



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2358710 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 473/00 (2006.01)
A61K 31/52 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2012.12.17
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2012.08.15
(86)	Europeisk søknadsnr	09744896.3
(86)	Europeisk innleveringsdag	2009.11.03
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2011.08.24
(30)	Prioritet	2008.11.11, US, 113273 P
(84)	Utpekte stater	AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO SE SI SK SM TR
	Utpekte samarbeidende stater	AL BA RS
(73)	Innehaver	Eli Lilly and Company, Lilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46285, USA
(72)	Oppfinner	DALLY, Robert, Dean, Eli Lilly and CompanyLilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285, USA JOSEPH, Sajan, Eli Lilly and CompanyLilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285, USA SHEPHERD, Timothy, Alan, Eli Lilly and CompanyLilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285, USA
(74)	Fullmektig	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	Akt og P70 S6 kinaseinhibitorer
(56)	Anførte publikasjoner	WO-A1-2008/075109

Tittel: AKT- OG P70 S6 KINASEINHIBITORER**OPPFINNELSENS BAKGRUNN**

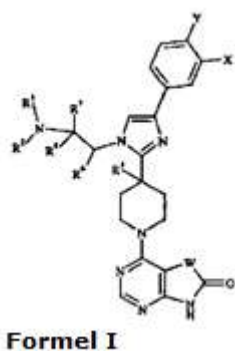
- 5 Fosfotidylinositol-3-kinase (PI3K) / AKT / mTor (pattedyrmål for rapamycin, eng.: "mammalian target of rapamycin")-reaksjonsveien omfatter en rekke
10 signaleringspunkter som er kritiske i kontrollen av cellevekst og overlevelse. AKT, også kjent som proteinkinase B, er en serin-treonin proteinkinase som spiller en nøkkelrolle i denne reaksjonsveien. Aktivisering av AKT er mediert av
15 PI3K. PI3K genererer fosfolipider som binder til AKT. Ved binding blir AKT rekruttert til plasmamembranen og aktiveres gjennom fosforylering. AKT-aktivisering og -signalering fremmer celleoverlevelse, vekst og proliferering. Økt AKT-aktivisering har blitt implisert i en rekke krefttyper. P70 S6 kinase er en serin-treonin proteinkinase som er en nedstrømseffektor av PI3K/AKT/mTOR
20 signaleringsreaksjonsveien. P70 S6 kinase fosforylerer det ribosomale proteinet S6 i celler og regulerer ribosombiogenese, cellevekst og cellyklusprogresjon som respons på mitogenstimulering. P70 S6 kinase er vanligvis aktivert i mange faste tumorer.
- 25 En rekke substituerte piperidinforbindelser som har AKT-inhibitorisk aktivitet omtales i WO 2008/075109. Disse forbindelsene omtales for anvendelse i behandlingen av sykdommer eller tilstander som omfatter eller som oppstår fra unormal cellevekst eller unormal stanset celledød, inkludert kreft. Det gjenstår et behov for å tilveiebringe alternative AKT-inhibitorer som kan anvendes i
30 behandlingen av proliferative lidelser slik som kreft. Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer alternative AKT-inhibitorer. Foretrukne forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse er mer potente AKT-inhibitorer enn de som er kjent i fagfeltet.
- 35 I tillegg er det et behov for å tilveiebringe alternative p70 S6 kinaseinhibitorer som kan anvendes i behandlingen av proliferative lidelser slik som kreft. Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer alternative p70 S6 kinaseinhibitorer. Foretrukne forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse er mer potente p70 S6 kinaseinhibitorer enn de som er kjent i fagfeltet.
- Foretrukne forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse er inhibitorer av både AKT

og p70 S6 kinase. Mer foretrukne forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse er mer potente AKT-inhibitorer enn kjente AKT-inhibitorer og mer potente p70 S6 kinaseinhibitorer enn kjente p70 S6 kinaseinhibitorer.

- 5 Visse forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse har lavere hERG-aktivitet enn AKT og/eller p70 S6 kinaseinhibitorer som er kjent i fagfeltet.

KORT OPPSUMMERING AV OPPFINNELSEN

- 10 Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer forbindelser med formelen:



- 15 hvor:
 X er F, Cl, CF₃, CN eller H;
 Y er F, H eller Cl;
 R¹ og R² er uavhengig H, C₁–C₄-alkyl eller CH₂CH₂OH; eller R¹ og R² danner sammen med nitrogenatomet som de er festet til, en pyrrolidinring valgfritt
 20 substituert med hydroksymetyl i 2-posisjonen eller hydroksy i 3-posisjonen eller en azetidinring substituert med hydroksy i 3-posisjonen;
 R³ er H eller OH;
 R⁶ er H; eller R⁶ og R² danner sammen med nitrogenatomet som R² er festet til, en piperidinring;
 25 R⁷ og R⁸ er uavhengig H eller CH₃; eller R⁷ og R¹ danner sammen med nitrogenatomet som R¹ er festet til, en pyrrolidinring;
 W er CR⁴R⁵, NR¹⁰, C=O eller C=CH-R⁹;

R^4 og R^5 er uavhengig H, CH_3 , eller CH_2CH_3 ; R^4 og R^5 danner sammen med karbonatomet som de er festet til, en syklopentanring; eller én av R^4 eller R^5 er benzyl og den andre er H;

R^9 er 2-tiazolyl, 4-pyridyl, 2-metyl-4-tiazolyl, 2-imidazolyl, 5-tiazolyl eller 4-imidazolyl; og

R^{10} er H eller C_1 - C_3 -alkyl; eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer en farmasøytisk formulering som omfatter en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse eller et farmasøytisk akseptabelt salt av den og en farmasøytisk akseptabel bærer, fortynner eller hjelpestoff.

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse eller et farmasøytisk akseptabelt salt av den for anvendelse i behandling.

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse eller et farmasøytisk akseptabelt salt av den for anvendelse i behandlingen av glioblastoma multiforme. Denne oppfinnelsen vedrører en fremgangsmåte for å behandle glioblastoma multiforme hos et pattedyr som omfatter å administrere til et pattedyr som trenger slik behandling, en effektiv mengde av en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse eller et farmasøytisk salt av den. Denne oppfinnelsen tilveiebringer anvendelsen av en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse eller et farmasøytisk akseptabelt salt av den, for produksjonen av et medikament for behandlingen av glioblastoma multiforme. Denne oppfinnelsen tilveiebringer ytterligere en farmasøytisk sammensetning for anvendelse i behandling som omfatter en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og tilveiebringer en farmasøytisk sammensetning for å behandle glioblastoma multiforme, som omfatter en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse eller et farmasøytisk akseptabelt salt av den.

DETALJERT BESKRIVELSE AV OPPFINNELSEN

De generelle kjemiske uttrykkene som anvendes i formlene over har deres vanlige betydninger. For eksempel refererer uttrykket " C_1 - C_4 -alkyl" til en rett

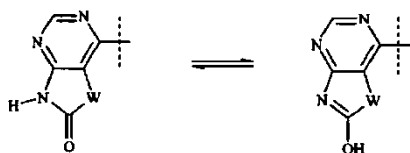
eller forgrenet, enverdig, mettet alifatisk kjede med et til fire karbonatomer og inkluderer, men er ikke begrenset til, metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl og t-butyl. På samme måte inkluderer uttrykket "C₁-C₃-alkyl" metyl, etyl og isopropyl. Metyl og etyl er foretrukne alkylgrupper.

5

Forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse er baser, og reagerer følgelig med en rekke organiske og uorganiske syrer for å danne farmasøytisk akseptable salter, og foreliggende oppfinnelse inkluderer de farmasøytisk akseptable saltene av forbindelsene med formel I. Uttrykket "farmasøytisk akseptabelt salt" som
10 anvendt heri, refererer til salter av forbindelsene med formel I som i det vesentlige er ikke-toksiske for levende organismer. Slike salter inkluderer de farmasøytisk akseptable saltene oppført i Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2-19 (1977), som er kjent for fagfolk. Den frie basen og hydroklorid-, tosylat-, hemisuksinat- og tristrifluormetansulfonsyresaltene er foretrukne. Den frie basen
15 er spesielt foretrukket.

Noen av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse har et eller flere kirale sentere og kan eksistere i en rekke stereoisomere konfigurasjoner. Som en konsekvens av disse kirale sentrene forekommer forbindelsene ifølge
20 foreliggende oppfinnelse som racemater, blandinger av enantiomerer og som individuelle enantiomerer så vel som diastereomerer og blandinger av diastereomerer. Alle slike racemater, enantiomerer og diastereomerer er innenfor omfanget av foreliggende oppfinnelse. De spesifikke stereoisomerene og enantiomerene av forbindelser med formel I kan fremstilles av en fagperson
25 innen området ved å benytte velkjente teknikker og fremgangsmåter slik som de som er omtalt av J. Jacques, et al., "Enantiomers, Racemates, and Resolutions", John Wiley and Sons, Inc., 1981, og E.L. Eliel and S.H. Wilen, "Stereochemistry of Organic Compounds", (Wiley-Interscience 1994) og europeisk patentsøknad nr EP-A-838448, publisert 29. april 1998. Eksempler på oppløsninger inkluderer
30 rekrySTALLISERINGSTEKNIKKER eller kiralkromatografi.

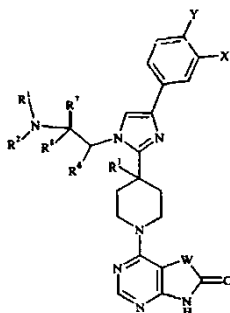
Fagpersonen vil også forstå at forbindelser med formel I eksisterer som tautomerer, for eksempel:



Selv om tautomerer er strukturelt forskjellige vil fagpersonen forstå at de eksisterer i likevekt og lett og raskt kan gjensidig omdannes under ordinære betingelser. (Se March, Advanced Organic Chemistry, tredje utgave, Wiley Interscience, New York New York (1985), side 66-70; og Allinger, Organic Chemistry, andre utgave, Worth Publishers, New York, New York, (1976), side 173). Som sådan regnes representasjonen av en forbindelse med formel I i en enkel tautomerform både som tautomere former individuelt og blandinger derav.

Forbindelsene som er omtalt her, fikk navn ved å anvende navnssettingsprogrammet innen Chem Draw Ultra versjon v10 eller Chem Bio Viz Ultra versjon v11.

I en alternativ utførelsesform blir det tilveiebrakt en forbindelse med formelen:



hvor:

X er F, Cl, CF₃, CN, H eller CHF₂;

Y er F, H eller Cl;

R¹ og R² er uavhengig H, C₁-C₄-alkyl eller CH₂CH₂OH; eller R¹ og R² danner sammen med nitrogenatomet som de er festet til, en pyrrolidinring valgfritt substituert med hydroksymetyl ved 2-posisjonen eller hydroksy ved 3-posisjonen eller en azetidinring substituert med hydroksy ved 3-posisjonen;

R³ er H eller OH;

R⁶ er H; eller R⁶ og R² danner sammen med nitrogenatomet som R² er festet til, en piperidinring;

R^7 og R^8 er uavhengig H eller CH_3 ; eller R^7 og R^1 danner sammen med nitrogenatomet som R^1 er festet til, en pyrrolidinring eller en piperidinring;

W er CR^4R^5 , NR^{10} , $C=O$ eller $C=CH-R^9$;

5 R^4 og R^5 er uavhengig H, CH_3 eller CH_2CH_3 ; R^4 og R^5 danner sammen med karbonatomet som de er festet til, en syklopentanring; eller én av R^4 eller R^5 er benzyl og den andre er H;

R^9 er 2-tiazolyl, 4-pyridyl, 2-metyl-4-tiazolyl, 2-imidazolyl, 5-tiazolyl eller 4-imidazolyl; og

R^{10} er H eller C_1 - C_3 -alkyl; eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

10 I en utførelsesform omfatter foreliggende oppfinnelse forbindelser med formel I hvor Y er F.

I en annen utførelsesform omfatter foreliggende oppfinnelse forbindelser med formel I hvor X er Cl, CF_3 eller F. Nærmere bestemt er X CF_3 .

15

I en annen utførelsesform omfatter foreliggende oppfinnelse forbindelser med formel I hvor W er CR^4R^5 , NR^{10} eller $C=CH-R^9$.

20

I en annen utførelsesform omfatter foreliggende oppfinnelse forbindelser med formel I hvor W er CR^4R^5 . Nærmere bestemt er R^4 og R^5 uavhengig H eller CH_3 ; eller R^4 er H og R^5 er CH_2CH_3 ; eller R^4 og R^5 danner sammen med karbonatomet som de er festet til, en syklopentanring. Nærmere bestemt er R^4 og R^5 uavhengig H eller CH_3 ; eller R^4 og R^5 danner sammen med karbonatomet som de er festet til, en syklopentanring. Nærmere bestemt er R^4 og R^5 uavhengig H eller CH_3 . Enda mer bestemt er R^4 og R^5 begge H.

25

I en annen utførelseform omfatter foreliggende oppfinnelse forbindelser med formel I hvor W er NR^{10} . Nærmere bestemt er R^{10} metyl eller etyl.

30

I en annen utførelsesform omfatter foreliggende oppfinnelse forbindelser med formel I hvor W er $C=CH-R^9$. Nærmere bestemt er R^9 5-tiazolyl.

35

I en annen utførelsesform omfatter foreliggende oppfinnelse forbindelser med formel I hvor R^1 og R^2 er uavhengig H, C_1 - C_4 -alkyl eller CH_2CH_2OH ; eller R^1 og R^2 danner sammen med nitrogenatomet som de er festet til, en pyrrolidinring valgfritt substituert med hydroksymetyl ved 2-posisjonen eller hydroksy ved 3-

posisjonen. Nærmere bestemt er R^1 og R^2 uavhengig H eller CH_3 ; eller R^1 og R^2 danner sammen med nitrogenatomet som de er festet til, en pyrrolidinring. Nærmere bestemt er R^1 og R^2 begge CH_3 .

5 I en annen utførelsesform omfatter foreliggende oppfinnelse forbindelser med formel I hvor R^3 er H.

I en annen utførelsesform omfatter foreliggende oppfinnelse forbindelser med formel I hvor R^6 er H.

10

I en annen utførelsesform omfatter foreliggende oppfinnelse forbindelser med formel I hvor R^7 er H; eller R^7 og R^1 danner sammen med nitrogenatomet som R^1 er festet til, en pyrrolidinring. Nærmere bestemt er R^7 H.

15 I enda en annen utførelsesform omfatter foreliggende oppfinnelse forbindelser med formel I hvor R^8 er H.

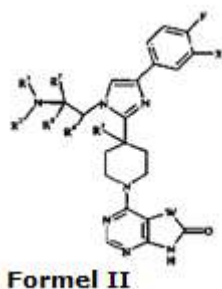
I en ytterligere utførelsesform omfatter foreliggende oppfinnelse forbindelser med formel I hvor Y er F og X er Cl, CF_3 eller F. Nærmere bestemt er Y F; X er Cl, CF_3 eller F; og W er CR^4R^5 . Mer bestemt er Y F; X er Cl, CF_3 eller F; W er CR^4R^5 ; og R^4 og R^5 er uavhengig H eller CH_3 , eller R^4 og R^5 danner sammen med karbonatomet som de er festet til, en syklopentanring. Enda mer bestemt er Y F; X er Cl, CF_3 eller F; W er CR^4R^5 ; R^4 og R^5 er uavhengig H eller CH_3 , eller R^4 og R^5 danner sammen med karbonatomet som de er festet til, en syklopentanring; og R^1 og R^2 er uavhengig H, C_1 - C_4 -alkyl eller CH_2CH_2OH , eller R^1 og R^2 danner sammen med nitrogenatomet som de er festet til, en pyrrolidinring valgfritt substituert med hydroksymetyl ved 2-posisjonen eller hydroksy ved 3-posisjonen.

30 I en ytterligere utførelsesform omfatter foreliggende oppfinnelse forbindelser med formel I hvor Y er F; X er Cl, CF_3 eller F; og W er NR^{10} . Nærmere bestemt er Y F; X er Cl, CF_3 eller F; W er NR^{10} ; og R^1 og R^2 er uavhengig H, C_1 - C_4 -alkyl eller CH_2CH_2OH , eller R^1 og R^2 danner sammen med nitrogenatomet som de er festet til, en pyrrolidinring valgfritt substituert med hydroksymetyl ved 2-posisjonen eller hydroksy ved 3-posisjonen.

35

I en ytterligere utførelsesform omfatter foreliggende oppfinnelse forbindelser med formel I hvor Y er F; X er Cl, CF₃ eller F; og W er C=CH-R⁹. Nærmere bestemt er Y F; X er Cl, CF₃ eller F; W er C=CH-R⁹; og R⁹ er 5-tiazolyl. Mer bestemt er Y F; X er Cl, CF₃ eller F; W er C=CH-R⁹; R⁹ er 5-tiazolyl; og R¹ og R² er uavhengig H, C₁-C₄-alkyl eller CH₂CH₂OH, eller R¹ og R² danner sammen med nitrogenatomet som de er festet til, en pyrrolidinring valgfritt substituert med hydroksymetyl ved 2-posisjonen eller hydroksy ved 3-posisjonen.

I enda en ytterligere utførelsesform inkluderer forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse de med formel:



hvor:

X er F, Cl, eller CF₃;

R¹ og R² er uavhengig H, C₁-C₄-alkyl eller CH₂CH₂OH; eller R¹ og R² danner sammen med nitrogenatomet som de er festet til, en pyrrolidinring valgfritt substituert med hydroksymetyl ved 2-posisjonen eller hydroksy ved 3-posisjonen;

R³ er H eller OH;

R⁶ er H; eller R⁶ og R² danner sammen med nitrogenatomet som R² er festet til, en piperidinring;

R⁷ og R⁸ er uavhengig H eller CH₃; eller R⁷ og R¹ danner sammen med nitrogenatomet som R¹ er festet til, en pyrrolidinring;

W er CR⁴R⁵, NR¹⁰ eller C=CH-R⁹;

R⁴ og R⁵ er uavhengig H eller CH₃; eller R⁴ og R⁵ danner sammen med karbonatomet som de er festet til, en syklopentanring;

R⁹ er 5-tiazolyl; og

R¹⁰ er H eller C₁-C₃-alkyl; eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

I en utførelsesform omfatter foreliggende oppfinnelse forbindelser med formel II hvor X er CF₃.

5 I en annen utførelsesform omfatter foreliggende oppfinnelse forbindelser med formel II hvor W er CR⁴R⁵ og R⁴ og R⁵ er uavhengig H eller CH₃. Nærmere bestemt er R⁴ og R⁵ begge H.

10 I en annen utførelsesform omfatter foreliggende oppfinnelse forbindelser med formel II hvor W er NR¹⁰ og R¹⁰ er metyl eller etyl.

