen med formel 1 i form I for å iverksette rekrystallisering og filtrering av den rekrystalliserte forbindelsen med formel 1 i form I.
53. En fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel 6a:



hvor

R er H, C₁₋₆ alifatisk, aryl, aralkyl, heteroaryl, sykloalkyl eller heterosykloalkyl;

5 R₁ er uavhengig valgt fra -R^j, -OR^j, -N(R^j)₂, -NO₂, halogen, -CN, -C₁₋₄haloalkyl, -C₁₋₄haloalkoksy, -C(O)N(R^j)₂, -NR^jC(O)R^j, -SOR^j, -SO₂R^j, -SO₂N(R^j)₂, -NR^jSO₂R^j, -COR^j, -CO₂R^j, -NR^jSO₂N(R^j)₂, -COCOR^j ;

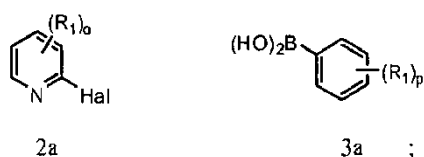
R^j er hydrogen eller C₁₋₆-alifatisk;

o er et heltall fra 0 til og med 3; og

p er et heltall fra 0 til og med 5;

10 omfattende trinnene med:

ib) tilveiebringelse av forbindelse 2a og forbindelse 3a,



hvor

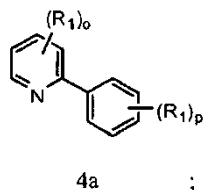
15 R₁ er uavhengig valgt fra -R^j, -OR^j, -N(R^j)₂, -NO₂, halogen, -CN, -C₁₋₄haloalkyl, -C₁₋₄haloalkoksy, -C(O)N(R^j)₂, -NR^jC(O)R^j, -SOR^j, -SO₂R^j, -SO₂N(R^j)₂, -NR^jSO₂R^j, -COR^j, -CO₂R^j, -NR^jSO₂N(R^j)₂, -COCOR^j ;

R^j er hydrogen eller C₁₋₆-alifatisk;

o er et heltall fra 0 til og med 4; og

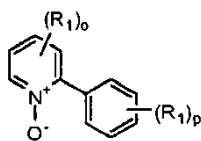
p er et heltall fra 0 til og med 5;

20 iib) kryssbinding av forbindelse 2a og forbindelse 3a i en bifasisk blanding omfattende vann, et første organisk løsemiddel, en første base og en overgangsmetallkatalysator for å fremstille forbindelse 4a,



hvor R₁, o og p er som definert for forbindelsene 2a og 3a over;

iiib) oksidering av forbindelse 4a for å fremstille forbindelse 5a,

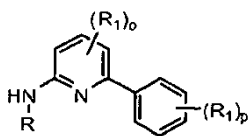


5a ;

hvor R_1 , o og p er som definert for forbindelsene 2a og 3a over;

ivb) tilsetning av en amingruppe til posisjon 6 i pyridylenheten for å fremstille forbindelse 6a,

5



6a ;

hvor

R er H, C_{1-6} alifatisk, aryl, aralkyl, heteroaryl, sykloalkyl eller heterosykloalkyl;
og

10 R_1 , o og p er definert for forbindelsene 2a og 3a over.

54. Fremgangsmåten ifølge punkt 53, hvor et første organiske løsemiddelet er et aprotisk løsemiddel.

55. Fremgangsmåten ifølge punkt 53, hvor det første organiske løsemiddelet er toluen.

15 56. Fremgangsmåten ifølge punkt 53, hvor et første organiske løsemiddelet er et protisk løsemiddel.

57. Fremgangsmåten ifølge punkt 53, hvor den første basen er en uorganisk base.

58. Fremgangsmåten ifølge punkt 53, hvor den første basen er kaliumkarbonat.

20 59. Fremgangsmåten ifølge punkt 53, hvor overgangsmetallkatalysatoren er en palladiumbasert katalysator.

60. Fremgangsmåten ifølge punkt 53, hvor den palladiumbaserte katalysatoren er $Pd(dppf)Cl_2$.

25 61. Fremgangsmåten ifølge punkt 53, hvor kryssbindingsomsetningen utføres mellom 60 °C og 100 °C.

62. Fremgangsmåten ifølge punkt 53, hvor oksideringsomsetningen utføres ved anvendelse av et peroksid.

63. Fremgangsmåten ifølge punkt 53, hvori oksideringsomsetningen utføres ved anvendelse av pereddiksyre.

64. Fremgangsmåten ifølge punkt 53, hvori oksideringsomsetningen utføres i nærværet av et anhydrid.

5 65. Fremgangsmåten ifølge punkt 53, hvori oksideringsomsetningen utføres i nærværet av ftalsyreanhydrid.

66. Fremgangsmåten ifølge punkt 53, hvori oksideringsomsetningen utføres mellom 25 °C og 65 °C.

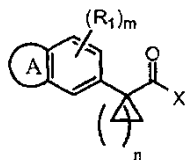
10 67. Fremgangsmåten ifølge punkt 53, hvori amineringsomsetningen utføres i nærværet av en sulfonylforbindelse.

68. Fremgangsmåten ifølge punkt 53, hvori amineringsomsetningen utføres i nærværet av metansulfonanhydrid.

69. Fremgangsmåten ifølge punkt 53, hvori amineringsreagensen anvendt i amineringsomsetningen er et alkoholamin.

15 70. Fremgangsmåten ifølge punkt 53, hvori amineringsreagensen anvendt i amineringsomsetningen er etanolamin.