I en annen utførelsesform omfatter foreliggende oppfinnelse forbindelser med formel II hvor R¹ og R² er uavhengig H eller CH₃; eller R¹ og R² danner sammen med nitrogenatomet som de er festet til, en pyrrolidinring. Nærmere bestemt er R¹ og R² begge CH₃.

15

I en annen utførelsesform omfatter foreliggende oppfinnelse forbindelser med formel II hvor R³ er H.

20 I en annen utførelsesform omfatter foreliggende oppfinnelse forbindelser med formel II hvor R⁶ er H.

I en annen utførelsesform omfatter foreliggende oppfinnelse forbindelser med formel II hvor R⁷ er H, eller R⁷ og R¹ danner sammen med nitrogenatomet som R¹ er festet til, en pyrrolidinring. Nærmere bestemt er R⁷ H.

25

I en annen utførelsesform omfatter foreliggende oppfinnelse forbindelser med formel II hvor R⁸ er H.

30 Følgende forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse eller farmasøytisk akseptable salter av dem, foretrekkes:

4-{4-[4-(4-fluor-3-trifluormetyl-fenyl)-1-(2-metylamino-etyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on;

4-{4-[1-(2-amino-etyl)-4-(4-fluor-3-trifluormetyl-fenyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-5,7-di-hydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on;

35 4-{4-[4-(4-fluor-3-trifluormetyl-fenyl)-1-((R)-1-metyl-piperidin-3-yl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on;

- 4-{4-[1-(2-dimetylamino-etyl)-4-(4-fluor-3-trifluormetyl-fenyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-5,5-dimetyl-5,7-dihydropyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on;
 4-{4-[4-(3,4-difluor-fenyl)-1-(2-pyrrolidin-1-yl-etyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on;
- 5 4-{4-[4-(3-klor-4-fluor-fenyl)-1-(2-pyrrolidin-1-yl-etyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on;
 4-{4-[1-(2-dimetylamino-etyl)-4-(4-fluor-3-trifluormetyl-fenyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6(7H)-on;
 7-etyl-6-{4-[4-(4-fluor-3-trifluormetyl-fenyl)-1-(2-(pyrrolidin-1-yl)etyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-7H-purin-8(9H)-on;
- 10 6-{4-[4-(3-klor-4-fluorfenyl)-1-(2-dimetylamino-etyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-7-etyl-7H-purin-8(9H)-on;
 6-{4-[4-(3,4-difluorfenyl)-1-(2-(pyrrolidin-1-yl)etyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-7-etyl-7H-purin-8(9H)-on;
- 15 6-{4-[4-(3-klor-4-fluorfenyl)-1-(2-dimetylamino-etyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-7-isopropyl-7H-purin-8(9H)-on;
 6-{4-[1-(2-dimetylamino-etyl)-4-(4-fluor-3-trifluormetyl-fenyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-7-etyl-7H-purin-8(9H)-on;
 6-{4-[4-(3,4-difluor-fenyl)-1-(2-dimetylamino-etyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-7-etyl-7,9-dihydro-purin-8-on;
- 20 4-{4-[4-(3,4-difluor-fenyl)-1-(2-dimetylamino-etyl)-1H-imidazol-2-yl]piperidin-1-yl}-5-etyl-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on;
 4-{4-[4-(3,4-difluorfenyl)-1-(2-dimetylamino-etyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-5-metyl-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6(7H)-on;
- 25 4-{4-[4-(3-klor-4-fluorfenyl)-1-(2-dimetylamino-etyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-5,5-dimetyl-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6(7H)-on; og
 4-{4-[4-(3-klor-4-fluorfenyl)-1-(2-pyrrolidin-1-yl)etyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-5-metyl-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6(7H)-on.
- 30 Forbindelsen 4-{4-[1-(2-dimetylamino-etyl)-4-(4-fluor-3-trifluormetyl-fenyl)-1H-imidazol-2-yl]piperidin-1-yl}-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]-pyrimidin-6-on eller et farmasøytisk akseptabelt salt av den er spesielt foretrukket.
- I en foretrukket utførelsesform er forbindelsen 4-{4-[1-(2-dimetylamino-etyl)-4-(4-fluor-3-trifluormetyl-fenyl)-1H-imidazol-2-yl]piperidin-1-yl}-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]-pyrimidin-6-on, eller et farmasøytisk akseptabelt salt av den,
- 35

krystallinsk 4-{4-[1-(2-dimetylamino-etyl)-4-(4-fluor-3-trifluormetyl-fenyl)-1H-imidazol-2-yl]piperidin-1-yl}-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]-pyrimidin-6-on-hemihydrat. Krystallinsk 4-{4-[1-(2-dimetylamino-etyl)-4-(4-fluor-3-trifluormetyl-fenyl)-1H-imidazol-2-yl]piperidin-1-yl}-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on-hemihydrat er kjennetegnet ved et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som omfatter minst én av de følgende toppene; 7,4, 14,9, 21,1, 19,8 eller 10,5 ($\pm 0,1^\circ$ 2 θ). Foretrukket er den karakterisert ved et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som omfatter topper ved 7,4, 14,9, 21,1, 19,8 og 10,5 ($\pm 0,1^\circ$ 2 θ). Krystallinsk 4-{4-[1-(2-dimetylamino-etyl)-4-(4-fluor-3-trifluormetyl-fenyl)-1H-imidazol-2-yl]piperidin-1-yl}-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]-pyrimidin-6-on-hemihydrat kan også kjennetegnes ved et SSNMR-spekter som omfatter minst én av de følgende resonansene; 179,8, 156,9, 151,9, 137,5 eller 33,8 ppm. Foretrukket kjennetegnes den ved et SSNMR-spekter som omfatter resonanser ved 179,8, 156,9, 151,9, 137,5 og 33,8 ppm.

I en annen utførelsesform er forbindelsen 4-{4-[1-(2-dimetylamino-etyl)-4-(4-fluor-3-trifluormetyl-fenyl)-1H-imidazol-2-yl]piperidin-1-yl}-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]-pyrimidin-6-on eller et farmasøytisk akseptabelt salt av den, 4-{4-[1-(2-dimetylamino-etyl)-4-(4-fluor-3-trifluormetyl-fenyl)-1H-imidazol-2-yl]piperidin-1-yl}-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]-pyrimidin-6-on-tristrifluormetansulfonsyre. 4-{4-[1-(2-dimetylamino-etyl)-4-(4-fluor-3-trifluormetyl-fenyl)-1H-imidazol-2-yl]piperidin-1-yl}-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]-pyrimidin-6-on-tristrifluormetansulfonsyre er kjennetegnet ved et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som omfatter minst én av de følgende toppene; 22,6, 21,7, 21,5, 21,1, 20,4, 20,2, 18,6, 18,5, 15,5, 15,0 og 13,2 ($\pm 0,1^\circ$ 2 θ). Foretrukket er den kjennetegnet ved et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som omfatter topper ved 22,6, 21,7, 21,5, 21,1, 20,4, 20,2, 18,6, 18,5, 15,5, 15,0 og 13,2 ($\pm 0,1^\circ$ 2 θ). 4-{4-[1-(2-dimetylamino-etyl)-4-(4-fluor-3-trifluormetyl-fenyl)-1H-imidazol-2-yl]piperidin-1-yl}-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]-pyrimidin-6-on-tristrifluormetansulfonsyre kan også kjennetegnes ved et SSNMR-spekter som omfatter minst én av de følgende resonansene; 176,9, 155,4, 150,0, 148,0, 94,6, 57,7, 36,4, 32,0 og 27,4 ppm. Foretrukket er den kjennetegnet ved et SSNMR-spekter som omfatter resonanser ved 176,9, 155,4, 150,0, 148,0, 94,6, 57,7, 36,4, 32,0 og 27,4 ppm.

I en annen utførelsesform er forbindelsen 4-{4-[1-(2-dimetylamino-etyl)-4-(4-

fluor-3-trifluormetyl-fenyl)-1H-imidazol-2-yl]piperidin-1-yl}-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]-pyrimidin-6-on eller et farmasøytisk akseptabelt salt av den, 4-{4-[1-(2-dimetylamino-etyl)-4-(4-fluor-3-trifluormetyl-fenyl)-1H-imidazol-2-yl]piperidin-1-yl}-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]-pyrimidin-6-on-monohydrat. 4-{4-[1-(2-dimetylamino-etyl)-4-(4-fluor-3-trifluormetyl-fenyl)-1H-imidazol-2-yl]piperidin-1-yl}-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]-pyrimidin-6-on-monohydrat er kjennetegnet ved et SSNMR-spekter som omfatter minst en av de følgende resonansene; 164,9, 150,7, 138,3 og 61,6 ppm. Foretrukket er den kjennetegnet ved et SSNMR-spekter som omfatter resonanser ved 164,9, 150,7, 138,3 og 61,6 ppm.

I en alternativ utførelsesform tilveiebringes det en forbindelse valgt fra:

5-etyl-4-{4-[4-(4-fluor-3-(trifluormetyl)fenyl)-1-((S)-piperidin-2-ylmetyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on-trishydroklorid;
4-{4-[4-(3-difluormetyl-4-fluorfenyl)-1-(((R)-1-metyl)piperidin-2-yl)metyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-5-etyl-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on;
og
(R)-6-{4-[4-(3-difluormetyl-4-fluorfenyl)-1-((1-metyl)piperidin-2-yl)metyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-7-etyl-7H-purin-8(9H)-on.

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse er inhibitorer av AKT og p70 S6 kinase og er derfor anvendbare i behandlingen av metabolske sykdommer og lidelser slik som fedme, diabetes, metabolsk syndrom, insulinresistens, hyperglykemi, hyperaminoacide mi og hyperlipidemi. Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse er også anvendbare i behandlingen av kreft, spesielt glioblastoma multiforme, adenokarsinomer i kolon, ikke-småcellet lungekreft, småcellet lungekreft, cisplatin-resistent småcellet lungekreft, ovariekreft, leukemi, bukspyttkjertelkreft, prostatakraft, brystkarsinomer, nyrecellekarsinomer, multippelt myelom, Kaposi sarkom (Sodhi et al., *Cancel Cell*, 10: 133-143 (2006)), Hodgkins lymfom (Dutton et al., *J. Pathol.*, 205: 498-506 (2005)), lymfangioleiomyomatose (Goncharova et al., *J. Biol. Chem.*, 277:34, 30958-30967 (2002)), Non-Hodgkins lymfom, sarkom og nevroendokrine svulster, særlig nevroendokrine svulster i bukspyttkjertelen eller tynntarmen (Wong et al., 2009 Gastrointestinal Cancers Symposium, abstrakt nr 174) hos pattedyr. Inhibitorer av AKT og p70 S6 kinase er også anvendbare

inhibitorer av angiogenese hos pattedyr. Det er foretrukket at pattedyret som skal behandles, er et menneske.

5 Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse eller farmasøytisk akseptable salter derav kan anvendes i en fremgangsmåte for å behandle kreft, særlig krefttypene som er beskrevet ovenfor, hos et pattedyr, som omfatter å administrere til et pattedyr som trenger slik behandling, en effektiv mengde av en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse eller et farmasøytisk akseptabelt salt av den.

10 Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse eller farmasøytisk akseptable salter derav, kan anvendes for behandlingen av kreft, særlig krefttypene som er beskrevet ovenfor. Videre kan forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse eller farmasøytisk akseptable salter derav, anvendes i produksjonen av et medikament for behandlingen av kreft, særlig krefttyper som er beskrevet ovenfor. Det blir også tilveiebrakt en farmasøytisk sammensetning for å

15 behandle kreft, særlig krefttyper som er beskrevet ovenfor, som omfatter en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse eller et farmasøytisk akseptabelt salt av den.

20 Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse eller farmasøytisk akseptable salter derav kan anvendes i en fremgangsmåte for å inhibere angiogenese hos et pattedyr, som omfatter å administrere til et pattedyr som trenger slik behandling, en effektiv mengde av en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse eller et farmasøytisk akseptabelt salt av den. Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse eller farmasøytisk akseptable salter derav kan anvendes i

25 inhiberingen av angiogenese. Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse eller farmasøytisk akseptable salter derav kan ytterligere anvendes i produksjonen av et medikament for å inhibere angiogenese. Det blir også tilveiebrakt en farmasøytisk sammensetning for å inhibere angiogenese, som omfatter en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse eller et farmasøytisk akseptabelt salt

30 av den.

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan anvendes i kombinasjon med andre terapeutiske midler og særlig mTOR (pattedyrmål for rapamycin, eng.: "mammalian target of rapamycin")-inhibitorer, EGFR (epidermal vekstfaktorreseptor, eng.: "epidermal growth factor receptor")-inhibitorer,

35 gemcitabin (Gemzar®), cisplatin, tasisulam (natrium N-[(5-bromtiofen-2-

yl)sulfonyl]-2,4-diklorbenzamid), pemetreksed (Alimta®), docetaxel (Taxotere®), doksorubicin (Doxil®) eller irinotecan (Campto®; Camptosa®). Foretrukne mTOR-inhibitorer inkluderer rapamycin (også kjent som sirolimus) og analoger derav slik som everolimus (42-O-(2-hydroksy)etyl-rapamycin; omtalt i EP 1413 581), temsirolimus (42-(3-hydroksy-2-(hydroksymetyl)-2-metylpropanoat)-rapamycin; Torisel®; omtalt i WO 95/28406) og deforolimus (42-(dimetylfosfinat)rapamycin; omtalt i WO 03/64383). Foretrukne EGFR-inhibitorer inkluderer erlotinib, cetuksimab (Erbix®; omtalt i EP 0 359 282), panitumumab (Vectibix®; omtalt i EP 0 359 282) og gefinitib (Iressa®; omtalt i EP 0 566 226).

I en utførelsesform tilveiebringer foreliggende oppfinnelse et produkt som inneholder en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse eller et farmasøytisk akseptabelt salt av den og et terapeutisk middel valgt fra de som er nevnt ovenfor, som et kombinert preparat for samtidig, separat eller sekvensiell anvendelse i behandling. Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer videre en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse eller et farmasøytisk akseptabelt salt av den for anvendelse i samtidig, separat eller sekvensiell kombinasjon med et terapeutisk middel valgt fra de som er nevnt ovenfor i behandlingen av glioblastoma multiforme, adenokarsinomer i kolon, ikke-småcellet lungekreft, småcellet lungekreft, cisplatin-resistent småcellet lungekreft, ovariekreft, leukemi, bukspyttkjertelkreft, prostatakraft, brystkarsinomer, nyrecellekarsinomer, multippelt myelom, Kaposi sarkom, Hodgkins lymfom, lymfangioleiomyomatose, Non-Hodgkins lymfom eller sarkom. Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer videre en fremgangsmåte for å behandle en kreft valgt fra gruppen som består av glioblastoma multiforme, adenokarsinomer i kolon, ikke-småcellet lungekreft, småcellet lungekreft, cisplatin-resistent småcellet lungekreft, ovariekreft, leukemi, bukspyttkjertelkreft, prostatakraft, brystkarsinomer, nyrecellekarsinomer, multippelt myelom, Kaposi sarkom, Hodgkins lymfom, lymfangioleiomyomatose, Non-Hodgkins lymfom og sarkom, som omfatter å administrere til en pasient som trenger det, en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og et terapeutisk middel valgt fra de som er nevnt ovenfor, i mengder som i kombinasjon er effektive.

I en annen utførelsesform tilveiebringer foreliggende oppfinnelse en farmasøytisk sammensetning som omfatter en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse sammen med en farmasøytisk akseptabel bærer og valgfritt andre terapeutiske midler. Særlig et terapeutisk middel valgt fra de som er nevnt ovenfor.

5

Oral administrering av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse er foretrukket. Intravenøs administrering av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse er også foretrukket. Avhengig av omstendighetene kan andre administrasjonsmåter også anvendes eller til og med foretrekkes. For eksempel kan transdermal administrering være veldig ønskelig for pasienter som er glemske eller som misliker å ta oral medisin. Forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse kan også administreres på perkutan, intramuskulær, intranasal eller intrarektal måte under bestemte omstendigheter. Administreringsmåten kan varieres på en hvilken som helst måte, begrenset av de fysiske egenskapene til medikamentene, bekvemmeligheten til pasienten og omsorgsyteren og andre relevante omstendigheter (Remington's Pharmaceutical Sciences, 18nde utgave, Mack Publishing Co. (1990)).

10

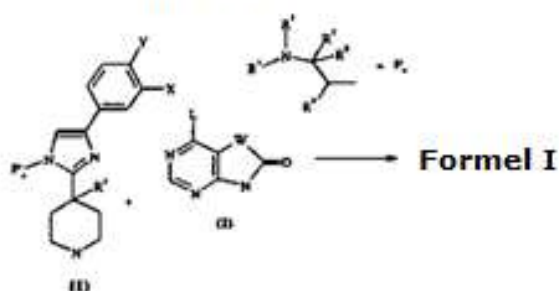
15

20

25

Forbindelsene med formel I kan fremstilles av en fagperson innen området ved å følge fagfelt-ankjente teknikker og prosedyrer. Mer spesifikt kan forbindelser med formel I fremstilles som vist i skjemaene, fremstillingene og eksemplene som er vist nedenfor. Det vil forstås av en fagperson at de individuelle trinnene i de følgende skjemaene kan varieres for å tilveiebringe forbindelsene med formel I. Reagensene og utgangsmaterialene er lett tilgjengelige for en fagperson innen området. Alle substituentene, med mindre annet er spesifisert, er som tidligere definert.

Skjema 1



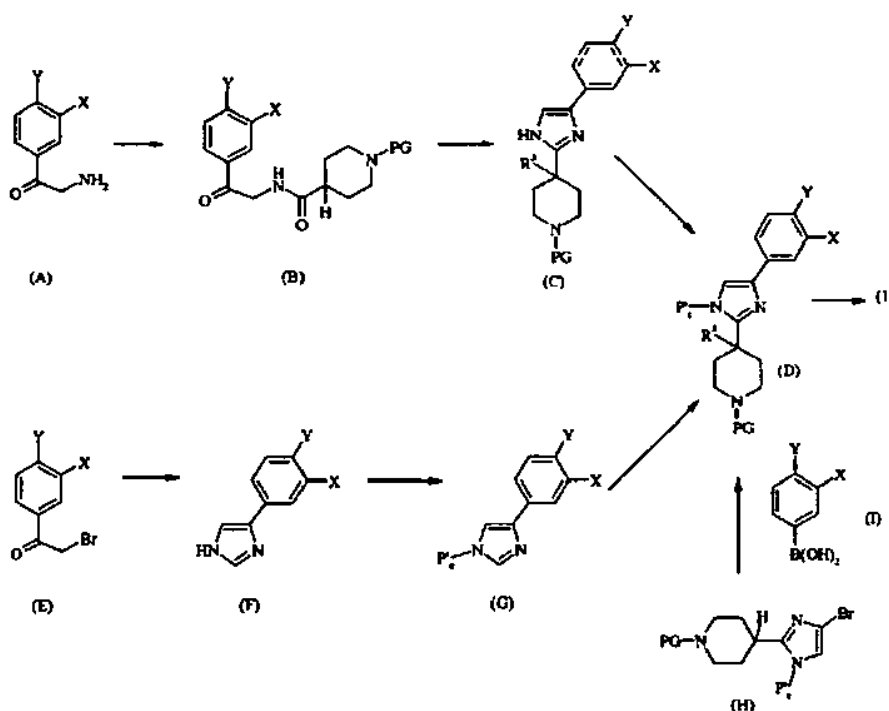
Et substituert imidazolpiperidin med formel (1), et substituert keton med formel (2) og en base slik som trietylamin (TEA), diisopropyletylamin (DIPEA) eller 1,8-diazabisyklo[5.4.0]undec-7-en (DBU) i et løsemiddel slik som propanol, isopropylalkohol (IPA), NN-dimetylformamid (DMF), metanol, N-metyl-pyrrolidin (NMP) eller dimetylsulfoksid (DMSO) varmes ved forhøyet temperatur for å danne forbindelsen med formel I. L er en forlatende gruppe, f.eks. klorin. Alternativt kan denne reaksjonen utføres ved først å kombinere kalium-*tert*-butoksid, *N,N*-bis(2,6-diisopropylfenyl)imidazol-2-yliden-acetylacetonatpalladiumklorid [*IPrPd(acac)Cl* (*J. Org. Chem.* 2006, 71(10), 3816-3821)] og spyling med nitrogen. Deretter tilsettes vannfri 1,2-dimetoksyetan (DME) og forbindelsene (1) og (2) og oppvarmes til 80 °C.

Forbindelser med formel I hvor én av R⁴ eller R⁵ er benzyl og den andre er hydrogen, kan fremstilles ved å la forbindelse (1) reagere med en forbindelse med formel (2) som er substituert med en benzyldengruppe, og deretter påfølgende redusere benzyldengruppen til en benzygruppe.

P'_c-gruppen kan representere det ønskede sluttaminfragmentet med substituenten som definert tidligere (P_c), en forløper til P_c eller et beskyttet P_c-fragment. Alle andre substituenten er definert tidligere. Hvis den beskyttende gruppen i P'_c er karboksybenzygruppe, kan avbeskyttelse for å tilveiebringe det ønskede aminet gjøres før eller etter reaksjon med forbindelse (2). Den karboksybenzy-beskyttende gruppen kan fjernes ved reaksjon med konsentrert HCl. Alternativt kan den fjernes under nærvær av litiumaluminiumhydrid i tetrahydrofuran (THF) for å tilveiebringe en metylsubstituert aminsubstituent som definert i P_c.

Merknad: i tilfellet av 4-(4-{4-(4-fluor-3-trifluormetyl-fenyl)-1-[2-(isopropylmetyl-amino)etyl]-1H-imidazol-2-yl}-piperidin-1-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5,6-dionhydroklorid, kan oksidering av metylenet i 5-posisjonen til ketonet observeres under reaksjonsbetingelsene.

Substituerte imidazolpiperidinforbindelser med formel (1) fremstilles som illustrert i skjema 2, hvor PG er en nitrogenbeskyttende gruppe og alle andre substituenten er som tidligere beskrevet.



Forbindelsen med formel (A) kan fremstilles fra den korresponderende 2-brom-fenyletanon-forbindelsen. I syntesen av forbindelser med formel I hvor R^6 og R^2 danner en piperidinring, er den beskyttede piperidinringen til stede som en amins substituent i forbindelse (A) før reaksjonen som danner forbindelse (B). Den amins substituerte forbindelsen blir syntetisert ved reaksjon mellom 3-amino-piperidin-1-karboksytsyre og en forbindelse med formel (E) under nærvær av en base slik som TEA i et løsemiddel slik som DMF. Senere i syntesen kan den beskyttende gruppen på piperidin-3-yl fjernes og erstattes med en metylsubstituent.

Når $R^3 = H$ reageres et amin med formel (A) med en nitrogenbeskyttet piperidinkarboksytsyre under nærvær av et koblingsmiddel slik som isobutylklorformat, 1-etyl-3-[3-dimetylaminopropyl]-karbondiimidhydroklorid (EDC), 1-propanfosfonsyre syklisk anhydrid (PPA) eller tionylklorid og en base slik som N-metylmorfolin (NMM), DIPEA eller TEA, i et løsemiddel slik som THF, diklormetan (DCM) eller DMF ved reduserte temperaturer for å danne amid med formel (B). Imidazolpiperidin med formel (C) dannes når en forbindelse med formel (B), ammoniumacetat eller ammoniumklorid og en base slik som TEA i en forsegleet beholder, eksponeres for mikrobølgevarme under trykk. Et mellomprodukt av forbindelse (C) hvor fenyl ikke er substituert kan fremstilles

ved å kondensere 2-okso-2-fenylacetaldehyd med 4-formyl-piperidin-1-karboksytsyre-*tert*-butylester i flytende ammoniakk over natt.

5 Forbindelsen med formel (C) blir så alkylert for å tilveiebringe en forbindelse med formel (D) hvor R^3 er hydrogen. Mer spesifikt blir forbindelsen med formel (C) deprotonert med en base slik som KOH eller natriumhydrid i et løsemiddel slik som DMSO etterfulgt av tilsetning av P'_c med en forlatende gruppe slik som halogen og særlig klorin. De fleste alkyleringsmidlene er kommersielt tilgjengelige eller kan syntetiseres ved hjelp av fremgangsmåter som er kjent i 10 teknikken. For eksempel kan alkyleringsmidlet fremstilles fra den korresponderende alkoholen under nærvær av tionylklorid i vandig saltsyre eller fosfortribromid i benzen.

15 Aminet i alkyleringsmidlet kan ytterligere substitueres med en benzygruppe. Benzygruppen kan deretter erstattes med en karboksybenzybeskyttende gruppe ved reaksjon med benzyklorformat, dette kan utføres i ett eller to trinn. Alkyleringsmidlet kan alternativt inneholde en nitrilgruppe som er redusert for å gi et amin. Det resulterende aminet kan deretter beskyttes av en karboksybenzygruppe.

20 Forbindelsen med formel (C) kan reageres med 2-(2-brometoksy)tetrahydro-2H-pyran eller (2-brometoksy)-*tert*-butyl-dimetylsilan for å gi en forbindelse med formel (D) hvor P'_c er henholdsvis en 2-(tetrahydro-pyran-2-yloksy)etylgruppe eller en 2-(*tert*-butyl-dimetyl-silanyloksy)etylgruppe. Disse gruppene er 25 omdannet til en 2-hydroksy-etyl-substituent og deretter til en 2-metansulfonoksy-etyl-substituent. Den forlatende metansulfonyloksygruppen (mesyl) kan deretter erstattes med det ønskede aminet.

30 Der hvor den ønskede P_c -gruppen er pyrrolidin-2-ylmetyl, blir det karboksybenzybeskyttede pyrrolidin-2-yl-metyl tilsatt forbindelsen med formel (C) ved reaksjon med 2-(toluen-4-sulfonyloksymetyl)-pyrroliden-1-karboksytsyrebenzyester.

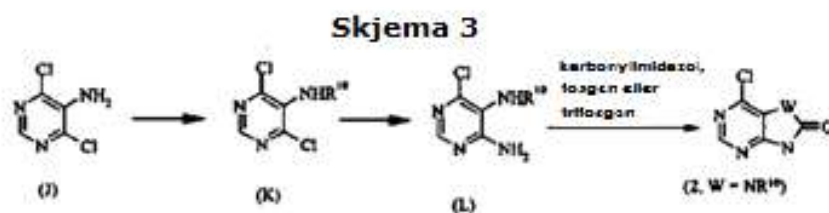
35 Alternativt gjennomgår et 4-brom-imidazol med formel (H) kobling med en fenylboronatforbindelse (I) under nærvær av palladium (0)-katalysator for å gi forbindelsen med formel (D) hvor R^3 er hydrogen. En forbindelse med formel (H)

kan fremstilles fra 4-(1H-imidazol-2-yl)-piperidin-1-karboksytsyre-*tert*-butylester. Først blir P_c tilsatt, deretter reageres forbindelsen med N-bromsuksinimid for å danne en 4,5-disubstituert forbindelse, og til slutt blir denne omdannet til den 4-brom-substituerte forbindelsen (H) ved reaksjon med n-butyllitium (nBuLi) ved reduserte temperaturer. P_c kan omdannes til den ønskede P_c-gruppen ved hjelp av fremgangsmåtene satt frem ovenfor.

Forbindelsen med formel (D) hvor R³ er en hydroksygruppe, blir syntetisert som vist i den midtre sekvensen i skjema 2. Først dannes en imidazolforbindelse med formel (F) ved reaksjon med et acylbromid med formel (E) og formamid ved forhøyet temperatur. Imidazolforbindelsen med formel (F) blir så alkylert under lignende alkyleringsbetingelser som beskrevet ovenfor for å tilveiebringe en forbindelse med formel (G). Imidazolforbindelse (G) behandles med et metalleringsmiddel slik som nBuLi, i et løsemiddel slik som THF, under reduserte temperaturer og inert atmosfære etterfulgt av et ring-nitrogenbeskyttet 4-piperdinon for å gi forbindelsen med formel (D).

Den piperidinbeskyttende gruppen med formel (D) blir så fjernet for å tilveiebringe en forbindelse med formel (1).

Aminet med formel (A) og acylbromid med formel (E) er enten kommersielt tilgjengelig eller blir syntetisert ved hjelp av fremgangsmåter kjent i teknikken.

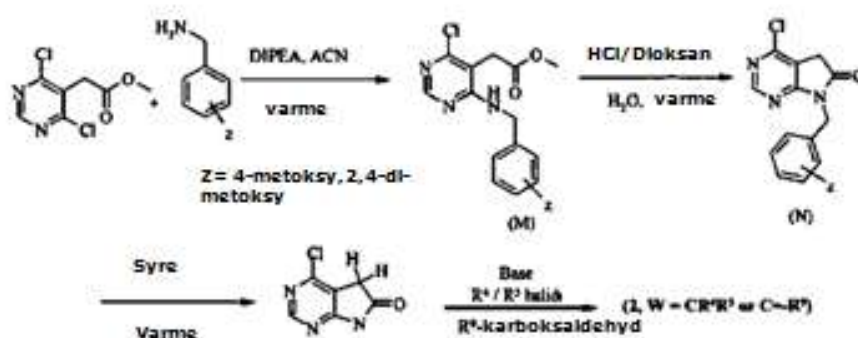


Mellomproduktene med formel (2) hvor W = NR¹⁰ er enten kommersielt tilgjengelige eller blir syntetisert ved hjelp av fremgangsmåter kjent for en fagperson. For eksempel blir 5-amino-4,6-diklorpyrimidin (J) alkylert med et R¹⁰-halid under nærvær av en sterk base for å gi det N-alkylerte pyrimidinet (K). Ett av kloridene i forbindelse (K) blir utbyttet med ammoniakk ved å varme i en

forseglet beholder for å gi pyrimidindiaminet (L). Syklisering med fosgen, trifosgen eller karbonyldiimidazol gir mellomproduktet (2) hvor $W=NR^{10}$.

Skjema 4

Mellomproduktene med formel (2) hvor $W = CR^4R^5$ eller $C=CH-R^9$ blir syntetisert ved hjelp av fremgangsmåter kjent for en fagperson. For eksempel,



Metyl 2-(4,6-diklorpyrimidin-5-yl)acetat kan fremstilles fra metyl 2-(4,6-dihydroksypyrimidin-5-yl)acetat. Dihydroksyforbindelsen kan igjen fremstilles ved å tilsette 1,1,2-etantrikarboksytsyretrietyler til en løsning av natriummetoksid i metanol etterfulgt av tilsettingen av formamidinhydroklorid.

Metyl 2-(4,6-diklorpyrimidin-5-yl)acetat reageres med 4-metoksybenzylamin eller 2,4-dimetoksybenzylamin under nærvær av base, f.eks. DIPEA og et løsemiddel, f. eks. acetonitril (ACN) for å gi det benzylbeskyttede acetatet (M). Behandling av forbindelse (M) i vandig syre og varme gir det benzylbeskyttede purinonet (N). Forbindelse (N) avbeskyttes i sterk syre, f.eks. trifluoreddiksyre (TFA) eller 40 % vandig HBr og varme for å gi det kjente mellomproduktet 4-klor-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-on. 4-klor-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-on kan fremstilles fra 5,5-dibrom-4-klor-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on som igjen fremstilles fra 4-klor-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin ved reaksjon med pyridiniumbromidperbromid.

4-klor-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on blir enten alkylert med et R^4

/R⁵-halid og base eller kondensert med et R⁹-karboksaldehyd for å gi forbindelse (2). Forbindelsen med formel (2) hvor R⁴ og R⁵ sammen danner en syklopentanring, dannes fra 4-klor 5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on ved reaksjon med 1,4-dijodobutan.

5

I en alternativ fremgangsmåte blir den benzybeskyttede forbindelsen (N) anvendt istedenfor forbindelse (2) i koblingsreaksjonene i skjema 1 etterfulgt av fjerning av den benzybeskyttende gruppen.

10

Fagpersonen vil forstå at ikke alle substituentene i forbindelsene med formel I vil tolerere visse reaksjonsbetingelser benyttet for å syntetisere forbindelsene. Disse delene kan introduseres ved et egnet punkt i syntesen eller de kan beskyttes og deretter avbeskyttes etter behov eller ønske. Fagpersonen vil også forstå at de beskyttende gruppene kan fjernes ved et hvilket som helst egnet punkt i syntesen av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse. Fremgangsmåter for å introdusere og fjerne nitrogenbeskyttende grupper er velkjente i teknikken; se for eksempel Greene og Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3rd Edition, John Wiley and Sons, New York, Chapter 7 (1999). Fagpersonen vil ytterligere forstå at i mange tilfeller er ikke rekkefølgen som delene introduseres i, kritisk. Den bestemte trinnrekkefølgen som er nødvendig for å produsere forbindelsene med formel I, er avhengig av den bestemte forbindelsen som blir syntetisert, utgangsforbindelsen og det relative ansvaret til de substituerte mellomproduktene og produktene.

15

20

25

Preparat 1

2-amino-1-(4-fluor-3-(trifluormetyl)fenyl)etanon, 4-metylbenzensulfonat

30

Tilsett natriumazid (1,76 g; 1,05 ekvivalenter (ekv)) i en del til en løsning av 2-brom-1-(4-fluor-3-(trifluormetyl)fenyl)etanon (9,19 g; 1,00 ekv) i THF (50 ml). Rør blandingen ved romtemperatur (RT) over natt. Filtrer faststoffene og vask med THF. Tilsett det ubehandlede azidet til en løsning av trifenyfosfin (1,06 ekv; 8,64 g) og p-toluensulfonsyre (2,2 ekv; 12,0 g) i THF (50 ml) under 20 °C. Rør blandingen over natt. Filtrer faststoffet og vask så med THF for å oppnå 5,5 g av tittelforbindelsen. MS(ES): $m/z = 217,2$ [M + H].

35

Fremstill de følgende mellomproduktene på en lignende måte som beskrevet for preparat 1:

Preparat	Forbindelsesnavn	Fysikalske kjemidata
2	2-amino-1-(3-klor-4-fluorfenyl)etanon 4-metylbenzensulfonat	^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ : 8,25 (m, 4H), 8,05 (ddd, J = 8,7, 4,7, 2,3 Hz, 1H), 7,66 (t, J = 8,9 Hz 1H), 7,48–7,46 (m, 2H), 7,11 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,62 (s, 2H), 2,28 (s, 3H).
3	2-amino-1-(3,4-difluorfenyl)etanon 4-metylbenzensulfonat	^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ : 8,25 (s, 3H), 8,11 (ddd, J = 11,0, 7,9, 2,3 Hz, 1H), 7,95–7,90 (m, 1H), 7,70 (dt, J = 10,4, 8,4 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,11 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 4,60 (s, 2H), 2,28 (s, 3H).

5 Preparat 4

2-amino-1-(4-fluor-3-(trifluormetyl)fenyl)etanon, hydroklorid

10 Til en løsning av 2-brom-1-(4-fluor-3-(trifluormetyl)fenyl)etanon (60,00 g 1,00 ekv; 210,50 mmol (mmol)) i etylacetat (EA) (450 ml; 4,60 mol (mol)), tilsett 1,3,5,7-tetraazatrisyklo-[3.3.1.1^{3,7}]dekan (Metenamin, 1,10 ekv; 231,55 mmol; 32,46 g) og omrør ved RT over natt. Fjern løsemidlet under vakuum og triturer faststoffet med metyl-t-butyleter (MTBE), filtrer og tørk under vakuum. Tilsett

15 etanol (450 ml; 7,73 mol) etterfulgt av hydrogenklorid (36,5 v/v-% i vann) (150 ml; 8,30 ekv; 1,75 mol) og omrør blandingen over natt. Fjern løsemidlet under vakuum og tørk faststoffet under vakuum ved 50 °C i 1 uke for å gi tittelforbindelsen (54,23 g; 100 % utbytte) som et hvitt faststoff med en viss mengde ammoniumsalt. ^1H NMR (300 MHz, DMSO): 8,69–8,59 (m, 4H), 8,07–8,01 (m, 1H), 4,95 (d, J = 5,2 Hz, 2H). Anvend faststoffet som det er.

20

Preparat 5

4-(2-(4-fluor-3-(trifluormetyl)fenyl)-2-oksoetylkarbamoyl)piperidin-1-karboksytsyre-*tert*-butylester

5 Til en løsning av piperidin-1,4-dikarboksytsyre-mono-*tert*-butylester (1,20 ekv; 252,61 mmol; 57,92 g) i THF (400 ml), tilsett NMM (3 ekv; 631,52 mmol; 69,66 ml). Nedkjøl til -10 °C med et tørris-acetonbad. Tilsett isobutylklorformat (1,1

10 ekv; 231,56 mmol; 30,26 ml) dråpevis for å opprettholde temperaturen under -5 °C. Etter 30 min ved fra -5 til 10 °C, tilsett 2-amino-1-(4-fluor-3-(trifluormetyl)-fenyl)-etanonhydroklorid (54,23 g; 1,00 ekv; 210,51 mmol) suspendert i THF (300 ml) og omrør blandingen i badet ved -5 °C i 20 min og deretter 1 time ved RT. Fordel mellom vann og EA; vask det organiske laget med vann, deretter med

15 mettet, vandig NaCl (saltløsning), tørk over vannfritt MgSO₄, filtrer og konsentrer under vakuum. Suspend det ubehandlede materialet i MTBE og omrør i 2 timer. Filtrer faststoffet og tørk under vakuum for å gi tittelforbindelsen (64,44 g; 70,79 %), ¹H NMR (300 MHz, DMSO): 8,37–8,26 (m, 3H), 7,74–7,68 (m, 1H), 4,61 (d, J= 5,5 Hz, 2H), 3,91 (d, J= 12,9 Hz, 2H), 2,75–2,64 (m, 2H), 2,46–2,37 (m, 1H), 1,69–1,60 (m, 2H), 1,39 (s, 12H).