71. En fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel 7a:



7a

hvor

20 A er en fusjonert sykloalkyl-, heterosykloalkyl-, aryl- eller heteroarylring;

R_1 er uavhengig valgt fra $-R^j$, $-OR^j$, $-N(R^j)_2$, $-NO_2$, halogen, $-CN$, $-C_{1-4}$ haloalkyl, $-C_{1-4}$ haloalkoksy, $-C(O)N(R^j)_2$, $-NR^jC(O)R^j$, $-SOR^j$, $-SO_2R^j$, $-SO_2N(R^j)_2$, $-NR^jSO_2R^j$, $-COR^j$, $-CO_2R^j$, $-NR^jSO_2N(R^j)_2$, $-COCOR^j$;

R^j er hydrogen eller C_{1-6} -alifatisk;

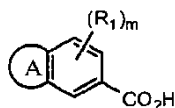
25 m er et heltall fra 0 til og med 3;

n er et heltall fra 1 til og med 4; og

X er et halid eller OH;

omfattende trinnene med

ic) redusering av forbindelse 10a i et fjerde organisk løsemiddel:



10a

hvor

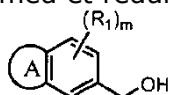
A er en fusjonert sykloalkyl-, heterosykloalkyl-, aryl- eller heteroarylring;

- 5 R_1 er uavhengig valgt fra $-R^J$, $-OR^J$, $-N(R^J)_2$, $-NO_2$, halogen, $-CN$, $-C_{1-4}$ haloalkyl, $-C_{1-4}$ haloalkoksy, $-C(O)N(R^J)_2$, $-NR^J C(O)R^J$, $-SOR^J$, $-SO_2R^J$, $-SO_2N(R^J)_2$, $-NR^J SO_2R^J$, $-COR^J$, $-CO_2R^J$, $-NR^J SO_2N(R^J)_2$, $-COCOR^J$;

R^J er hydrogen eller C_{1-6} -alifatisk; og

m er et heltall fra 0 til og med 3,

med et reduksjonsmiddel for å fremstille forbindelse 1 la:

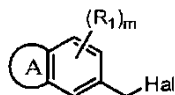


11a

10

hvor ring A, R_1 og m er som definert i forbindelse 10a over;

ii) omsetning av forbindelse 11a med et første halogeneringsmiddel i et femte organisk løsemiddel for å fremstille forbindelse 12a:

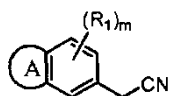


12a

15

hvor ring A, R_1 og m er som definert i forbindelse 10a over og Hal er et halid;

iiic) omsetning av forbindelse 12a med et cyanid for å fremstille forbindelse 13a:

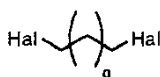


13a

hvor ring A, R_1 og m er som definert i forbindelse 10a over;

20

iv) omsetning av forbindelse 13a med en forbindelse med formel 13aa i nærværet av en tredje base:

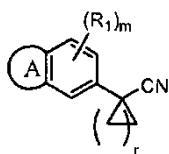


13aa

hvor

Hal er et halid; og

q er et heltall fra 0 til og med 3; for å fremstille en forbindelse med formel 14a:



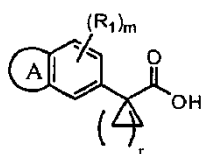
14a

hvor

r er et heltall fra 1 til og med 4; og

5 ring A, R_1 og m er som definert i forbindelse 10a over;

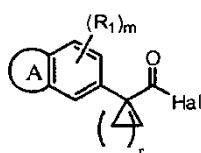
vc) sekvensiell omsetning av forbindelse 14a med en hydroksidbase og andre syre for å danne forbindelse 15a, som er forbindelse 7a når $X = OH$:



15a

hvor r, ring A, R_1 og m er som definert i forbindelse 14a over; og

10 vic) omsetning av forbindelse 15a med et andre halogeneringsmiddel i et sjette organisk løsemiddel for å danne forbindelse 16a, som er forbindelse 7a når $X =$ halid:



16a

hvor

15 Hal er halid; og

r, ring A, R_1 og m er som definert i forbindelse 14a over.

72. Fremgangsmåten ifølge punkt 71, hvor det fjerde organiske løsemiddelet er et aprotisk løsemiddel.

73. Fremgangsmåte ifølge punkt 71, hvor det fjerde organiske løsemiddelet er toluen.

20

74. Fremgangsmåten ifølge punkt 71, hvor reduksjonsmiddelet er et hydrid.

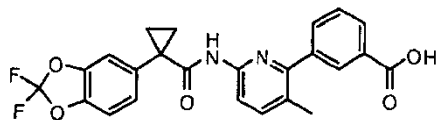
75. Fremgangsmåten ifølge punkt 71, hvor reduksjonsmiddelet er natrium bis(2-metoksyetoksy)aluminumhydrid.

76. Fremgangsmåten ifølge punkt 71, hvori reduksjonsomsetningen utføres mellom 15 °C og 40 °C.
77. Fremgangsmåten ifølge punkt 71, hvori det femte organiske løsemiddelet er et aprotisk løsemiddel.
- 5 78. Fremgangsmåten ifølge punkt 71, hvori det femte organiske løsemiddelet er metyl-t-butyleter.
79. Fremgangsmåten ifølge punkt 71, hvori det første halogeneringsmiddelet er tionylklorid.
- 10 80. Fremgangsmåten ifølge punkt 71, hvori omsetningen av forbindelse 11a med en første halogeneringsreaksjon utføres mellom 15 °C og 30 °C.
81. Fremgangsmåten ifølge punkt 71, hvori cyanidet er natriumcyanid.
82. Fremgangsmåten ifølge punkt 71, hvori omsetningen av forbindelse 12a med et cyanid utføres mellom 30 °C og 40 °C.
- 15 83. Fremgangsmåten ifølge punkt 71, hvori den tredje basen er en uorganisk base.
84. Fremgangsmåten ifølge punkt 71, hvori den tredje basen er kaliumhydroksid.
85. Fremgangsmåten ifølge punkt 71, hvori forbindelse 13aa er 1-brom-2-kloretan.
- 20 86. Fremgangsmåten ifølge punkt 71, hvori omsetningen av forbindelse 13a med en forbindelse med formel 13aa utføres mellom 50 °C og 90 °C.
87. Fremgangsmåten ifølge punkt 71, hvori hydroksidbasen er natriumhydroksid.
88. Fremgangsmåten ifølge punkt 71, hvori den andre syren er en uorganisk syre.
- 25 89. Fremgangsmåten ifølge punkt 71, hvori den andre syren er saltsyre.
90. Fremgangsmåten ifølge punkt 71, hvori omsetningen i rekkefølge av forbindelse 14a med en hydroksidbase og andre syre utføres mellom 70 °C og 90 °C.
- 30 91. Fremgangsmåten ifølge punkt 71, hvori det sjette organiske løsemidlet er et aprotisk løsemiddel.
92. Fremgangsmåte ifølge punkt 71, hvori det sjette organiske løsemiddelet er toluen.