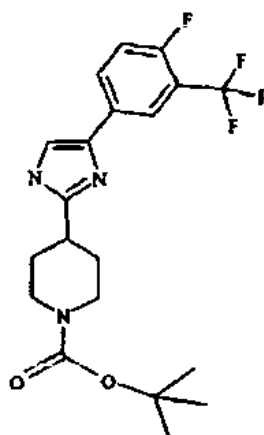
Fremstill de følgende mellomproduktene på en lignende måte som beskrevet for preparat 5:

Preparat	Forbindelsesnavn	MS (ES): <i>m/z</i> (M+H - tBu)
6	4-(2-(3-klor-4-fluorfenyl)-2-oksoetylkarbamoyl)piperidin-1-karboksytsyre- <i>tert</i> -butylester	343,1
7	4-(2-(3,4-difluorfenyl)-2-oksoetylkarbamoyl)piperidin-1-karboksytsyre- <i>tert</i> -butylester	327,1

20

Preparat 8

4-[4-(4-fluor-3-trifluormetyl-fenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-piperidin-1-karboksytsyre-*tert*-butylester



Til en løsning av 4-(2-(4-fluor-3-(trifluormetyl)fenyl)-2-oksoetylkarbamoyl)piperidin-1-karboksylysyre-*tert*-butylester (29,4 g; 1,00 ekv; 67,99 mmol) i 1-butanol (150 ml; 1,64 mol), tilsett ammoniumacetat (15 ekv; 1,02 mol; 78,61 g) etterfulgt av TEA (1 ekv; 67,99 mmol; 9,48 ml). Omrør blandingen ved 160 °C i et forseglet rør. Etter 3 timer kjøøl ned til RT og fordel mellom EA og vann, og vask det organiske laget med vann og saltløsning. Konsentrer under vakuum. Triturer resten i MTBE, filtrer og tørk under vakuum for å gi tittelforbindelsen (18,23 g; 44,10 mmol; 64,86 %) som et hvitt faststoff. ¹H NMR (300 MHz, DMSO): 12,01 (s, 1H), 8,08–8,04 (m, 2H), 7,70 (d, J= 1,4 Hz, 1H), 7,49–7,43 (m, 1H), 3,99 (d, J= 12,6 Hz, 2H), 2,92–2,85 (m, 3H), 1,91–1,87 (m, 2H), 1,64–1,51 (m, 2H), 1,41 (s, 9H).

Fremstill de følgende mellomproduktene på en lignende måte som beskrevet for preparat 8:

Preparat	Forbindelsesnavn	MS(ES): m/z [M+H]
9	4-[4-(3-klor-4-fluor-fenyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-karboksylysyre- <i>tert</i> -butylester	380,1
10	4-[4-(3,4-difluor-fenyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-karboksylysyre- <i>tert</i> -butylester	364,2

Preparat 11

2-okso-2-fenylacetaldehyd

Tilsett SeO_2 (4,6 g; 0,042 mol; 1,0 ekv), eddiksyre (1,2 ml; 0,021 mol; 0,5 ekv), vann (1,5 ml); 0,083 mol; 2,0 ekv) i 1,4-dioksan (15 ml) og omrør ved 80 °C inntil løsningen blir klar. Avkjøl reaksjonen til RT, tilsett acetofenon (5,0 g; 0,042 mol; 1,0 ekv) og omrør ved 80 °C i 18 timer. Avkjøl reaksjonen til RT, filtrer gjennom Celite®, vask resten med EA og tørk over vannfritt natriumsulfat. Evaporer det organiske laget, rens over 50 g silika ved å anvende EA i heksan for å fremstille tittelforbindelsen (4,0 g, 72,7 %). MS (ES+): $m/z = 135$ (M+H)

Preparat 12

4-(4-fenyl-1H-imidazol-2-yl)-piperidin-1-karboksytsyre-*tert*-butylester

Kombiner 4-formyl-piperidin-1-karboksytsyre-*tert*-butylester (3,8 g; 0,017 mol; 0,6 ekv) og 2-okso-2-fenylacetaldehyd (4,0 g; 0,29 mol; 1,0 ekv) i metanol (40 ml). Nedkjøl reaksjonen fra 0 til 10 °C. Tilsett ammoniumhydroksidløsning (25 % løsning, 40 ml) langsomt. Omrør reaksjonen ved RT i 16 timer. Konsentrer reaksjonen under vakuum, brems med vann og ekstraher med dietyler. Konsentrer det organiske laget og filtrer faststoffene, vask med heksan og tørk under vakuum for å gi tittelforbindelsen (3,0 g, 51,7 %). MS (ES+): $m/z = 328$ (M+H)

Preparat 13

4-[4-(3-klor-4-fluor-fenyl)-1-(2-dimetylamino-etyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-karboksytsyre-*tert*-butylester

Tilsett (2-klor-etyl)-dimetyl-aminhydroklorid (1,10 ekv; 579 μmol ; 83 mg) i én del til en blanding av 4-[4-(3-klor-4-fluor-fenyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-karboksytsyre-*tert*-butylester (1 ekv; 526 μmol ; 200 mg) og pulverisert KOH (2,5 ekv; 1,316 mmol; 73,8 mg) i DMSO (3 ml). Varm til 50 °C og omrør i 2 timer. Fortynn med DCM, vask med vann, saltløsning, tørk over MgSO_4 , filtrer, evaporer og rens på 40 g silikagel med 10 % metanol/ACN for å gi tittelforbindelsen (194 mg; 0,43 mmol; 82 %). MS (ES+): $m/z = 451$ (M+H).

Fremstill de følgende mellomproduktene på en lignende måte som beskrevet for preparat 13:

Preparat	Forbindelsesnavn	MS (ES): m/z (M+H)
14	4-[1-(2-dimetylamino-etyl)-4-(4-fluor-3-trifluormetyl-fenyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-karboksytsyre- <i>tert</i> -butylester	485
15	4-[4-(3-klor-4-fluor-fenyl)-1-(2-pyrrolidin-yl-etyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-karboksytsyre- <i>tert</i> -butylester	476
16	4-[4-(4-fluor-3-trifluormetyl-fenyl)-1-(2-pyrrolidin-1-yl-etyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-karboksytsyre- <i>tert</i> -butylester	511
17	4-[1-(2-dimetylamino-2-metyl-propyl)-4-(4-fluor-3-trifluormetyl-fenyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-karboksytsyre- <i>tert</i> -butylester	513
18	4-(1-(2-(dimetylamino)etyl)-4-fenyl-1H-imidazol-2-yl)piperidin-1-karboksytsyre- <i>tert</i> -butylester	399

5 Preparat 19

4-[4-(3,4-difluor-fenyl)-1-(2-dimetylamino-etyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-karboksytsyre-*tert*-butylester

- 10 Tilsett 4-[4-(3,4-difluor-fenyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-karboksytsyre-*tert*-butylester (500 mg; 1,38 mmol) til en løsning av NaH (110 mg; 2,76 mmol) i DMSO (50 ml) ved 0 °C, og omrør i 1 time ved RT. Tilsett (*N,N*-dimetyl)etylkloridhydroklorid (238 mg; 1,65 mmol) til den resulterende blandingen og omrør ved RT i 18 timer. Mål reaksjonen ved hjelp av
- 15 tynnsjiktskromatografi (TLC, eng.: "thin layer chromatography"). Brems reaksjonsblandingen med isvann og ekstraher med EA. Separer det organiske laget, vask to ganger med saltløsning (2 x 50 ml), tørk over vannfritt Na₂SO₄ og evaporer under redusert trykk. Rens resten ved hjelp av kolonnekromatografi på

silikagel (60/120 maske) ved å anvende DCM : Metanol (98 : 2) som elueringsmiddel for å gi 0,5 g (86 %) av tittelforbindelsen. LCMS = 484(M+H).

Fremstill det følgende mellomproduktet på en lignende måte som beskrevet for preparat 19:

5

Preparat	Forbindelsesnavn	MS(ES): m/z(M+H)
20	4-[4-(3,4-difluor-fenyl)-1-(2-(pyrrolidin-1-yl)etyl)-1H-imidazol-2-yl]piperidin-1-karboksylsyre- <i>tert</i> -butylester	462

Preparat 21

4- {4-(3-klor-4-fluor-fenyl)-1-[2-(tetrahydro-pyran-2-yloksy)-etyl]-1H-imidazol-2-yl}-piperidin-1-karboksylsyre-*tert*-butylester

10

Oppløs 4-[4-(3-klor-4-fluor-fenyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-karboksylsyre-*tert*-butylester (5,29 g; 13,93 mmol); pulverisert KOH (111,46 mmol; 6,95 g) i DMSO (69 ml) og varm til 40 °C i 10 min. Tilsett 2-(2-brometoksy)tetrahydro-2H-pyran (34,83 mmol; 5,48 ml) dråpevis i løpet av 45 min, omrør deretter i 30 min. Avkjøl og fortynn med EA og vask med 3 x 300 ml mettet natriumbikarbonat, saltløsning, tørk over MgSO₄, filtrer og evaporer. Rens på 400 g silikagel med 0–10 % EA/DCM for å tilveiebringe tittelforbindelsen (6,848 g, 97 %). MS (ES): $m/z = 508$ (M+H).

15

20

Fremstill det følgende mellomproduktet på en lignende måte som beskrevet for preparat 21:

Preparat	Forbindelsesnavn	MS (ES): m/z (M+H)
22	4-{4-(4-fluor-3-trifluormetyl-fenyl)-1-[2-(tetrahydro-pyran-2-yloksy)-etyl]-1H-imidazol-2-yl}-piperidin-1-karboksylsyre- <i>tert</i> -butylester	542

Preparat 23

25

4-[4-(3-klor-4-fluor-fenyl)-1-(2-hydroksy-etyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-karboksytsyre-*tert*-butylester

- 5 Oppløs 4-{4-(3-klor-4-fluor-fenyl)-1-[2-(tetrahydro-pyran-2-yloksy)-etyl]-1H-imidazol-2-yl}-piperidin-1-karboksytsyre-*tert*-butylester (6,85 g; 13,48 mmol) i THF (200 ml) og tilsett 1M vandig hydrogenklorid (20 ml) og omrør i 18 timer ved RT. Fortynn med EA, vask med mettet natriumbikarbonat, saltløsning, tørk med vannfritt MgSO₄, filtrer og evaporer. Rens resten på 330 g silikagel med 2 : 1 DCM/EA for å tilveiebringe tittelforbindelsen (5,07 g; 89 %) som et hvitt
- 10 krystallinsk faststoff. MS (ES): $m/z = 424$ (M+H).

Fremstill de følgende mellomproduktene på en lignende måte som beskrevet for preparat 23:

Preparat	Forbindelsesnavn	MS (ES): m/z (M+H)
24	4-[4-(4-fluor-3-trifluormetyl-fenyl)-1-(2-hydroksy-etyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-karboksytsyre- <i>tert</i> -butylester	458
25	4-[4-(3,4-difluor-fenyl)-1-(2-hydroksy-etyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-karboksytsyre- <i>tert</i> -butylester	408

- 15 Preparat 26

4-[4-(3-klor-4-fluor-fenyl)-1-(2-metansulfonyloksy-etyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-karboksytsyre-*tert*-butylester

- 20 Suspender 4-[4-(3-klor-4-fluor-fenyl)-1-(2-hydroksy-etyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-karboksytsyre-*tert*-butylester (5,07 g; 11,96 mmol) og TEA (35,88 mmol; 5,0 ml) i DCM (50 ml) og nedkjøl i isbad. Tilsett metansulfonylklorid (14,35 mmol; 1,1 ml) dråpevis i løpet av 9 min og omrør i enda 30 minutter. Brems med mettet natriumbikarbonat, tørk over MgSO₄, filtrer og evaporer for å
- 25 tilveiebringe tittelforbindelsen (6,246 g; 104 %) som et skum. MS (ES): $m/z = 502$ (M+H).

Fremstill de følgende mellomproduktene på en lignende måte som beskrevet for preparat 26:

Preparat	Forbindelsesnavn	MS (ES): <i>m/z</i> (M+H)
27	4-[4-(4-fluor-3-trifluormetyl-fenyl)-1-(2-metansulfonyloksy-etyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-karboksytsyre- <i>tert</i> -butylester	536
28	4-[4-(3,4-difluor-fenyl)-1-(2-metansulfonyloksy-etyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-karboksytsyre- <i>tert</i> -butylester	486

5 Preparat 29

4-{4-(4-fluor-3-trifluormetyl-fenyl)-1-[2-((R)-2-hydroksymetyl-pyrrolidin-1-yl)-etyl]-1H-imidazol-2-yl}-piperidin-1-karboksytsyre-*tert*-butylester

- 10 Tilsett 4-[4-(4-fluor-3-trifluormetyl-fenyl)-1-(2-metansulfonyloksy-etyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-karboksytsyre-*tert*-butylester (500 mg; 1 ekv; 933 μ mol); D-prolinol (3,00 ekv; 2,80 mmol; 283 mg); DMF (1 ml) og varm ved 50 °C i 18 timer i en forseglet beholder. Fortynn med EA, vask med mettet natriumbikarbonat, saltløsning, tørk over MgSO₄, filtrer og rens på 40 g silikagel
- 15 med 1–10 % MeOH/DCM for å tilveiebringe tittelforbindelsen (506,9 mg; 0,94 mmol; 100 %). MS (ES⁺): *m/z* = 541 (M+H).

Fremstill de følgende mellomproduktene på en lignende måte som beskrevet for preparat 29:

Preparat	Forbindelsesnavn	MS (ES): <i>m/z</i> (M+H)
30	4-{4-(4-fluor-3-trifluormetyl-fenyl)-1-[2-(isopropyl-metyl-amino)-etyl]-1H-imidazol-2-yl}-piperidin-1-karboksytsyre- <i>tert</i> -butylester	513
31	4-{4-(3-klor-4-fluor-fenyl)-1-[2-(isopropyl-metyl-amino)-etyl]-1H-imidazol-2-yl}-piperidin-1-karboksytsyre- <i>tert</i> -butylester	479

Preparat	Forbindelsesnavn	MS (ES): <i>m/z</i> (M+H)
32	4-[1-(2- <i>tert</i> -butylamino-etyl)-4-(4-fluor-3-trifluormetyl-fenyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-karboksytsyre- <i>tert</i> -butylester	513
33	4-[1-(2- <i>tert</i> -butylamino-etyl)-4-(3-klor-4-fluor-fenyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-karboksytsyre <i>tert</i> -butylester	479
34	4-{4-(3-klor-4-fluor-fenyl)-1-[2-(etyl-isopropyl-amino)-etyl]-1H-imidazol-2-yl}-piperidin-1-karboksytsyre- <i>tert</i> -butylester	493

Preparat 35

5 4-[1-[2-(*tert*-butyl-dimetyl-silanyloksy)-etyl]-4-(3,4-difluor-fenyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-karboksytsyre-*tert*-butylester

10 Kombiner 4-[4-(3,4-difluor-fenyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-karboksytsyre-*tert*-butylester (10,0 g; 0,028 mol; 1,0 ekv), (2-brom-etoksy)-*tert*-butyl-dimetylsilan (13,16 g; 0,055 mol; 2,0 ekv), pulverisert KOH (7,72 g; 0,14 mol; 5,0 ekv) i THF (100 ml) og omrør ved 40 °C i 16 timer. Brems reaksjonen med vann og ekstraher med EA. Evaporer for å gi tittelforbindelsen (14,3 g, ubehandlet). MS (ES⁺): *m/z* = 522 (M+H)

Preparat 36

15

4-[4-(3,4-difluor-fenyl)-1-(2-hydroksy-etyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-karboksytsyre-*tert*-butylester

20 Kombiner 4-[1-[2-(*tert*-butyl-dimetyl-silanyloksy)-etyl]-4-(3,4-difluor-fenyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-karboksytsyre-*tert*-butylester (18,3 g; 0,035 mol; 1,0 ekv), tetrabutylammoniumfluorid (20,3 g; 0,07 mol; 2,0 ekv) i THF (100 ml) og omrør ved RT i 3 timer. Konsentrer, brems reaksjonen med vann og ekstraher med EA. Evaporer det organiske laget for å gi tittelforbindelsen (3,5 g; 24,49 %). MS (ES⁺): *m/z* = 408(M+H).

25

Preparat 37

4-(4-(3,4-difluor-fenyl)-1-{2-[(2-hydroksy-etyl)-metyl-amino]-etyl}-1H-imidazol-2-yl)-piperidin-1-karboksytsyre-tert-butylester

5

Kombiner 4-[4-(3,4-difluor-fenyl)-1-(2-metansulfonyloksy-etyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-karboksytsyre-*tert*-butylester (3,0 g; 0,0061 mol; 1,0 ekv), 2-metylamino-etanol (1,48 g; 0,031 mol; 5,0 ekv) i DMF (30 ml) og omrør ved 40–50 °C i 16 timer. Brems med vann og ekstraher med dietyleter. Evaporer det organiske laget, rens over 50 g silikagel med 0 til 10 % MeOH/DCM. Samle opp fraksjonene for å gi tittelforbindelsen (1,5 g; 52,2 %) MS (ES+): m/z = 465 (M+H).

10

Fremstill de følgende mellomproduktene på en lignende måte som beskrevet for preparat 37:

15

Preparat	Forbindelsesnavn	MS (ES): m/z (M+H)
38	4-(4-(3,4-difluorfenyl)-1-(2-(3-hydroksypyrrolidin-1-yl)etyl)-1H-imidazol-2-yl)piperidin-1-karboksytsyre- <i>tert</i> -butylester	477
39	4-(1-(2-(3-(<i>tert</i> -butyl-dimetyl-silanyloksy)azetidin-1-yl)etyl)-4-(3,4-difluorfenyl)-1H-imidazol-2-yl)piperidin-1-karboksytsyre- <i>tert</i> -butylester	577

Preparat 40

Benzyl-(2-klor-etyl)-metylamin, hydroklorid

20

25

Kombiner hydrogenklorid (50 ml; 4M i dioksan), N-benzyl-N-metyletanolamin (61,12 mmol; 10 g), tionylklorid (73,30 mmol; 5,34 ml) og varm til 90 °C. Rør i 2 timer, evaporer og knus faststoffene under eter, soniker 15 min, filtrer, vask med eter, tørk under vakuum for å tilveiebringe tittelforbindelsen (10,75 g; 80 %). MS (ES): m/z = 184 (M+H).

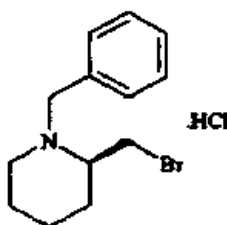
Fremstill det følgende mellomproduktet på en lignende måte som beskrevet for benzyl-(2-klor-etyl)-metylamin, hydroklorid fra 1-fenylmetyl-(2R)-pyrrolidinmetanol:

Preparat	Forbindelsesnavn	MS (ES): m/z (M+H)
41	(R)-1-benzyl-2-klormetyl-pyrrolidinhydroklorid	210

5

Preparat 41 a

(R)-1-benzyl-2-(brommetyl)piperidinhydroklorid



10

Ha (R)-(1-benzylpiperidin-2-yl)metanol (30,0 g, 0,146 mol, ~1,0 ekv, ubehandlet) i 350 ml benzen og tilsett en løsning av fosfortribromid (20,6 ml, 0,219 mol, 1,5 ekv) i benzen ved 0 °C under nitrogenatmosfære. Varm reaksjonsmassen ved 70 °C i 16 timer. Etter at reaksjonen er fullført, brems reaksjonen med mettet løsning av natriumkarbonat (100 ml) og ekstraher forbindelsen i EA (3 x 100 ml). Vask det organiske laget med saltløsning og tørk over vannfritt natriumsulfat. Konsentrer under redusert trykk og oppløs den faste resten i dietyleter. Filtrer den oppløste delen og tilsett langsomt HCl (1,2 ekv, 2 N i dietyleter) og omrør i 30 minutter ved RT. Filtrer det utfelte saltet og vask med EA etterfulgt av heksan. Tørk under høyt vakuum for å gi 13,2 g (R)-1-benzyl-2-(brommetyl)piperidin som hydrokloridsalt. MS(ES): m/z =268, 270 (M+H).

15

20

25

Fremstill det følgende mellomproduktet på en lignende måte som beskrevet for preparat 41a:

Preparat	Forbindelsesnavn	MS (ES): m/z (M+H)
41b	(S)-1-benzyl-2-(brommetyl)piperidinhydroklorid	268, 270

Preparat 42

4-[1-[2-(benzyl-metyl-amino)-etyl]-4-(3-klor-4-fluor-fenyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-karboksytsyre-*tert*-butylester

5

Tilsett pulverisert KOH (283 mg; 5,05 mmol) og 4-[4-(3-klor-4-fluor-fenyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-karboksytsyre-*tert*-butylester (2,02 mmol; 768 mg) til DMSO (6 ml). Tilsett deretter benzyl-(2-klor-etyl)-metylaminhydroklorid (2,22 mmol; 0,49 ml) i én del og varm til 40 °C i 18 timer. Avkjøl, fortynn med DCM/vann, tilsett saltløsning og separer lagene. Vask den organiske fasen med vann, saltløsning, tørk over MgSO₄, filtrer og evaporer. Rens på 120 g silikagel med 1 % MeOH/DCM for å gi tittelforbindelsen (840,5 mg; 79 %). MS (ES): *m/z* = 527 (M+H).

10

15

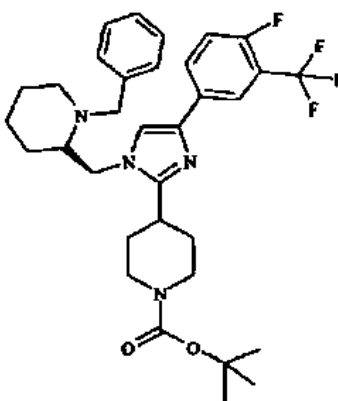
Fremstill de følgende mellomproduktene på en lignende måte som beskrevet for preparat 42:

Preparat	Forbindelsesnavn	MS (ES): <i>m/z</i> (M+H)
43	4-[1-[2-(benzyl-metyl-amino)-etyl]-4-(4-fluor-3-trifluormetyl-fenyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-karboksytsyre- <i>tert</i> -butylester	561
44	4-[1-[2-(benzyl-metyl-amino)-etyl]-4-(3,4-difluor-fenyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-karboksytsyre- <i>tert</i> -butylester	511
45	4-[1-((S)-1-benzyl-pyrrolidin-2-ylmetyl)-4-(3-klor-4-fluor-fenyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-karboksytsyre- <i>tert</i> -butylester	553
46	4-[1-(R)-1-benzyl-pyrrolidin-2-ylmetyl)-4-(3-klor-4-fluor-fenyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-karboksytsyre- <i>tert</i> -butylester	553

Preparat 46a

20

(R) 4-(1-((1-benzylpiperidin-2-yl)metyl)-4-(4-fluor-3-trifluormetyl-fenyl)-1H-imidazol-2-yl)piperidin-1-karboksytsyre-*tert*-butylester



Til en løsning av 4-[4-(4-fluor-3-trifluormetyl-fenyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-karboksytsyre-*tert*-butylester (4,5 g, 0,011 mol, 1,0 ekv) i DMSO (100 ml) tilsett pulverisert KOH (3,0 g, 0,055 mol, 5,0 ekv) ved RT under nitrogenatmosfære og omrør i 30 minutter. Tilsett (R)-1-benzyl-2-(brommetyl)piperidinhydroklorid (5,0 g, 0,0165 mol, 1,5 ekv) til den resulterende løsningen og omrør reaksjonsmassen ved RT i 16 timer. Etter at reaksjonen er fullført, fortynn reaksjonen med vann (100 ml) og ekstraher forbindelsen i EA (3 x 100 ml). Vask det organiske laget med saltløsning (2 x 50 ml) og tørk over vannfritt natriumsulfat. Konsentrer det organiske laget under redusert trykk og rens på silika (100-200 maske) ved å anvende 2 % aceton - DCM for å gi 3,0 g (46 %) av tittelforbindelsen. (ES⁺): m/z = 601 (M+H).

Fremstill det følgende mellomproduktet på en lignende måte som beskrevet for preparat 46a:

Preparat	Forbindelsesnavn	MS (ES): m/z (M+H)
46b	(S)4-(1-((1-benzylpiperidin-2-yl)metyl)-4-(4-fluor-3-trifluormetyl-fenyl)-1H-imidazol-2-yl)piperidin-1-karboksytsyre- <i>tert</i> -butylester	601

Preparat 47

4-[4-(3-klor-4-fluor-fenyl)-1-(2-metyl-amino-etyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-karboksytsyre-*tert*-butylester

5 Oppløs 4-[1-[2-(benzyl-metyl-amino)-etyl]-4-(3-klor-4-fluor-fenyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-karboksytsyre-*tert*-butylester (1,47 mmol; 775 mg); 1,8-naftalendiamin, N,N,N',N'-tetrametyl- (0,044 mmol; 9,4 mg) i 1,2-dikloretan (DCE 20 ml) og nedkjøl i et isbad. Tilsett 1-kloretylklorformat (4,41 mmol; 0,48 ml) dråpevis i løpet av et par minutter for å gi en fargeløs løsning; omrør i 15 min; fjern deretter isbadet og varm til 70 °C i 2 timer. Avkjøl til RT og evaporer. Oppløs resten i metanol (20 ml) og varm til tilbakesløp i 40 min, evaporer og oppløs resten i DCM, vask med natriumbikarbonat, saltløsning, tørk over MgSO₄, 10 filtrer, evaporer for å gi tittelforbindelsen (681 mg; 106 %). MS (ES): m/z = 437 (M+H).

Fremstill de følgende mellomproduktene på en lignende måte som beskrevet for preparat 47:

Preparat	Forbindelsesnavn	MS (ES): m/z (M+H)
48	4-[4-(4-fluor-3-trifluormetyl-fenyl)-1-(2-metyl-amino-etyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-karboksytsyre- <i>tert</i> -butylester	471
49	4-[4-(3-klor-4-fluor-fenyl)-1-(S)-1-pyrrolidin-2-ylmetyl-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-karboksytsyre- <i>tert</i> -butylester	463
50	4-[4-(3-klor-4-fluor-fenyl)-1-(R)-1-pyrrolidin-2-ylmetyl-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-karboksytsyre- <i>tert</i> -butylester	463

15

Preparat 51

4-[1-[2-(benzyloksykarbonyl-metyl-amino)-etyl]-4-(3-klor-4-fluor-fenyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-karboksytsyre-*tert*-butylester

20

Oppløs 4-[4-(3-klor-4-fluor-fenyl)-1-(2-metyl-amino-etyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-karboksytsyre-*tert*-butylester (1,56 mmol; 680 mg) i DCM (10 ml) og tilsett benzyklorformat (1,56 mmol; 0,23 ml) og DIPEA (3,11 mmol; 0,54 ml).

Omrør i 15 min og evaporer. Rens resten på 120 g silikagel med DCM til 20 % EA/DCM for å gi tittelforbindelsen (741 mg; 83 %). MS (ES): $m/z = 571$ (M+H).

Fremstill de følgende mellomproduktene på en lignende måte som beskrevet for preparat 51:

5

Preparat	Forbindelsesnavn	MS (ES): m/z (M+H)
52	4-[1-[2-(benzyloksykarbonyl-metyl-amino)-etyl]-4-(4-fluor-3-trifluormetyl-fenyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-karboksytsyre- <i>tert</i> -butylester	605
53	4-[1-((S)-1-benzyloksykarbonyl-pyrrolidin-2-ylmetyl)-4-(3-klor-4-fluor-fenyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-karboksytsyre- <i>tert</i> -butylester	597
54	4-[1-((R)-1-benzyloksykarbonyl-pyrrolidin-2-ylmetyl)-4-(3-klor-4-fluor-fenyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-karboksytsyre- <i>tert</i> -butylester	597

Preparat 55

4-[1-[2-(benzyloksykarbonyl-metyl-amino)-etyl]-4-(3,4-difluor-fenyl)-imidazol-2-yl]-piperidin-1-karboksytsyre-*tert*-butylester

10

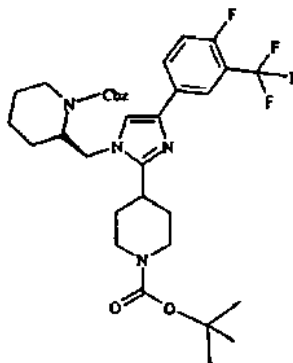
Ha 4-[1-[2-(benzyl-metyl-amino)-etyl]-4-(3,4-difluor-fenyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-karboksytsyre-*tert*-butylester (1,8 g; 0,0035 mol; 1,0 ekv) i ACN (40 ml) under nitrogen og tilsett benzyklorformat dråpevis ved 0 °C. Omrør reaksjonen i 30 min og varm opp til RT. Omrør ved RT i 1,5 timer. Etter at reaksjonen er fullført, bremses den med mettet natriumbikarbonatløsning og ekstraheres i EA. Vask med vann og saltløsning, tørk over vannfritt natriumsulfat og evaporer av løsemidlet under vakuum. Rens på silikakolonne ved å anvende 15 % EA/heksan for å gi tittelforbindelsen (1,6 g; 82 %). (MS+): $m/z = 555$ (M+H).

15

20

Preparat 55a

(R)-benzyl 2-((2-(1-(*tert*-butoksykarbonyl)piperidin-4-yl)-4-(4-fluor-3-(trifluormetyl)fenyl)-1H-imidazol-1-yl)metyl)piperidin-1-karboksylat



5

Oppløs (R) 4-(1-((1-benzylpiperidin-2-yl)metyl)-4-(4-fluor-3-trifluormetylphenyl)-1H-imidazol-2-yl)piperidin-1-karboksylsyre-*tert*-butylester (3,0 g, 0,005 mol, 1,0 ekv) i toluen (15 ml) og tilsett benzylklorformat (8,5 ml, 50 % i toluen, 0,025 mol, 5,0 ekv) ved 0 °C under nitrogenatmosfære. Omrør reaksjonsmassen ved RT i 16 timer. Etter at reaksjonen er fullført, bremses reaksjonsmassen med vandig natriumbikarbonatløsning og ekstraheres i EA (3 x 100 ml), og det organiske laget vaskes med vandig natriumbikarbonatløsning (3 x 50 ml) og tørkes over vannfritt natriumsulfat. Konsentrer under redusert trykk og rens den ubehandlede forbindelsen på silikagelkolonne (100–200 maske) ved å anvende 2,5 % aceton-DCM som elueringsmiddel for å gi 2,6 g (81 %) av tittelforbindelsen som gul-grønn gummiaktig væske (ES+): m/z = 645 (M+H).

10

15

Fremstill det følgende mellomproduktet på en lignende måte som beskrevet for preparat 55a:

Preparat	Forbindelsesnavn	MS (ES): m/z (M+H)
55b	(S)-benzyl 2-((2-(1-(<i>tert</i> -butoksykarbonyl)piperidin-4-yl)-4-(4-fluor-3-(trifluormetyl)fenyl)-1H-imidazol-1-yl)metyl)piperidin-1-karboksylat	645

20

Preparat 56

4-[1-(1-benzyloksykarbonyl-pyrrolidin-2-ylmetyl)-4-(4-fluor-3-trifluormetylphenyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-karboksytsyre-*tert*-butylester

I en tørr rundbunnet kolbe fylles 4-[4-(4-fluor-3-trifluormetyl-fenyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-karboksytsyre-*tert*-butylester (1,5 g; 0,0036 mol; 1,0 ekv) i tørr DMF (30 ml) og nedkjøles til 0 °C. Tilsett NaH (0,26 g; 0,011 mol; 3,0 ekv) i deler under nitrogen og omrør ved RT i 30 min. Tilsett 2-(toluen-4-sulfonyloksymetyl)-pyrrolidin-1-karboksytsyrebenzylester (2,46 g; 0,0072 mol; 2,0 ekv) ved RT og varm ved 40 °C over natt. Brems med kaldt vann og ekstraher i EA. Vask det organiske laget med vann og saltløsning. Tørk over vannfritt natriumsulfat og konsentrer. Rens den ubehandlede resten på silika (100–200 maske) med 10 til 20 % EA/heksaner for å gi tittelforbindelsen (1,14 g; 51,6 %). (ES+): $m/z = 631$ (M+H).

Fremstill det følgende mellomproduktet på en lignende måte som beskrevet for preparat 56:

Preparat	Forbindelsesnavn
57	4-[1-(1-benzyloksykarbonyl-pyrrolidin-2-yl-metyl)-4-(3,4-difluorfenyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-karboksytsyre- <i>tert</i> -butylester

Referansepreparat 58

4-[1-(2-benzyloksykarbonylamino-etyl)-4-(3-klor-4-fluor-fenyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-karboksytsyre-*tert*-butylester

Oppløs 4-[1-(2-amino-etyl)-4-(3-klor-4-fluor-fenyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-karboksytsyre-*tert*-butylester (0,94 mmol; 396,7 mg) i DCM (20 ml) og tilsett DIPEA (1,41 mmol; 0,25 ml) og benzyklorformat (0,94 mmol; 0,14 ml). Omrør i 20 min og vask med mettet natriumbikarbonat, tørk over MgSO₄, filtrer og evaporer. Rens over 40 g silikagel med 0–40 % EA/DCM for å gi tittelforbindelsen (222 mg; 42 %). MS (ES): $m/z = 557$ (M+H).

Fremstill det følgende mellomproduktet på en lignende måte som beskrevet i referansepreparat 58:

Preparat	Forbindelsesnavn
----------	------------------

Preparat	Forbindelsesnavn
59	4-[1-(2-benzyloksykarbonylamino-etyl)-4-(4-fluor-3-trifluormetyl-fenyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-karboksytsyre- <i>tert</i> -butylester

Referansepreparat 60

5 4-[4-(3-klor-4-fluor-fenyl)-1-cyanmetyl-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-karboksytsyre-*tert*-butylester

10 Kombiner 4-[4-(3-klor-4-fluor-fenyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-karboksytsyre-*tert*-butylester (2,55 mmol; 969 mg), tetra-N-butylammoniumbromid (0,26 mmol; 82 mg), 50 vekt-% vandig natriumhydroksid (8,42 mmol; 0,45 ml) og DCM (25 ml). Tilsett bromacetonitril (5,11 mmol; 0,36 ml) dråpevis i løpet av 10 minutter. Omrør i 45 min og fortynn med DCM, vask med saltløsning, 50 % mettet vandig natriumkloridløsning, tørk over MgSO₄, filtrer og evaporer. Rens over 150 g silikagel med 20 % EA/DCM for å gi tittelforbindelsen (812 mg; 76 %). MS (ES): $m/z = 419$ (M+H).

15

Fremstill det følgende mellomproduktet på en lignende måte som beskrevet for preparat 60:

Preparat	Forbindelsesnavn
61	4-(1-(cyanmetyl)-4-(4-fluor-3-(trifluor-metyl)fenyl)-1H-imidazol-2-yl)piperidin-1-karboksytsyre- <i>tert</i> -butylester

Referansepreparat 62

20

4-[1-(2-amino-etyl)-4-(3-klor-4-fluor-fenyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-karboksytsyre-*tert*-butylester

25 Oppløs 4-[4-(3-klor-4-fluor-fenyl)-1-cyanmetyl-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-karboksytsyre-*tert*-butylester (0,94 mmol; 392,9 mg) i metanol (20 ml). Tilsett nikkeldiklorid (1,03 mmol; 135 mg). Tilsett natriumtetrahydroborat (18,8 mmol; 717 mg) porsjonsvis. Evaporer og fordel mellom vann/DCM og omrør i 20 min. Tilsett Celite®, omrør i 30 min og filtrer. Skyll faststoffene med DCM, 10 % MeOH/DCM. Tilsett 2 ml 2M NH₃-MeOH til organisk lag og evaporer. Oppløs

resten i DCM, vask med saltløsning, tørk over MgSO_4 , filtrer gjennom Celite® og evaporer for å gi tittelforbindelsen (498 mg; 125 %). MS (ES): $m/z = 423$ (M+H).

- 5 Fremstill det følgende mellomproduktet på en lignende måte som beskrevet for preparat 62:

Preparat	Forbindelsesnavn	MS(ES): m/z (M+H)
63	4-(1-(2-aminoetyl)-4-(4-fluor-3-(trifluormetyl)fenyl)-1H-imidazol-2-yl)piperidin-1-karboksylsyre- <i>tert</i> -butylester	457

Preparat 64

- 10 4-(4-fluor-3-(trifluormetyl)fenyl)-1H-imidazol

Ha 2-brom-1-(4-fluor-3-trifluormetyl-fenyl)-etanon (40,0 g; 0,14 mol; 1,0 ekv) og formamid (175 ml; 4,38 mol; 31,3 ekv) i en trykkbeholder. Varm ved 180 °C i 3 timer. Brems med mettet natriumbikarbonatløsning og filtrer gjennom Celite®. Ekstraher med EA og vask det organiske laget med vann og saltløsning. Konsentrer og rens på silikakolonne med 0–10 % MeOH-EA for å gi tittelforbindelsen. (15,2 g; 47,0 %). (ES+): $m/z = 231$ (M+H).