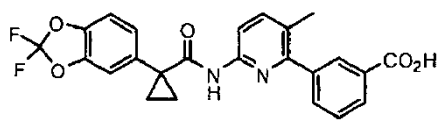
93. Fremgangsmåten ifølge punkt 71, hvori det andre halogeneringsmiddelet er tionylklorid.

94. Fremgangsmåten ifølge punkt 71, hvori omsetningen av forbindelse 15a med et andre halogeneringsmiddel utføres mellom 40 °C og 80 °C.

5 95. En fremgangsmåte for fremstilling av forbindelse 1 fra forbindelse 9 under:



1



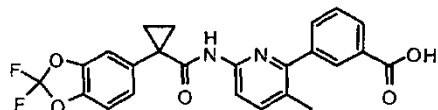
• HCl

9

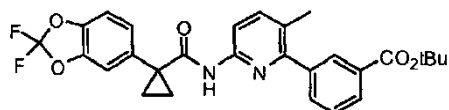
;

10 nevnte fremgangsmåte omfattende trinnet med slemming av forbindelse 9 i et egnet løsemiddel og omrøring i en effektiv tidsperiode for å fremstille forbindelse 1.

96. En fremgangsmåte for fremstilling av forbindelse 1 fra forbindelse 8 under



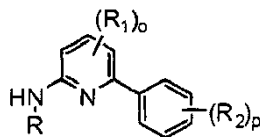
1



8

15 omfattende omsetning av forbindelse 1 med maursyre mellom 60 °C og 80 °C.

97. En forbindelse med formel 6b:



6b

hvor

20 R er H, C₁₋₆ alifatisk, aryl, aralkyl, heteroaryl, sykloalkyl eller heterosykloalkyl;

R_1 og R_2 er uavhengig valgt fra $-R^j$, $-OR^j$, $-N(R^j)_2$, $-NO_2$, halogen, $-CN$, $-C_{1-4}$ haloalkyl, $-C_{1-4}$ haloalkoksy, $-C(O)N(R^j)_2$, $-NR^jC(O)R^j$, $-SOR^j$, $-SO_2R^j$, $-SO_2N(R^j)_2$, $-NR^jSO_2R^j$, $-COR^j$, $-CO_2R^j$, $-NR^jSO_2N(R^j)_2$, $-COCOR^j$;

R^j er hydrogen eller C_{1-6} -alifatisk;

5 o er et heltall fra 0 til og med 3; og

p er et heltall fra 0 til og med 5.

98. Forbindelsen ifølge krav 97, hvori R er H.

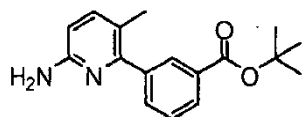
99. Forbindelsen ifølge punkt 97, hvori R_1 er C_{1-6} alifatisk og o er 1.

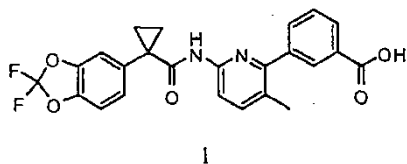
100. Forbindelsen ifølge krav 97, hvori R_1 er metyl og o er 1.

10 101. Forbindelsen ifølge punkt 97, hvori R_2 er $-CO_2R^j$ og p er 1.

102. Forbindelsen ifølge punkt 97, hvori R_2 er $-CO_2R^j$, R^j er C_{1-6} alifatisk og p er 1.

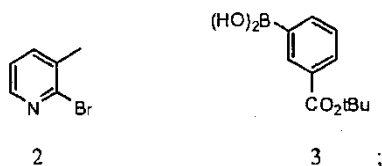
103. Forbindelsen



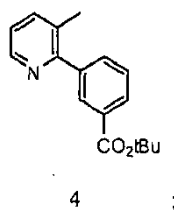
Patentkrav**1. Fremgangsmåte for fremstilling av forbindelse 1:**

omfattende trinnene med:

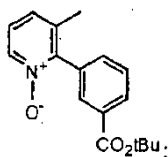
- 5 i) tilveiebringelse av 2-brom-3-metylpyridin (forbindelse 2) og 3-(t-butoksykarbonyl)fenylborsyre (forbindelse 3),



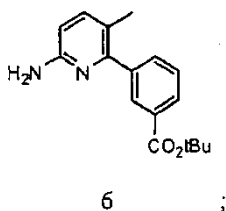
- 10 ii) kryssbinding av forbindelse 2 og forbindelse 3 i en bifasisk blanding omfattende vann, et første organisk løsemiddel, en første base og en overgangsmetallkatalysator for å fremstille forbindelse 4,



- iii) oksidering av forbindelse 4 for å fremstille forbindelse 5,

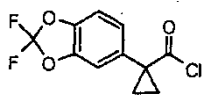


- 15 iv) tilsetning av en amingruppe til posisjon 6 i pyridylenheten for å fremstille forbindelse 6,



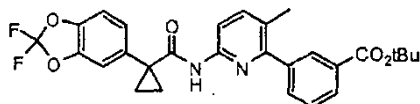
- v) omsetning av forbindelse 6 med forbindelse 7,

79



7

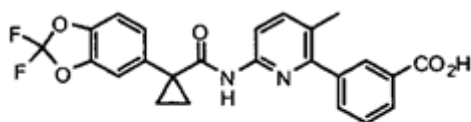
i et andre organisk løsemiddel i nærværet av en andre base for å fremstille forbindelse 8,



8

;

- 5 vi) av-esterifisering av forbindelse 8 i en bifasisk blanding omfattende vann, et tredje organisk løsemiddel og en første syre for å fremstille forbindelse 9,



• syre

9

;

og

- vii) slemming eller oppløsning av forbindelse 9 i et egnet løsemiddel i en effektiv tidsperiode for å fremstille forbindelse 1.