15

Fremstill det følgende mellomproduktet på en lignende måte som beskrevet for preparat 64:

20

Preparat	Forbindelsesnavn	MS (ES): m/z (M+H)
65	4-(3-klor-4-fluor-fenyl)-1H-imidazol	197

Preparat 66

{2-[4-(3-klor-4-fluor-fenyl)-imidazol-1-yl]-etyl}-dimetylamin

25

I en rundbunnet kolbe tilsett 4-(3-klor-4-fluor-fenyl)-1H-imidazol (1,85 g; 1,00 ekv; 9,41 mmol), KOH (3,00 ekv; 2823 mmol; 1,58 g, knust til et fint pulver) i DMSO (281,56 mmol; 20,00 ml). Tilsett 2-dimetylaminioetylchloridhydroklorid (1,20 ekv; 11,29 mmol; 1,63 g) i én del og løsningen blir gul. Varm ved 45 °C i

2 dager. Fortynn reaksjonen med EA og vask med vann, saltløsning og tørk det organiske over MgSO_4 ; filtrer og konsentrer til en oransje olje. Rens det ubehandlede med ISCO-kromatografi over en Biotage 40M kolonne ved å eluere med en gradient av 5 % MeOH/DCM til 10 % MeOH/DCM ved en strømningshastighet på 40 ml/min for å gi tittelforbindelsen (1,09 g; 4.07 mmol; 43,27 %) som en lys-oransje olje. MS(ES): (m/z) = 268,0 (M+H).

Fremstill de følgende mellomproduktene på en lignende måte som beskrevet for preparat 66:

Preparat	Forbindelsesnavn	MS(ES): (m/z) [M+H]
67	4-(3-klor-4-fluor-fenyl)-1-(2-pyrrolidin-1-yl-etyl)-1H-imidazol	294
68	4-(4-fluor-3-(trifluormetyl)fenyl)-1-(2-(pyrrolidin-1-yl)etyl)-1H-imidazol	328
69	2-(4-(4-fluor-3-(trifluormetyl)fenyl)-1H-imidazol-1-yl)-N,N-dimetyletanamin	302

Preparat 70

4-[4-(3-klor-4-fluor-fenyl)-1-(2-dimetylamino-etyl)-1H-imidazol-2-yl]-4-hydrokso-piperidin-1-karboksylysyre-*tert*-butylester

Oppløs {2-[4-(3-klor-4-fluor-fenyl)-imidazol-1-yl]-etyl}-dimetylammin (1,00 ekv; 4,07 mmol; 1,09 g) i vannfri THF (15 ml; 184,33 mmol) og nedkjøl blandingen til -78 °C. Tilsett langsomt n-butyllitium (1,40 ekv; 5,70 mmol; 3,56 ml) (1,6M Aldrich) og omrør ved -78 °C i 30 min, tilsett deretter en THF-løsning (10 ml) av N-t-butoksykarbonyl-4-piperidon (1,20 ekv; 4,89 mmol; 973,43 mg) dråpevis i løpet av 10 min. Etter 20 min, varm reaksjonen til RT og omrør 3 timer. Fordel mellom EA og vann. Vask det organiske laget med saltløsning, vandig NaCl (50/50) og tørk over MgSO_4 . Filtrer og konsentrer. Rens resten ved ISCO-kromatografi over en Biotage 40M kolonne ved å eluere med 100 % DCM til 10 % MeOH/DCM for å gi 785 mg (41 %) av tittelforbindelsen som et hvitt faststoff. ES(MS): (m/z) = 467,0 (M+H).

Fremstill de følgende mellomproduktene på en lignende måte som beskrevet for preparat 70:

Preparat	Forbindelsesnavn	MS(ES): (m/z) (M+H)
71	4-[4-{3-klor-4-fluor-fenyl)-1-(2-pyrrolidin-1-yl-etyl)- 1H-imidazol-2-yl]-4-hydroksy-piperidin-1-karboksytsyre- <i>tert</i> -butylester	493
72	4-(4-(4-fluor-3-(trifluormetyl)fenyl)-1-(2-(pyrrolidin-1-yl)etyl)-1H-imidazol-2-yl)-4-hydroksypiperidin-1-karboksytsyre- <i>tert</i> -butylester	527
73	4-(1-(2-(dimetylamino)etyl)-4-(4-fluor-3-(trifluormetyl)fenyl)-1H-imidazol-2-yl)-4-hydroksypiperidin-1-karboksytsyre- <i>tert</i> -butylester	501

5 Preparat 74

4-[4-(3-klor-4-fluor-fenyl)-1-(2-dimetylamino-etyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-4-ol-dihydroklorid

- 10 Oppløs 4-[4-(3-klor-fluor-fenyl)-1-(2-dimetylamino-etyl)-1H-imidazol-2-yl]-4-hydroksy-piperidin-1-karboksytsyre-*tert*-butylester (1,00 ekv; 1,68 mmol; 785,00 mg) i 5 ml DCM og tilsett langsomt hydrogenklorid (24,00 mmol; 6,00 ml 4M i dioksan) ved RT. Etter 5 minutter blir løsningen uklar og deretter faller et oljeaktig, hvitt faststoff ut av løsning. Tilsett 2 ml metanol for å bringe faststoffet
- 15 i løsning igjen. Etter 30 minutter viser HPLC 25 % utgangsmateriale. Tilsett enda 1 ml HCl-løsning. Etter totalt 2 timers omrøring ved RT, konsentrer under vakuum. Oppløs igjen i DCM og evaporer under vakuum til et hvitt faststoff; tørk det hvite faststoffet i en vakuumovn ved 45 °C for å gi 900 mg av tittelforbindelsen. ES(MS): (m/z) = 367,0 (M+H).

20

Fremstill de følgende mellomproduktene på en lignende måte som beskrevet for preparat 74:

Preparat	Forbindelsesnavn	MS (ES): m/z (M+H)
75	4-[4-(3-klor-4-fluor-fenyl)-1-(2-pyrrolidin-1-yl-etyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-4-ol-dihydroklorid	393,2
76	4-(4-(4-fluor-3-(trifluormetyl)fenyl)-1-(2-(pyrrolidin-1-yl)etyl)-1H-imidazol-2-yl)piperidin-4-ol-dihydroklorid	427
77	4-(1-(2-(dimetylamino)etyl)-4-(4-fluor-3-(trifluormetyl)fenyl)-1H-imidazol-2-yl)piperidin-4-ol-dihydroklorid	401

Preparat 78

5 2-(4-(4-klorfenyl)-2-(piperidin-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-N,N-dimetyletanamin-tris-hydroklorid

A. 4-(1-(2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloksy)etyl)-1H-imidazol-2-yl)-piperidin-1-karboksylysyre-*tert*-butylester:

10 Tilsett 4-(1H-imidazol-2-yl)-piperidin-1-karboksylysyre-*tert*-butylester (40 g; 0,16 mol; 1,0 ekv), pulverisert KOH (35,6 g; 0,64 mol; 4,0 ekv), 2-(2-brom-etoksy)-tetrahydropyran (66,2 g; 0,32 mol; 2,0 ekv) til DMSO (250 ml) og omrør ved RT i 2 timer. Brems reaksjonen med vann og ekstraher med EA. Evaporer det organiske laget for å gi tittelforbindelsen (58 g; 97 %).

15 B. 4-(4,5-dibrom-1-(2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloksy)etyl)-1H-imidazol-2-yl)piperidin-1-karboksylysyre-*tert*-butylester:

20 Tilsett 4-{1-[2-(tetrahydro-pyran-2-yloksy)-etyl]-1H-imidazol-2-yl}-piperidin-1-karboksylysyre-*tert*-butylester (58,2 g; 0,15 mol; 1,0 ekv) i DCM (500 ml) og nedkjøl til -10 °C. Tilsett N-bromsuksinimid (54,6 g; 0,31 mol; 2,0 ekv) og la reaksjonen komme til RT. Brems reaksjonen med vann og ekstraher med DCM. Evaporer det organiske laget for å gi tittelforbindelsen (78,2 g; 95 %).

C. 4-(4-brom-1-(2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloksy)etyl)-1H-imidazol-2-yl)piperidin-1-karboksylysyre-*tert*-butylester:

25 Tilsett 4-{4,5-dibrom-1-[2-(tetrahydro-pyran-2-yloksy)-etyl]-1H-imidazol-2-yl}-piperidin-1-karboksylysyre-*tert*-butylester (39,0 g; 0,073 mol; 1,0 ekv) til THF

(600 ml) og nedkjøl til -78 °C under en argonatmosfære. Tilsett n-BuLi-løsning (1,6 M i sykloheksan) (53,7 ml; 0,087 mol; 1,2 ekv) dråpevis i 1 time og la den nedkjøles til -30 °C i 2 timer. Brems reaksjonen med mettet ammoniumkloridløsning og ekstraher med EA. Evaporer det organiske laget og rens resten med silikagelkromatografi for å gi tittelforbindelsen (13,2 g; 39 %).

D. 4-(4-brom-1-(2-hydroksyetyl)-1H-imidazol-2-yl)piperidin-1-karboksylysyre-*tert*-butylester:

Tilsett 4-{4-brom-1-[2-(tetrahydro-pyran-2-yloksy)-etyl]-1H-imidazol-2-yl}-piperidin-1-karboksylysyre-*tert*-butylester (13,2 g; 0,029 mol; 1,0 ekv), p-toluensulfonsyre (6,5 g; 0,034 mol; 1,2 ekv) til metanol (200 ml) og omrør ved RT i 30 min. Konsentrer og fordel mellom mettet, vandig NaHCO₃ og EA. Evaporer det organiske laget for å gi tittelforbindelsen (10,0 g; 93 %).

E. 4-(4-brom-1-(2-(metylsulfonyloksy)etyl)-1H-imidazol-2-yl)piperidin-1-karboksylysyre-*tert*-butylester:

Tilsett 4-[4-brom-1-(2-hydroksy-etyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-karboksylysyre-*tert*-butylester (10,0 g; 0,027 mol; 1,0 ekv), TEA (11,6 ml; 0,080 mol; 3,0 ekv) til DCM (150 ml) og nedkjøl til 0 °C. Tilsett dråpevis mesylklorid (2,6 ml; 0,032 mol; 1,2 ekv) og omrør i 30 min. Brems reaksjonen med mettet, vandig NaHCO₃ og ekstraher med DCM. Evaporer det organiske laget for å gi tittelforbindelsen (10,2 g; 84 %).

F. 4-(4-brom-1-(2-(dimetylamino)etyl)-1H-imidazol-2-yl)piperidin-1-karboksylysyre-*tert*-butylester:

Tilsett 4-[4-brom-1-(2-metansulfonyloksy-etyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-karboksylysyre-*tert*-butylester (10,2 g; 0,023 mol; 1,0 ekv), dimetylamin (40 % vandig løsning, 22 ml; 0,18 mol; 8,0 ekv) i ACN (100 ml) og omrør ved 100 °C i 3 timer. Konsentrer, brems reaksjonen med mettet NaHCO₃-løsning og ekstraher med EA. Konsentrer det organiske laget; rens over en silikagelkolonne med EA/heksan for å gi tittelforbindelsen (7,5 g; 83,33 %).

G. 4-(4-(4-klorfenyl)-1-(2-(dimetylamino)etyl)-1H-imidazol-2-yl)piperidin-1-karboksylysyre-*tert*-butylester:

Tilsett 4-[4-brom-1-(2-dimetylamino-etyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-karboksylysyre-*tert*-butylester (1,0 g; 0,0024 mol; 1,0 ekv), 4-klorfenylboronsyre

5 (0,58 g; 0,0037 mol; 1,5 ekv), 3M Na₂CO₃-løsning (0,79 g; 0,0074 mol; 3,0 ekv) til etanol (5 ml) og toluen (5 ml) og avgass reaksjonen med argon. Tilsett Pd(PPh₃)₄ (0,29 g; 0,00024 mol; 0,1 ekv) og mikrobølgebehandle ved 110 °C i 20 min. Tilsett EA og filtrer gjennom en Celite®-seng. Tilsett mettet, vandig NaHCO₃ og ekstraher med EA. Evaporer det organiske laget og rens resten over en silikagelkolonne med metanol i DCM for å gi tittelforbindelsen (0,8 g; ubehandlet).

10 H. 2-(4-(4-klorfenyl)-2-(piperidin-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-N,N-dimetyletanamin-tris-hydroklorid:

15 Tilsett 4M HCl i 1,4-dioksan (2 ml) til 4-[4-(4-klor-fenyl)-1-(2-dimetylamino-etyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-karboksytsyre-*tert*-butylester (0,8 g; 0,0018 mol; 1,0 ekv), i DCM og omrør ved RT i 6 timer. Konsentrer reaksjonen, krystalliser fra dietyler og filtrer for å gi tittelforbindelsen (0,6 g; 74,07 %). MS (ES⁺): m/z = 333 (M+H)

Fremstill de følgende mellomproduktene på en lignende måte som beskrevet i fremstillingen av 2-(4-(4-klorfenyl)-2-(piperidin-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-N,N-dimetyletanamin-tris-hydroklorid A til H.:

Preparat	Forbindelsesnavn	MS (ES ⁺): m/z
79	2-(4-(3-klorfenyl)-2-(piperidin-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-N,N-dimetyletanamin-tris-hydroklorid	333 (M+H)
80	N,N-dimetyl-2-(2-(piperidin-4-yl)-4-(3-(trifluormetyl)fenyl)-1H-imidazol-1-yl)etanamin-tris-hydroklorid	367(M+H)
81	3-(1-(2-(dimetylamino)etyl)-2-(piperidin-4-yl)-1H-imidazol-4-yl)benzonitril-tris-hydroklorid	324
82	2-(4-(4-fluorfenyl)-2-(piperidin-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-N,N-dimetyletanamindihydroklorid	317

20

Preparat 83

[4-(3-klor-4-fluor-fenyl)-2-piperidin-4-yl-imidazol-1-yl]-acetonitril-bis-trifluoracetat

- 5 Oppløs 4-[4-(3-klor-4-fluor-fenyl)-1-cyanmetyl-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-karboksytsyre-*tert*-butylester (399 mg; 0,95 mmol) i TFA (10 ml), omrør i 15 min og evaporer for å tilveiebringe tittelforbindelsen (607 mg; 110 %). MS (ES): $m/z = 319$ (M+H).

Preparat 84

- 10 {2-[4-(3-klor-4-fluor-fenyl)-2-piperidin-4-yl-imidazol-1-yl]-etyl}-dimetyl-amindihydroklorid

- 15 Oppløs 4-(4-(3-klor-4-fluorfenyl)-1-(2-(dimetylamino)etyl)-1H-imidazol-2-yl)piperidin-1-karboksytsyre-*tert*-butylester (194 mg; 0,43 mmol) i DCM (5 ml) og metanol (3 ml) og tilsett 4 M hydrogenklorid i dioksan (5 ml; 20 mmol). Omrør i 30 min og evaporer; tilsett DCM/MeOH og evaporer under vacuum for å tilveiebringe tittelforbindelsen (245 mg) som et hvitt faststoff. MS (ES): $m/z = 351$ (M+H).

- 20 Fremstill de følgende mellomproduktene på en lignende måte som beskrevet for preparat 84:

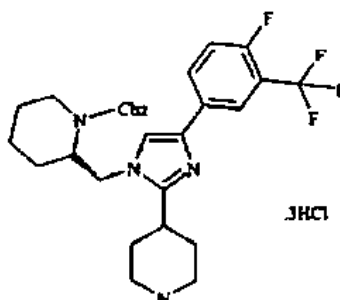
Preparat	Forbindelsesnavn	MS(ES): m/z (M+H)
85	{2-[4-(4-fluor-3-trifluormetyl-fenyl)-2-piperidin-4-yl-imidazol-1-yl]-etyl}-dimetyl-amindihydroklorid	385
86	4-[4-(3-klor-4-fluor-fenyl)-1-(2-pyrrolidin-1-yl-etyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidindihydroklorid	376
87	4-[4-(4-fluor-3-trifluormetyl-fenyl)-1-(2-pyrrolidin-1-yl-etyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidindihydroklorid	411
88	{2-[4-(4-fluor-3-trifluormetyl-fenyl)-2-piperidin-4-yl-imidazol-1-yl]-1,1-dimetyl-etyl}-dimetyl-amin-tris-hydroklorid	413
89	4-(4-(3,4-difluorfenyl)-1-(2-(pyrrolidin-1-yl)etyl)-1H-imidazol-2-yl)piperidin-tris-hydroklorid	361

Preparat	Forbindelsesnavn	MS(ES): <i>m/z</i> (M+H)
90	Benzyl 2-(4-(4-fluor-3-(trifluormetyl)fenyl)-2-(piperidin-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)etylkarbamathydroklorid	401
91	{2-[4-(3-klor-4-fluor-fenyl)-2-piperidin-4-yl-imidazol-1-yl]-etyl}-metyl-karbaminsyrebenzylester-tris-hydroklorid	471
92	{2-[4-(3,4-difluor-fenyl)-2-piperidin-4-yl-imidazol-1-yl]-etyl}-metyl-karbaminsyrebenzylester-tris-hydroklorid	455
93	(S)-2-[4-(3-klor-4-fluor-fenyl)-2-piperidin-4-yl-imidazol-1-ylmetyl]-pyrrolidin-1-karboksyisyrebenzylester-bis-hydroklorid	497
94	(R)-2-[4-(3-klor-4-fluor-fenyl)-2-piperidin-4-yl-imidazol-1-ylmetyl]-pyrrolidin-1-karboksyisyrebenzylester-tris-hydroklorid	497
95	2-[4-(4-fluor-3-trifluormetyl-fenyl)-2-piperidin-4-yl-imidazol-1-ylmetyl]-pyrrolidin-1-karboksyisyrebenzylesterdihydroklorid	531
96	2-((4-(3,4-difluorfenyl)-2-(piperidin-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)metyl)pyrrolidin-1-karboksyisyrebenzylesterdihydroklorid	
97	{2-[4-(4-fluor-3-trifluormetyl-fenyl)-2-piperidin-4-yl-imidazol-1-yl]-etyl}-metyl-karbaminsyrebenzylesterdihydroklorid	505
98	((R)-1-{2-[4-(4-fluor-3-trifluormetyl-fenyl)-2-piperidin-4-yl-imidazol-1-yl]-etyl}-pyrrolidin-2-yl)-metanol-tris-hydroklorid	441
99	{2-[4-(4-fluor-3-trifluormetyl-fenyl)-2-piperidin-4-yl-imidazol-1-yl]-etyl}-isopropyl-metyl-amin-tris-hydroklorid	413
100	{2-[4-(3-klor-4-fluor-fenyl)-2-piperidin-4-yl-imidazol-1-yl]-etyl}-isopropyl-metyl-amin-tris-hydroklorid	379
101	<i>tert</i> -butyl-{2-[4-(4-fluor-3-trifluormetyl-fenyl)-2-piperidin-4-yl-imidazol-1-yl]-etyl}-amin-tris-hydroklorid	413

Preparat	Forbindelsesnavn	MS(ES): <i>m/z</i> (M+H)
102	<i>tert</i> -butyl-{2-[4-(3-klor-4-fluor-fenyl)-2-piperidin-4-yl-imidazol-1-yl]-etyl}-amin-tris-hydroklorid	379
103	{2-[4-(3-klor-4-fluor-fenyl)-2-piperidin-4-yl-imidazol-1-yl]-etyl}-etyl-isopropyl-amin-tris-hydroklorid	393
104	Dimetyl-[2-(4-fenyl-2-piperidin-4-yl-imidazol-1-yl)-etyl]-amindihydroklorid	299
105	2-({2-[4-(3,4-difluor-fenyl)-2-piperidin-4-yl-imidazol-1-yl]-etyl}-metyl-amino)-etanol-tris-hydroklorid	365
106	2-(4-(3,4-difluorfenyl)-2-(piperidin-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-N,N-dimetyletanamindihydroklorid	335
107	1-(2-(4-(3,4-difluorfenyl)-2-(piperidin-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)etyl)pyrrolidin-3-ol-tris-hydroklorid	377
108	1-(2-(4-(3,4-difluorfenyl)-2-(piperidin-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)etyl)azetidin-3-ol-tris-hydroklorid	363

Preparat 108a

5 (R)-benzyl 2-((4-(4-fluor-3-(trifluormetyl)fenyl)-2-(piperidin-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)metyl)piperidin-1-karboksylattrihydroklorid



10 Oppløs (R)-benzyl 2-((2-(1-(*tert*-butoksykarbonyl)piperidin-4-yl)-4-(4-fluor-3-(trifluormetyl)fenyl)-1H-imidazol-1-yl)metyl)piperidin-1-karboksylat (2,6 g, 0,004 mol, 1,0 ekv) i DCM (15 ml). Nedkjøl reaksjonsmassen til 0 °C og tilsett HCl (4,0 M i dioksan, 5 ml, 0,020 mol) dråpevis. La reaksjonen bli oppvarmet til

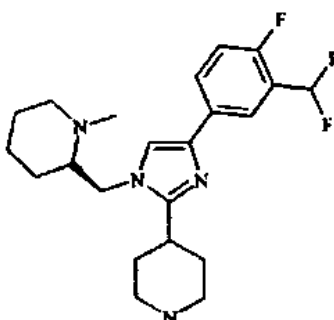
RT og omrør i 16 timer. Etter at reaksjonen er fullført, konsentrer reaksjonen og ko-evaporer med metanol (5 x 20 ml) under høyt vakuum for å gi 2,2 g (83,6 %) av tittelforbindelsen. (ES+); m/z = 545 (M+H).

- 5 Fremstill følgende mellomprodukt på en lignende måte som beskrevet for preparat 108a:

Preparat	Forbindelsesnavn	MS(ES): m/z (M+H)
108b	(S)-benzyl 2-((4-(4-fluor-3-(trifluormetyl)fenyl)-2-(piperidin-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)metyl)piperidin-1-karboksylat trihydroklorid	545

Preparat 108c

- 10 (R)-2-((4-(3-(difluormetyl)-4-fluorfenyl)-2-(piperidin-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)metyl)-1-metyl piperidin



- 15 Til en suspensjon av litiumaluminiumhydrid (0,638 g, 0,0168 mol, 5,0 ekv) i 20 ml THF ved 0 °C, tilsett (R)-benzyl-2-((4-(4-fluor-3-(trifluormetyl)fenyl)-2-(piperidin-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)metyl)piperidin-1-karboksylat i små deler (2,2 g, 0,0033 mol, 1,0 ekv). Omrør reaksjonen ved RT i 4 timer. Etter at reaksjonen er fullført, nedkjøl og brems med iskaldt vann etterfulgt av 10 % NaOH-løsning
- 20 og omrør ved RT og filtrer den resulterende suspensjonen gjennom Celite®, vask den faste kaken med EA. Tørk filtratet over vannfritt natriumsulfat og konsentrer under redusert trykk for å gi 1,6 g av tittelforbindelsen. (ES+): m/z 407 (M+H).
- 25 Preparat 109

4-klor-5-(tiazol-2-ylmetylen)-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6(7H)-on

5

Kombiner 4-klor-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on (0,3 g; 0,0017 mol), tiazol-2-karbaldehyd (0,23 ml, 0,0026 mol) i metanol (1,5 ml). Tilsett dråpevis pyrrolidin (0,073 ml; 0,0008 mol). Omrør ved RT i 15 min. Filtrer faststoffene for å gi tittelforbindelsen (0,35 g; 76,08 %).

Fremstill de følgende mellomproduktene på en lignende måte som bekreftet for preparat 109:

10

Preparat	Forbindelsesnavn	MS (ES+): m/z
110	4-klor-5-(pyridin-4-ylmetylen)-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6(7H)-on	259
111	4-klor-5-((2-metyltiazol-4-yl)metylen)-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6(7H)-on	279 (M+1)
112	5-benzyliden-4-klor-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6(7H)-on	258 (M+1)
113	5-((1H-imidazol-5-yl)metylen)-4-klor-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6(7H)-on	248 (M+1)
114	5-((1H-imidazol-2-yl)metylen)-4-klor-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6(7H)-on	248 (M+1)
115	4-klor-5-(tiazol-5-ylmetylen)-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6(7H)-on	265 (M+1)

Preparat 116

5-benzyliden-4-(4-(4-(3-klor-4-fluorfenyl)-1-(2-(dimetylamino)etyl)-1H-imidazol-2-yl)-piperidin-1-yl)-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6(7H)-on

15

Kombiner {2-[4-(3-klor-4-fluor-fenyl)-2-piperidin-4-yl]-imidazol-1-yl}-etyl}-dimetyl-amin-tris-hydroklorid (0,5 g; 0,0013 mol; 1,0 ekv); 5-benzyliden-4-klor-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6(7H)-on (0,33 g; 0,0013 mol; 1,0 ekv); DIPEA (1,7 ml, 0,0098 mol; 7,6 ekv); 2-propanol (10 ml) og mikrobølgebehandle ved 100 °C i 30 min. Avkjøl og konsentrer under vakuum. Fortynn med mettet

20

natriumbikarbonatløsning og ekstraher med DCM. Vask organisk lag med vann og saltløsning og tørk over vannfritt natriumsulfat. Konsentrer den ubehandlede forbindelsen og rens med revers-fase HPLC for å gi tittelforbindelsen som en blanding av E- og Z-isomerer (0,09 g; 12,2 %). MS (ES+): $m/z = 572$ (M+H)

5

Fremstill de følgende mellomproduktene på en lignende måte som beskrevet for preparat 116:

Preparat	Forbindelsesnavn	MS (ES+): m/z
117	5-benzyliden-4-(4-(1-(2-(dimetylamino)etyl)-4-(4-fluor-3-(trifluormetyl)fenyl)-1H-imidazol-2-yl)piperidin-1-yl)-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6(7H)-on	607
118	5-benzyliden-4-(4-(4-(3,4-difluorfenyl)-1-(2-(dimetylamino)etyl)-1H-imidazol-2-yl)piperidin-1-yl)-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6(7H)-on	557

Preparat 119

10

4-klor-5,5-dimetyl-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6(7H)-on

15

Fremgangsmåte A: Tilsett 4-klor-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on (0,25 g; 0,0015 mol) til THF (7,5 ml). Nedkjøl til 0 °C og tilsett porsjonsvis NaH (0,12 g; 0,0029 mol). Omrør ved 0 °C i 30 min. Tilsett dråpevis metyljodid (0,18 ml, 0,0029 mol). Omrør ved 0 °C i 30 min og deretter ved RT i 1 time. Brems reaksjonen med mettet, vandig ammoniumklorid og ekstraher med EA. Evaporer det organiske laget og rens resten over en silikagelkolonne ved å anvende aceton:heksan som elueringsmiddel for å gi tittelforbindelsen (172 mg; 59,03 %). MS (ES+): $m/z = 196$ (M-H)

20

25

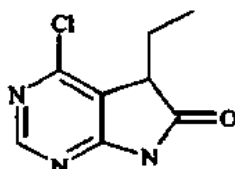
Fremgangsmåte B: Tilsett 4-klor-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on (1g; 0,0058 mol), kalium-*tert*-butoksid (3,31 g; 0,029 mol), CuBrMe₂S (0,12 g; 0,00059 mol) til THF (20 ml). Nedkjøl til 0 °C og tilsett dråpevis metyljodid (0,99 ml; 0,016 mol). Varm opp reaksjonen til RT og omrør i 10 min. Brems med

mettet, vandig ammoniumklorid og ekstraher med EA. Evaporer det organiske laget for å gi tittelforbindelsen (0,91 g; 78,4 %). MS (ES+): $m/z = 196$ (M-H)

Preparat 120

5

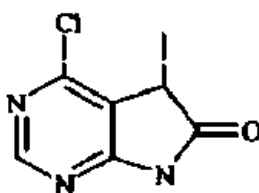
4-klor-5-etyl-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on



- 10 Tilsett 4-klor-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on (0,5 g; 0,0029 mol; 1,0 ekv) i THF (20 ml) og nedkjøl til -78°C under argonatmosfære. Tilsett dråpevis litiumheksametyl-disilazid (5,89 ml, 0,0059 mol; 2,0 ekv; 1 M i THF). Omrør ved -78°C i 30 min. Tilsett dråpevis etyljodid (0,48 ml; 0,0059 mol; 2,0 ekv) og la reaksjonstemperaturen langsomt bli 0°C . Omrør i 4 timer. Brems med mettet,
- 15 vandig ammoniumklorid og ekstraher med EA. Evaporer det organiske laget for å gi tittelforbindelsen (0,24 g; 41,38 %).

Preparat 121

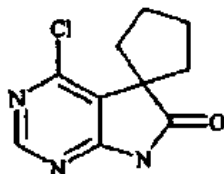
- 20 4-klor-5-metyl-5,7dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on



- 25 Tilsett 4-klor-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on (0,4 g; 0,0023 mol; 1,0 ekv) i THF (15 ml) og nedkjøl to -78°C under en argonatmosfære. Tilsett dråpevis litiumheksametyldisilazid (4,7 ml; 0,0047 mol; 2,0 ekv; 1 M i THF). Omrør reaksjonen ved -78°C i 30 min. Tilsett dråpevis metyljodid (0,29 ml; 0,0047 mol; 2,0 ekv), la reaksjonstemperaturen langsomt bli -20°C og rør ved -20°C i 2 timer. Brems reaksjonen med mettet, vandig ammoniumklorid og ekstraher med EA. Evaporer det organiske laget for å gi tittelforbindelsen (0,24 g; 41,38 %).
- 30

Preparat 122

4'-klorspiro[syklopentan-1,5'-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin]-6'(7'H)-on



5

Tilsett 4-klor-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on (0,6 g; 0,0035 mol; 1,0 ekv) i vannfri THF (20 ml) og nedkjøl reaksjonen til -78 °C under en inert atmosfære. Tilsett dråpevis litiumheksametyldisilazid (8,8 ml; 0,0088 mol; 2,5 ekv; 1M i THF). Omrør ved -78 °C i 30 min. Tilsett dråpevis 1,4-dijodbutan (0,56 ml; 0,0042 mol; 1,2 ekv), la reaksjonstemperaturen langsomt bli 0 °C og omrør i 2 timer. La deretter reaksjonstemperaturen komme til RT og omrør i enda 1 time. Brems reaksjonen med mettet ammoniumkloridløsning og ekstraher med EA. Vask det organiske laget med vann, saltløsning og tørk over vannfritt natriumsulfat. Evaporer det organiske laget og rens over en 10 g silikakolonne med aceton (5 %) i DCM. Samle opp fraksjonene for å gi tittelforbindelsen (0,34 g; 43,09 %). H NMR (DMSO-d₆): 11,68(1H, s), 8,53(1H, s), 2,0–2,1(m, 2H), 1,91–1,99(m, 6H).

10

15

20

Preparat 123

4,6-diklor-N-metylpyrimidin-5-amin

Tilsett 5-amino-4,6-diklorpyrimidin (2 g; 0,012 mol) til THF (60 ml). Nedkjøl til 0 °C og tilsett porsjonsvis NaH (0,53 g; 0,013 mol). Omrør ved 0 °C i 30 min. Tilsett dråpevis metyljodid (0,7 ml, 0,012 mol). Omrør ved 0 °C i 1 time og deretter ved RT i 30 min. Brems med mettet, vandig ammoniumklorid og ekstraher med EA. Evaporer det organiske laget og rens resten gjennom en silikagelkolonne ved å anvende aceton og heksan som elueringsmiddel for å gi tittelforbindelsen (0,6 g; 27,64 %).

25

30

Fremstill de følgende mellomproduktene som beskrevet for preparat 123:

Preparat	Forbindelsesnavn	Fysikalske data
----------	------------------	-----------------

Preparat	Forbindelsesnavn	Fysikalske data
124	4,6-diklor-N-etylpyrimidin-5-amin	^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 8,25 (s, 1H), 5,51–5,48 (t, 1H, $J=6\text{Hz}$), 3,48–3,41 (m, 2H), 1,09–1,07 (t, 3H, $J=3,6\text{Hz}$)
125	4,6-diklor-N-isopropylpyrimidin-5-amin	^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 8,13 (s, 1H), 4,14 (m, 1H), 3,79 (m, 1H), 1,20 (d, 6H)

Preparat 126

6-klor- N^5 -metylpyrimidin-4,5-diamin

5

Kombiner 4,6-diklor-N-metylpyrimidin-5-amin (0,6 g; 0,0034 mol) og flytende ammoniakk (6 ml) og omrør ved 80 °C i 4 timer. Ekstraher med EA og evaporer for å gi tittelforbindelsen (0,41 g; 76,78 %).

10

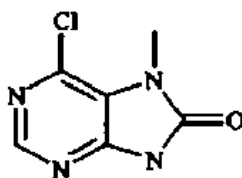
Fremstill de følgende mellomproduktene som beskrevet for preparat 126:

Preparat	Forbindelsesnavn	MS (ES+): m/z (M+1)
127	6-klor- N^5 -etylpyrimidin-4,5-diamin	173
128	6-klor- N^5 -isopropylpyrimidin-4,5-diamin	187

Preparat 129

6-klor-7-metyl-7,9-dihydro-purin-8-on

15



Tilsett 6-klor- N^5 -metyl-pyrimidin-4,5-diamin (0,41 g, 0,0025 mol) til THF (12,3 ml). Nedkjøl til 0 °C, tilsett TEA (0,51 g; 0,005 mol), trifosgen (0,92 g; 0,0031 mol) og omrør ved RT i 1 time. Brems med vann og ekstraher med EA. Evaporer det organiske laget for å gi tittelforbindelsen (0,2 g; 42 %).

20

Fremstill det følgende mellomproduktet på en lignende måte som for preparat 129:

Preparat	Forbindelsesnavn	Fysikalske data
130	6-klor-7-etyl-7H-purin-8(9H)-on	¹ H NMR (400MHz, DMSO): δ 12,51 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 4,03–3,97 (q, 2H, J=7,2Hz), 1,27–1,23 (t, 3H, J=7,2Hz)

5 Preparat 131

6-klor-7,9-dihydro-purin-8-on

10 Kombiner 6-klor-pyrimidin-4,5-diamin (7,46 mmol; 1,08 g); 1,1'-karbonyldiimidazol (2 ekv; 14,92 mmol; 2,42 g) og 1,4-dioksan (20 ml) og varm til tilbaketiløp under nitrogen i 50 min. Evaporer den gule løsningen til en olje. Tilsett DCM (80 ml), la det stå 1 time, filtrer og tørk i vakuumovn ved 45 °C for å tilveiebringe tittelforbindelsen (1,22 g; 7,15 mmol; 96 %) MS (ES+): *m/z* = 169 (M-H).

15

Fremstill det følgende mellomproduktet på en lignende måte som beskrevet for preparat 131:

Preparat	Forbindelsesnavn	MS (ES+): <i>m/z</i> (M+1)
132	6-klor-7-isopropyl-7H-purin-8(9H)-on	213

Preparat 133

20

(2-{4-(4-fluor-3-trifluormetyl-fenyl)-2-[1-(6-okso-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-piperidin-4-yl]-imidazol-1-yl}-etyl)-metyl-karbaminsyrebenzylester

25

Kombiner {2-[4-(4-fluor-3-trifluormetyl-fenyl)-2-piperidin-4-yl-imidazol-1-yl]-etyl}-metyl-karbaminsyrebenzylesterdihydroklorid (277 μmol; 160 mg); 4-klor-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on (1,30 ekv; 360 μmol; 61,1 mg); DMF (3 ml); TEA (7 ekv; 1,94 mmol; 270 μL) og varm til 160 °C i mikrobølgeraktor i 45 min. Evaporer, oppløs resten i DCM, vask med mettet natriumbikarbonat og

evaporer det organiske laget. Rens resten på 40 g silikagel med 3 % MeOH/DCM for å tilveiebringe tittelforbindelsen (138,2 mg; 0,22 mmol; 78 %). MS (ES⁺): m/z = 638 (M+H).

- 5 Fremstill de følgende mellomproduktene på en lignende måte som beskrevet for preparat 133:

Preparat	Forbindelsesnavn	MS (ES ⁺): m/z (M+H)
134	(2-{4-(3-klor-4-fluor-fenyl)-2-[1-(6-okso-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-piperidin-4-yl]-imidazol-1-yl}-etyl)metyl-karbaminsyrebenzylester	604
135	(2-{4-(3,4-difluor-fenyl)-2-[1-(7-etyl-8-okso-8,9-dihydro-7H-purin-6-yl)-piperidin-4-yl]-imidazol-1-yl}-etyl)-metyl-karbaminsyrebenzylester	617
136	(S)-(2-{4-(3-klor-4-fluor-fenyl)-2-[1-(7-etyl-8-okso-8,9-dihydro-7H-purin-6-yl)-piperidin-4-yl]-imidazol-1-ylmetyl-pyrrolidin-1-karboksytsyrebenzylester	659
137	(R)-(2-{4-(3-klor-4-fluor-fenyl)-2-[1-(7-etyl-8-okso-8,9-dihydro-7H-purin-6-yl)-piperidin-4-yl]-imidazol-1-ylmetyl-pyrrolidin-1-karboksytsyrebenzylester	659
138	2-{4-(4-fluor-3-trifluormetyl-fenyl)-2-[1-(6-oksy-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-piperidin-4-yl]-imidazol-1-ylmetyl}-pyrrolidin-1-karboksytsyrebenzylester	664
139	2-((4-(3,4-difluorfenyl)-2-(1-(6-okso-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)metyl)pyrrolidin-1-karboksytsyrebenzylester	
140	benzyl 2-(4-(4-fluor-3-(trifluormetyl)fenyl)-2-(1-(6-okso-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)etylkarbamat	

Preparat 141

- 10 5,5-dibrom-4-klor-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on

5 Tilsett pyridiniumbromidperbromid (3 ekv; 70,5 g; 266 mmol) til en løsning av
 4-klor-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (66,1 mmol; 10,16 g) i t-butylalkohol (400
 ml) ved 40 °C. Omrør i 4 timer, tilsett deretter pyridiniumbromidperbromid (1
 ekv; 23,5 g) og omrør i 18 timer. Fordel 1 l EA / 1,5 l vann, ekstraher tre ganger
 med EA, kombiner de organiske lagene og vask med vann (3 X 200 ml), to
 ganger med saltløsning, tørk over MgSO₄, filtrer og evaporer. Suspender i varm
 DCM (200 ml), avkjøl, filtrer og tørk under vakuum for å tilveiebringe
 10 tittelforbindelsen (13,00 g; 39,7 mmol, 60 %) som et lysbrunt faststoff. MS
 (ES⁺): m/z = 328 (M+H).