10

2. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori det første, andre og/eller tredje organiske løsemiddelet er et aprotisk løsemiddel.

15

3. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori det første og/eller andre organiske løsemiddelet er toluen.

4. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori et første organiske løsemiddelet er et protisk løsemiddel, metanol, etanol eller isopropanol.

20

5. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori den første basen er en uorganisk base eller kaliumkarbonat.

6. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori overgangsmetallkatalysatoren er en palladiumbasert katalysator eller Pd(dppf)Cl₂.

25

7. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori oksideringsomsetningen utføres ved anvendelse av et peroksid eller pereddiksyre.

5 **8.** Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori oksideringsomsetningen utføres i nærværet av et anhydrid eller i nærværet av ftalsyreanhydrid.

9. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori amineringsomsetningen utføres i nærværet av en sulfonylforbindelse eller i nærværet av metansulfonanhydrid.

10 **10.** Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori amineringsreagensen anvendt i amineringsomsetningen er et alkoholamin eller etanolamin.

11. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori den andre basen er en organisk base eller trietylamin.

15

12. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori omsetningen mellom forbindelse 6 og forbindelse 7 utføres i nærværet av et katalytisk amin eller i nærværet av en katalytisk mengde dimetylaminopyridin.

20

13. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori det tredje organiske løsemiddelet er acetonitril.

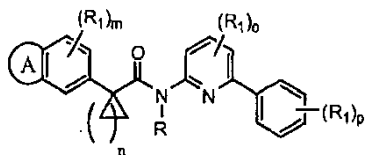
14. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori den første syren er en uorganisk syre eller saltsyre.

25

15. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori det passende løsemiddelet er valgt fra vann eller en 50 % blanding av metanol og vann eller vann.

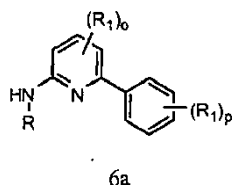
30 **16.** Fremgangsmåten ifølge krav 1, ytterligere omfattende trinnet med filtrering av slurryen av forbindelse 1 eller konsentrasjon av løsningen av forbindelse 1 for å iverksette rekrystallisering og filtrering av den rekrystalliserte forbindelsen 1.

17. En fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel 1:



omfattende trinnet med:

ia) omsetning av en forbindelse med formel 6a:



hvor

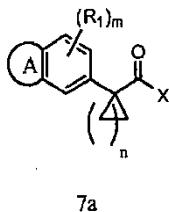
- 5 R er H, C₁₋₆ alifatisk, aryl, aralkyl, heteroaryl, sykloalkyl eller heterosykloalkyl;
 R₁ er uavhengig valgt fra -R^J, -OR^J, -N(R^J)₂, -NO₂, halogen, -CN, -C₁₋₄haloalkyl, -C₁₋₄haloalkoksy, -C(O)N(R^J)₂, -NR^JC(O)R^J, -SOR^J, -SO₂R^J, -SO₂N(R^J)₂, -NR^JSO₂R^J, -COR^J, -CO₂R^J, -NR^JSO₂N(R^J)₂, -COCOR^J;

R^J er hydrogen eller C₁₋₆-alifatisk;

- 10 o er et heltall fra 0 til og med 3; og

p er et heltall fra 0 til og med 5;

med en forbindelse med formel 7a:



hvor

- 15 A er et fusjonert heterosykloalkylaryl, ring;
 R₁ er uavhengig valgt fra -R^J, -OR^J, -N(R^J)₂, -NO₂, halogen, -CN, -C₁₋₄haloalkyl, -C₁₋₄haloalkoksy, -C(O)N(R^J)₂, -NR^JC(O)R^J, -SOR^J, -SO₂R^J, -SO₂N(R^J)₂, -NR^JSO₂R^J, -COR^J, -CO₂R^J, -NR^JSO₂N(R^J)₂, -COCOR^J;

R^J er hydrogen eller C₁₋₆-alifatisk;

- 20 m er et heltall fra 0 til og med 3;

n er et heltall fra 1 til og med 4; og

X er et halo eller OH;

i et andre organisk løsemiddel i nærværet av en andre base.

18. Fremgangsmåten ifølge krav 17, hvori det andre organiske løsemiddelet er et aprotisk løsemiddel.
- 5 19. Fremgangsmåte ifølge krav 17, hvori det andre organiske løsemiddelet er toluen.
20. Fremgangsmåten ifølge krav 17, hvori den andre basen er en organisk base.
- 10 21. Fremgangsmåten ifølge krav 17, hvori den andre basen er trietylamin.
22. Fremgangsmåten ifølge krav 17, hvori omsetningen mellom forbindelse 6a og forbindelse 7a utføres i nærværet av et katalytisk amin.
- 15 23. Fremgangsmåten ifølge krav 17, hvori omsetningen mellom forbindelse 6a og forbindelse 7a utføres i nærværet av en katalytisk mengde dimetylaminopyridin.
- 20 24. Fremgangsmåten ifølge krav 17, hvori når R_1 på fenyrlingen i formel 1 er en ester, omfatter fremgangsmåten ytterligere av-esterifisering av forbindelsen med formel 1 i en bifasisk blanding omfattende vann, et tredje organisk løsemiddel og en første syre for å gi et syresalt.
- 25 25. Fremgangsmåten ifølge krav 24, hvori det tredje organiske løsemiddelet er acetonitril.
26. Fremgangsmåten ifølge krav 24, den første syren er en uorganisk syre.
27. Fremgangsmåten ifølge krav 24, hvori den første syren er saltsyre.
- 30 28. Fremgangsmåten ifølge krav 24, hvori av-esterifiseringsomsetningen utføres mellom 20 °C og 60 °C.
- 35 29. Fremgangsmåten ifølge krav 24, hvori syresaltet omdannes til den frie formen, form I, ved slemming eller oppløsning av syresaltet i et egnet løsemiddel i en effektiv tidsperiode.

30. Fremgangsmåten ifølge krav 29, hvori det passende løsemiddelet er valgt fra vann eller en 50 % blanding av metanol og vann.

31. Fremgangsmåte ifølge krav 29, hvori det passende løsemiddelet er vann.

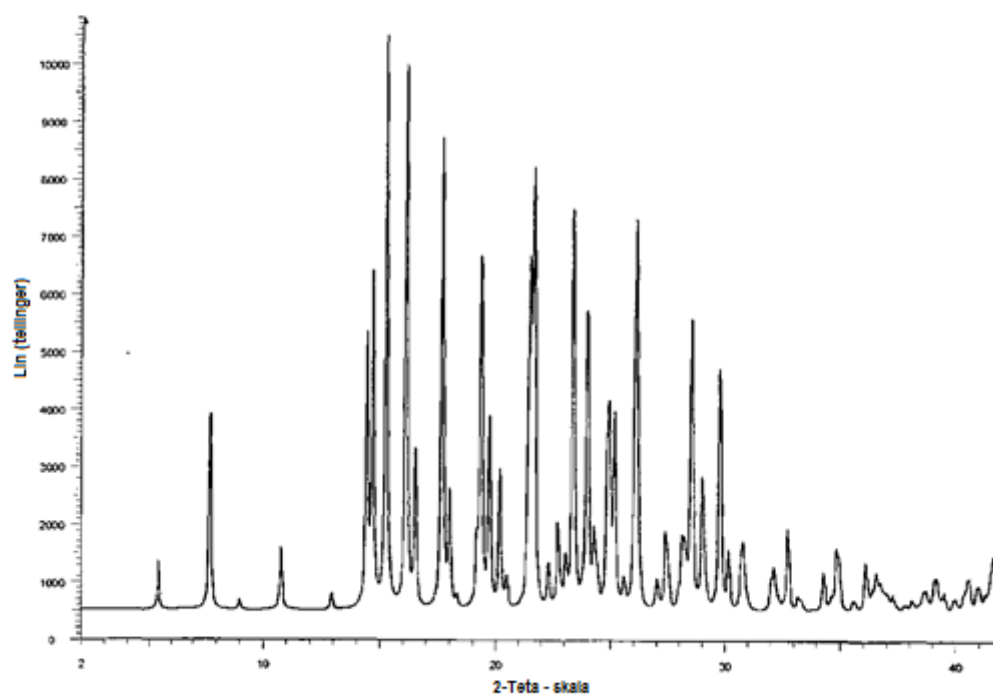
5

32. Fremgangsmåten ifølge krav 29, hvori det effektive tidsrommet er mellom 2 og 24 timer.

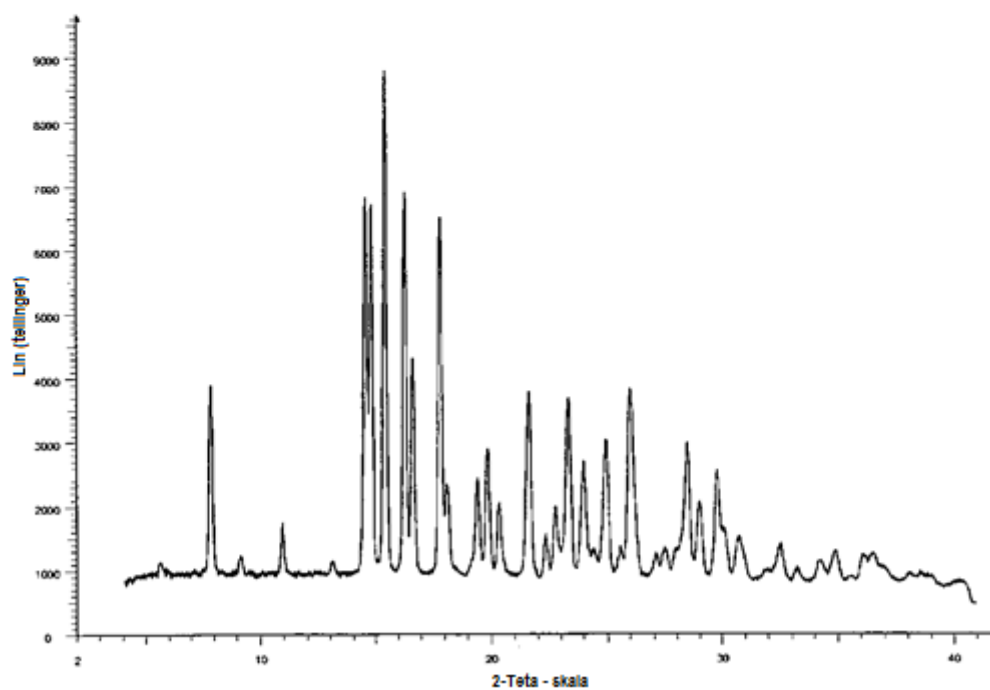
10

33. Fremgangsmåten ifølge krav 29, ytterligere omfattende trinnet med filtrering av slurryen av forbindelsen med formel 1 i form I eller konsentrasjon av løsningen av forbindelsen med formel 1 i form I for å iverksette rekrystallisering og filtrering av den rekrystalliserte forbindelsen med formel I i form I.

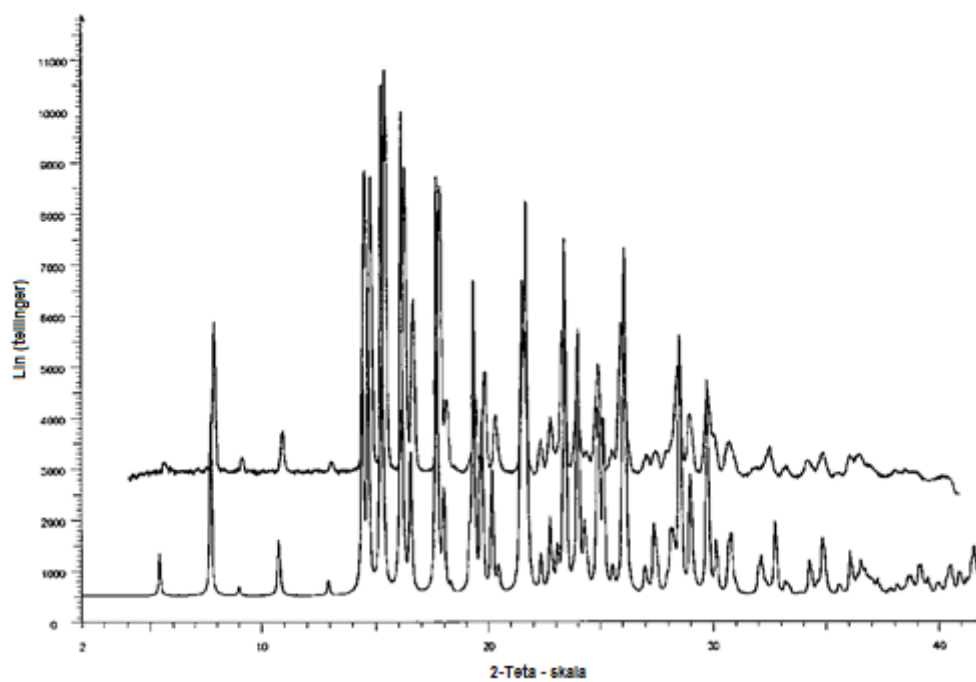
Figur 1



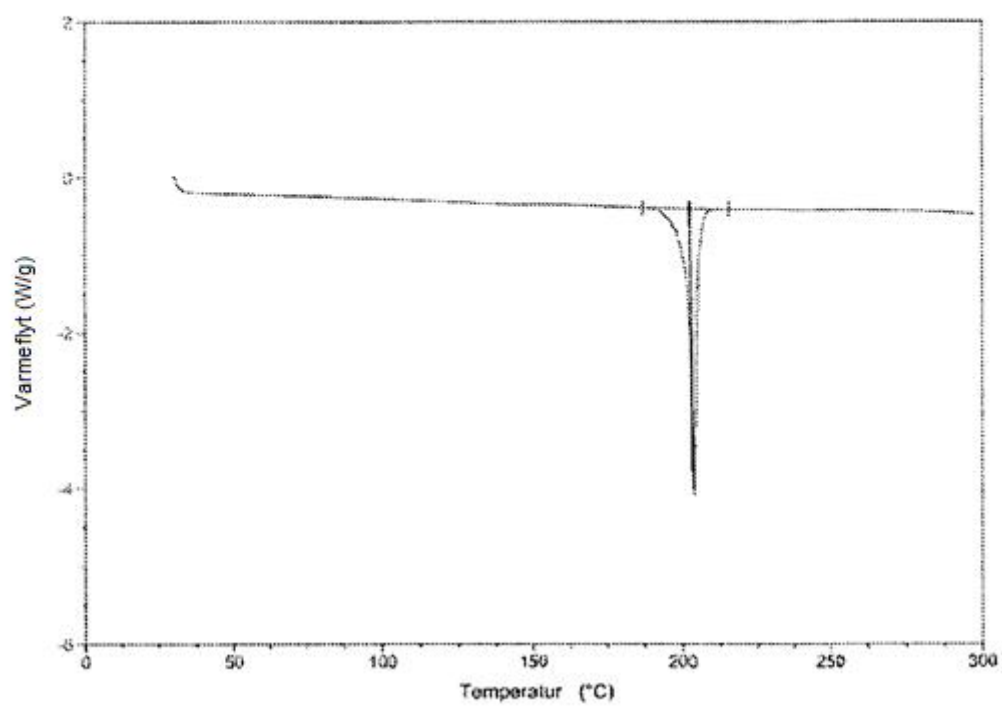
Figur 2



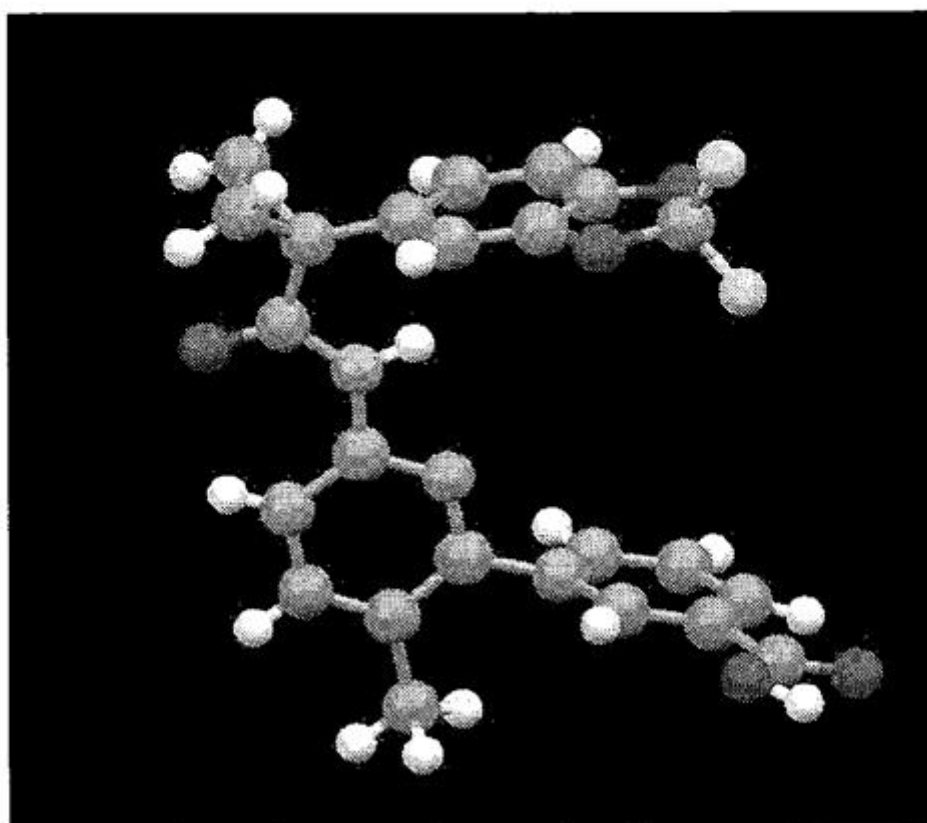
Figur 3

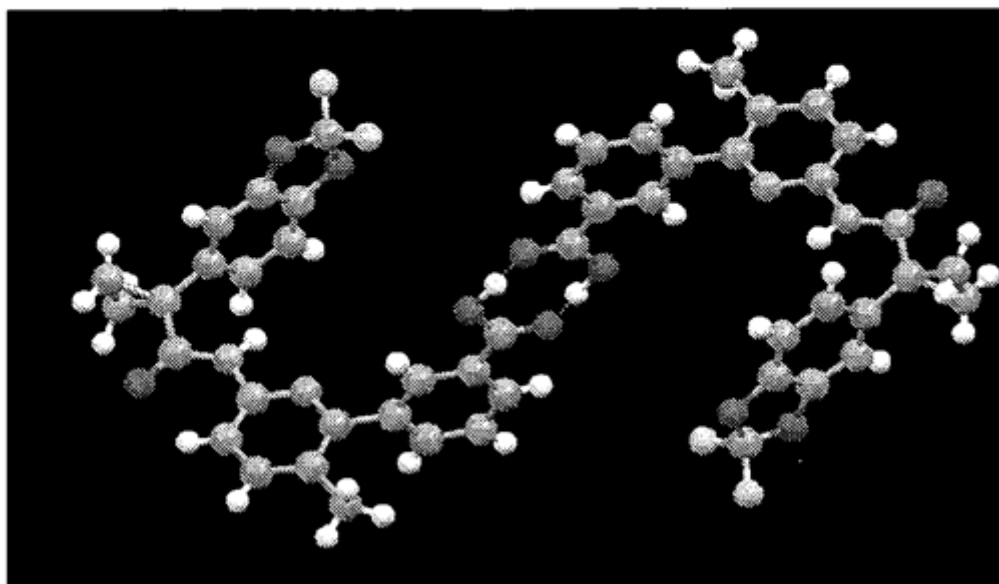


Figur 4

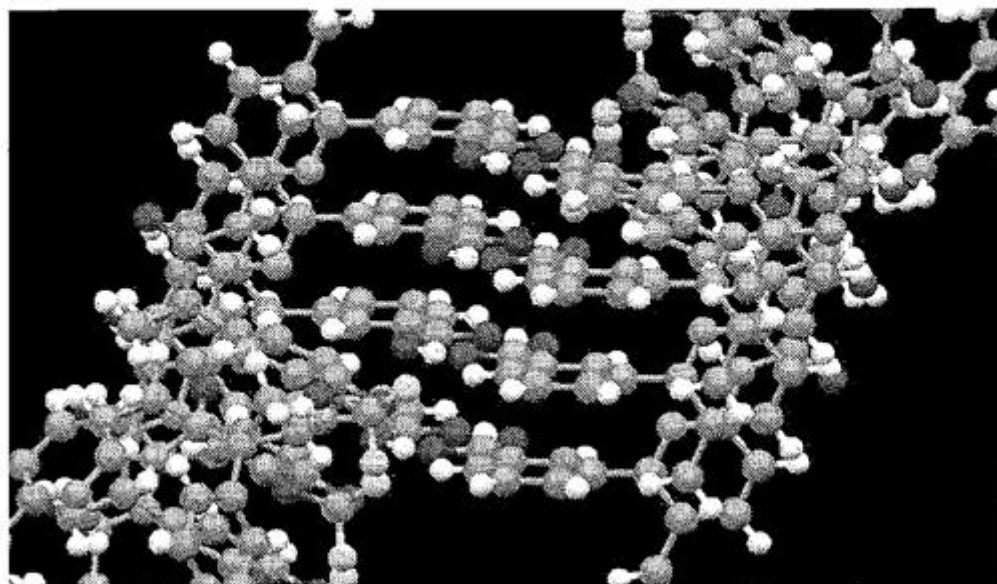


Figur 5

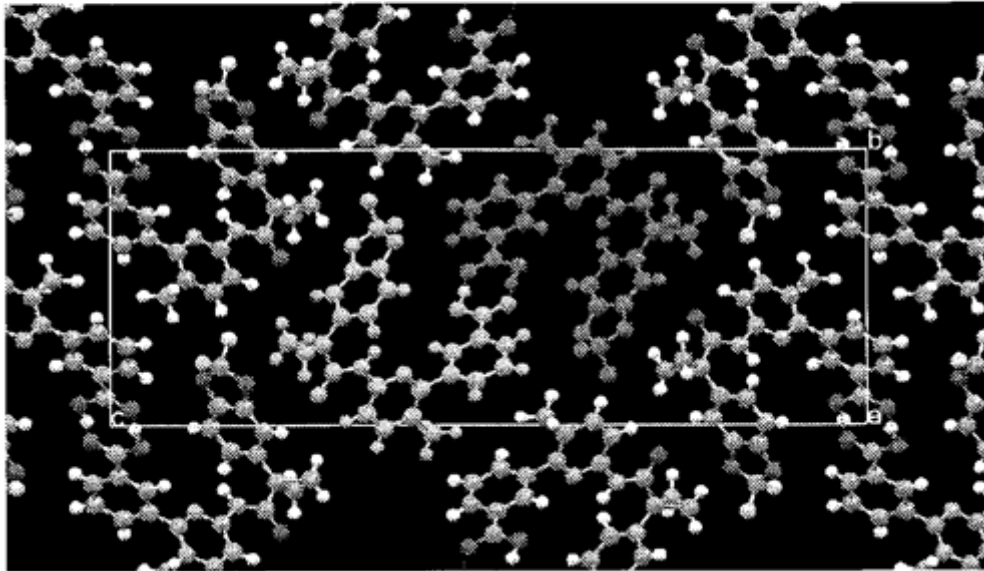


Figur 6

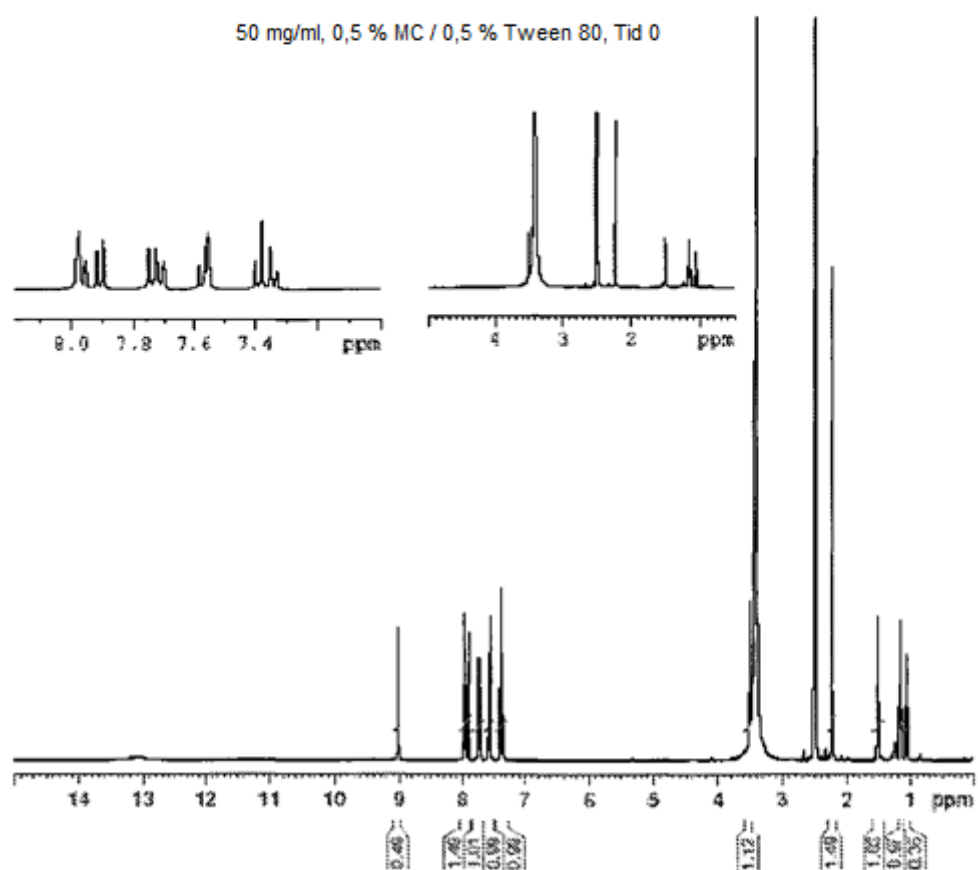
Figur 7



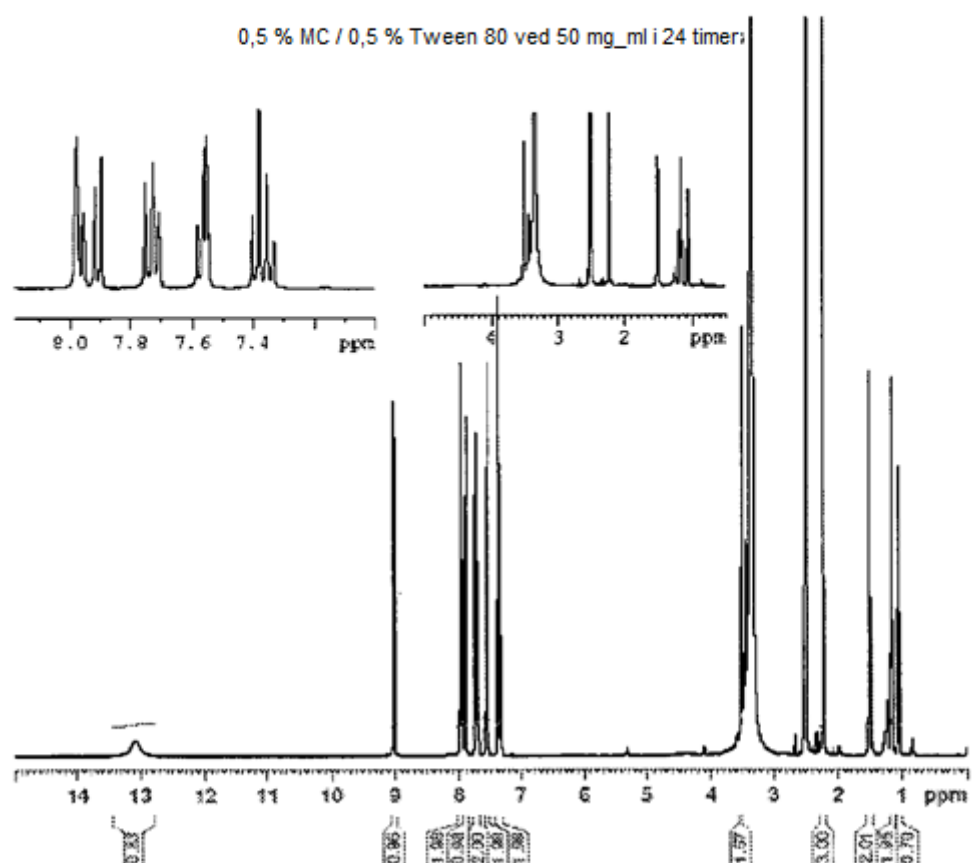
Figur 8



Figur 9



Figur 10



Figur 11