Preparat 142

15 4-klor-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on

Tilsett zink (2 ekv; 12,12 mmol; 792 mg) til en suspensjon av 5,5-dibrom-4-
 klor-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on (6,06 mmol; 1,98 g) i THF (20
 ml) og tilsett mettett, vandig ammoniumklorid (3 ml) ved 20 °C (eksotermisk).
 20 Omrør i 20 min og filtrer deretter gjennom Celite®, skyll med THF, vask den
 organiske fasen to ganger med mettett ammoniumklorid. Ekstraher de
 kombinerte vandige lagene fire ganger med 100 ml 1 : 1 THF : EA, vask de
 kombinerte organiske fasene med mettett ammoniumklorid, tørk over MgSO₄,
 filtrer gjennom silikagelplugg, skyll med 1 l 5 % MeOH/DCM og evaporer
 25 filtratene. Suspender det ubehandlede faststoffet i tilbakeløpsblandinger av
 DCM/EA og sett på 330 g tørr silikagel. Kromatografer med 0 til 2 % MeOH/DCM
 for å tilveiebringe tittelforbindelsen 3,89 g (22,93 mmol; 59 %). MS (ES⁺): m/z
 = 168 (M-H).

30 Preparat 143

(R)-3-amino-piperidin-1-karboksyisyrebenzylester

Tilsett 4M HCl i dioksan (100 ml) til en løsning av (R)-3-*tert*-
 35 butoksykarbonylamino-piperidin-1-karboksyisyrebenzylester (71,65 mmol; 23,96
 g) i DCM (100 ml) og MeOH (10 ml). Omrør i 60 min og evaporer. Fordel

faststoffet mellom DCM og mettet, vandig natriumbikarbonat, ekstraher tre ganger med DCM, vask ekstraktene med saltløsning, tørk over MgSO_4 , filtrer gjennom Celite® og evaporer for å gi tittelforbindelsen 17,39 g (74,22 mmol; 104 %). MS (ES+): $m/z = 235$ (M+H).

5

Preparat 144

(R)-3-[2-(4-fluor-3-trifluormetyl-fenyl)-2-okso-etyl-amino]-piperidin-1-karboksyisyrebenzylesterhydroklorid

10

Kombiner 2-brom-1-(4-fluor-3-trifluormetyl-fenyl)-etanon (1,00 ekv; 22,57 mmol; 6,43 g) i 15 ml DMF dråpevis til en løsning av (R)-3-amino-piperidin-1-karboksyisyrebenzylester (1 ekv; 22,57 mmol; 5,29 g) og TEA (1 ekv; 22,57 mmol; 3,15 ml) i DMF (30 ml). Omrør i 10 min. Fortynn med EA, vask 3X med saltløsning, tørk over MgSO_4 , filtrer, tilsett 1 ekv 1M HCl i eter og evaporer for å gi 10,56 g oransje rest. Oppløs i IPA (100 ml), nedkjøl i isbad, filtrer faststoffene, skyll med dietyler, tørk i en vakuumovn ved 40 °C for å tilveiebringe tittelforbindelsen (3,49 g; 7,35 mmol; 33 %). MS (ES+): $m/z = 439$ (M+H).

15

20

Preparat 145

4-(((R)-1-benzyl-oksykarbonyl-piperidin-3-yl)-[2-(4-fluor-trifluormetyl-fenyl)-2-okso-etyl]-karbamoyl)-piperidin-1-karboksyisyre-*tert*-butylester

25

Tilsett tionylklorid (1,2 ekv; 10,5 mmol; 765 μL) dråpevis i løpet av 3 min ved 20 °C til en løsning av piperidin-1,4-dikarboksyisyre-mono-*tert*-butylester (1,00 ekv; 8,75 mmol; 2,03 g) og pyridin (5 ekv; 43,74 mmol; 3,54 ml) i DCM (60 ml). Omrør i 90 min. Tilsett (R)-3-[2-(4-fluor-3-trifluormetyl-fenyl)-2-okso-etyl-amino]-piperidin-1-karboksyisyrebenzylesterhydroklorid (0,80 ekv; 7,00 mmol; 3,32 g) etterfulgt av TEA (3,5 ekv; 30,62 mmol; 4,3 ml) dråpevis i løpet av 3 min og omrør i 18 timer. Vask den organiske fasen 3X med 1N HCl, vann, saltløsning, tørk over MgSO_4 , filtrer og evaporer. Rens resten på 150 g silikagel med 20–50 % EA/DCM for å gi tittelforbindelsen (2,86 g; 4,41 mmol; 50 %). MS (ES+): $m/z = 672$ (M+Na).

30

35

Preparat 146

4-[1-((R)-1-benzylloksykarbonyl-piperidin-3-yl)-4-(4-fluor-3-trifluormetyl-fenyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-karboksytsyre-*tert*-butylester

5

Varm en løsning av 4-{{{(R)-1-benzylloksykarbonyl-piperidin-3-yl}-[2-(4-fluor-3-trifluormetyl-fenyl)-2-okso-etyl]-karbamoyl}-piperidin-1-karboksytsyre-*tert*-butylester (4,40 mmol; 2,86 g) i DMF (2,5 ml) og ammoniumacetat mettet i eddiksyre (15 ml) ved 90 °C i 8 timer. Fortynn med EA, vask den organiske fasen 3X med vann, mettet natriumbikarbonat, saltløsning, tørk over MgSO₄ og filtrer. Rens resten på 80 g silikagel med 5–20 % EA/DCM for å tilveiebringe tittelforbindelsen (2,08 g; 3,30 mmol; 75 %). MS (ES⁺): *m/z* = 631 (M+H).

10

Preparat 147

15

4-[(R)-4-(4-fluor-3-trifluormetyl-fenyl)-1-piperidin-3-yl-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-karboksytsyre-*tert*-butylester

Hydrogener en løsning av 4-[1-((R)-1-benzylloksykarbonyl-piperidin-3-yl)-4-(4-fluor-3-trifluormetyl-fenyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-karboksytsyre-*tert*-butylester (1,71 mmol; 1,08 g) i metanol (20 ml) med 10 % palladium på karbon (100 mg) og 1 atmosfære av hydrogengass i 60 min. Tilsett Celite® og filtrer, skyll med DCM og evaporer for å tilveiebringe tittelforbindelsen (834,3 mg; 1,68 mmol; 98 %). MS (ES⁺): *m/z* = 497 (M+H).

20

25

Preparat 148

4-[4-(4-fluor-3-trifluormetyl-fenyl)-1-((R)-1-metyl-piperidin-3-yl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-karboksytsyre-*tert*-butylester

30

Kombiner 4-[(R)-4-(4-fluor-3-trifluormetyl-fenyl)-1-piperidin-3-yl-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-karboksytsyre-*tert*-butylester (1,49 mmol; 741 mg); formaldehyd (5 ekv; 7,46 mmol; 560 µL); natriumtriacetoksyborhydrid (2 ekv; 2,98 mmol; 632 mg) og THF (25 ml) og omrør ved 20 °C i 20 min. Fortynn med EA, vask den organiske fasen 2X med mettet natriumbikarbonat, saltløsning,

35

tørk over MgSO_4 , filtrer og evaporer for å tilveiebringe tittelforbindelsen (790,3 mg; 1,55 mmol; 104 %). MS (ES+): $m/z = 511$ (M+H).

Preparat 149

- 5 (R)-3-[4-(4-fluor-3-trifluormetyl-fenyl)-2-piperidin-4-yl-imidazol-1-yl]-1-metyl-piperidin

10 Tilsett 4M HCl i dioksan (6 ml) til en løsning av 4-[4-(4-fluor-3-trifluormetyl-fenyl)-1-((R)-1-metyl-piperidin-3-yl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-karboksytsyre-*tert*-butylester (1,55 mmol; 790 mg) i metanol (2 ml) og DCM (5 ml) og omrør i 1 time. Evaporer for å tilveiebringe 847 mg tris-HCl-salt. Fordel 712 mg tris-HCl-salt mellom DCM / mettet natriumbikarbonat, tørk over MgSO_4 , filtrer og evaporer for å tilveiebringe tittelforbindelsen (529,6 mg; 1,29 mmol; 94 %). MS (ES+): $m/z = 411$ (M+H).

15

Fremstill det følgende mellomproduktet på en lignende måte som beskrevet for preparat 149:

Preparat	Forbindelsesnavn	MS (ES+): m/z (M+H)
150	(R)-benzyl 3-(4-(4-fluor-3-(trifluormetyl)fenyl)-2-(piperidin-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)piperidin-1-karboksylat	531

Preparat 151

20

(R)-2-{4-(3-klor-4-fluor-fenyl)-2-[1-(6-okso-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-piperidin-4-yl]-imidazol-1-ylmetyl}-pyrrolidin-1-karboksylsyrebenzylester

25

Kombiner kalium-*tert*-butoksid (1,1 ekv; 321 μmol ; 36,8 mg); $\text{IPrPd}(\text{acac})\text{Cl}$ (0,08 ekv; 23,4 μmol ; 14,8 mg) og omrør i 25 ml 3-halset kolbe og spyl med nitrogen i 5 min. Tilsett vannfri DME (3 ml) etterfulgt av 4-klor-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on (1 ekv; 292 μmol ; 50 mg); (R)-2-[4-(3-klor-4-fluor-fenyl)-2-piperidin-4-yl-imidazol-1-ylmetyl]-pyrroliden-1-

30

karboksylsyrebenzylester-tris-hydroklorid (1,1 ekv; 321 μmol ; 159,6 mg) og 0,5 ml 1,2-DME og varm til 80 °C i 18 timer. Fortynn med EA, vask den organiske fasen med vann, mettet natriumbikarbonat, saltløsning, tørk over MgSO_4 , filtrer

og evaporer. Rens resten på 40 g silikagel med 5 % MeOH/DCM for å gi tittelforbindelsen (124,7 mg; 0,198 mmol; 68 %). MS (ES⁺): m/z = 630 (M+H).

Fremstill det følgende mellomproduktet på en lignende måte som beskrevet for preparat 151:

5

Preparat	Forbindelsesnavn	MS (ES ⁺): m/z (M+1)
152	(R)-benzyl 3-(4-(4-fluor-3-(trifluormetyl)fenyl)-2-(1-(6-okso-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)piperidin-1-karboksylat	664

Preparat 153

Metyl 2-(4,6-dihydroksypyrimidin-5-yl)acetat

10

Tilsett trietyletan-1,1,2-trikarboksylat (74,75 g; 1,00 ekv; 303,54 mmol; 69,41 ml) til en løsning av natriummetoksid (139,6 ml av 25 vekt-% i MeOH, 4,35M) (131,2 g; 2,00 ekv; 607 mmol) i metanol (224,8 ml), tilsett deretter formamidinhydroklorid (25,19 g, 1.01 ekv; 306,58 mmol) ved RT. Omrør blandingen over natt. Surgjør med 37 % HCl ved 0 °C; filtrer faststoffene og tørk under vakuum over natt for å gi tittelforbindelsen (55,89 g; 99,99 % utbytte) som et hvitt faststoff. ¹H NMR (300 MHz, DMSO): 8,03 (s, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,24–3,15 (m, 2H).

15

20

Preparat 154

Metyl 2-(4,6-diklorpyrimidin-5-yl)acetat

Tilsett en suspensjon av metyl 2-(4,6-dihydroksypyrimidin-5-yl)acetat (46,65 g; 1,00 ekv; 253,33 mmol) til fosforylchlorid (235,41 ml; 10,00 ekv; 2,53 mol) og omrør ved tilbakeløp i 3 timer. Destiller under vakuum til 1/3 av det opprinnelige volumet og hell blandingen inn i en 4 °C løsning av vandig kaliumfosfat, dibasisk (2M) (2,53 l; 20 ekv; 5,07 mol). Ekstraher med EA, tørk over MgSO₄, filtrer og konsentrer under vakuum. Rens det ubehandlede med silikapugg ved å anvende DCM som et elueringsmiddel for å gi tittelforbindelsen (30,32 g; 137,17 mmol;

25

30

54,15 % utbytte) som et lysegult faststoff. ^1H NMR (300 MHz, DMSO): 8,89 (s, 1H) 4,03 (s, 2H), 3,69 (s, 3H).

Preparat 155

5

Metyl 2-(4-klor-6-(4-metoksybenzylamino)pyrimidin-5-yl)acetat

10

Til en løsning av metyl 2-(4,6-diklorpyrimidin-5-yl)acetat (1,00 ekv; 65,10 mmol; 14,39 g) i DMF (0,5 M; 1,68 mol; 130,20 ml), tilsett 4-metoksybenzylamin (1,10 ekv; 71,61 mmol; 9,36 ml) og DIPEA (1,20 ekv; 78,12 mmol; 13,62 ml) og omrør blandingen ved 60 °C i 1 time. Brems med isvann, ekstraher med EA og vask det organiske laget med HCl, vann og saltløsning, tørk over MgSO_4 , filtrer og konsentrer under vakuum for å gi tittelforbindelsen (54,98 mmol; 17,69 g; 84,45 %) som et gult faststoff og

15

Fremstill det følgende mellomproduktet på en lignende måte som beskrevet for preparat 155:

20

Preparat	Forbindelsesnavn	Fysikalske data
156	Metyl 2-(4-klor-6-(2,4-dimetoksybenzylamino)pyrimidin-5-yl)acetat	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 8,33 (s, 1H), 7,21 (d, $J=8,4\text{ Hz}$, 1H), 6,46 (d, $J=2,0\text{ Hz}$, 1H), 6,42 (d, $J_1=8,4\text{ Hz}$, $J_2=2,0\text{ Hz}$, 1H), 6,07 (bs, 1H), 4,62 (d, $J=6,0\text{ Hz}$, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,61 (s, 2H),

Preparat 157

4-klor-7-(4-metoksybenzyl)-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6(7H)-on

25

Tilsett en løsning av metyl 2-(4-klor-6-(4-metoksybenzylamino)pyrimidin-5-yl)acetat (16,21 g, 1,00 ekv; 50,38 mmol) til HCl (4M i dioksan) (126 ml; 10 ekv; 503,79 mmol) og vann (4,54 ml; 5 ekv; 251,89 mmol) og omrør ved 100

°C i 2 timer. Fjern dioksan under vakuum og ekstraher med EA. Vask det organiske laget med mettet NaHCO₃, vann, deretter saltløsning. Tørk over MgSO₄, filtrer og konsentrer under vakuum. Rens resten med ISCO 330 g ved å anvende EA:heks 20 til 70 % som elueringsmiddel for å oppnå tittelforbindelsen (11,15 g; 38,49 mmol; 76,39 %) som et gult faststoff. ¹H NMR (300 MHz, DMSO): 8,65 (s, 1H), 7,29-7,26 (m, 2H), 6,89-6,85 (m, 2H), 4,79 (s, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,71 (s, 3H).

Preparat 158

4-klor-7-(2,4-dimetoksybenzyl)-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6(7H)-on

Kombiner en løsning av metyl 2-(4-klor-6-(2,4-dimetoksybenzylamino)pyrimidin-5-yl)acetat (1,00 ekv; 2,23 mol; 783 g) i *p*-toluensulfonsyre (0,5 ekv; 1,10 mol; 212 g) med toluen (12 l) og omrør ved tilbakeløp. Etter 1 time, fjern toluen under vakuum og ekstraher med DCM. Vask det organiske laget med mettet NaHCO_{3(aq)} og saltløsning, tørk over Na₂SO₄, filtrer og konsentrer under vakuum. Oppslem resten i metanol (2 l) og konsentrer under vakuum til om lag 1 l. Nedkjøl slammet til 10 °C, filtrer, vask med kald metanol og tørk for å fremskaffe tittelforbindelsen (1,65 mol; 527 g; 74,05 %) som et gul-oransje faststoff. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8,59 (s, 1H), 7,13 (d, J= 8,4Hz, 1H), 6,43 (d, J=2,0 Hz, 1H), 6,40 (d, J=8,5 Hz, 1H), 4,92 (d, s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,60 (s, 2H).

Preparat 159

4-(1-(2-(dimetylamino)etyl)-4-(4-fluor-3-(trifluormetyl)fenyl)-1H-imidazol-2-yl)piperidin-1-karboksytsyre-*tert*-butylester

Kombiner en løsning av 4-[4-(4-fluor-3-trifluormetyl-fenyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-karboksytsyre-*tert*-butylester (25,00 g; 1,00 ekv; 60,47 mmol) i DMSO (200,00 ml; 2,82 mol) med KOH (pulver) (9,98 g; 151,18 mmol) og varm blandingen til 45 °C. Til denne løsningen tilsett 2-klor-N,N-dimetyletanaminhydroklorid (10,45 g; 1,20 ekv; 72,57 mmol). Omrør blandingen ved 45 °C i 3 timer. Hell blandingen over i isvann, omrør ved RT og ekstraher med EA. Vask det organiske laget med vann (3x) og saltløsning, tørk

over MgSO_4 , filtrer og konsentrer under vakuum for å gi tittelforbindelsen (28,00 g; 57,79 mmol; 95,56 %) som en gul olje og anvend uten ytterligere rensing. ^1H NMR (300 MHz, DMSO): 8,04–8,00 (m, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,46 (t, $J = 9,9$ Hz, 1H), 4,06–3,99 (m, 4H), 3,03–2,93 (m, 3H), 2,57 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,19 (s, 6H), 1,81–1,77 (m, 2H), 1,70–1,55 (m, 2H), 1,42 (s, 9H).

Preparat 160

2-(4-(4-fluor-3-(trifluormetyl)fenyl)-2-(piperidin-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-N,N-dimetyletanamindihydroklorid

Kombiner en løsning av 4-(1-(2-(dimetylamino)etyl)-4-(4-fluor-3-(trifluormetyl)fenyl)-1H-imidazol-2-yl)piperidin-1-karboksytsyre-*tert*-butylester (28,00 g; 1,00 ekv; 57,79 mmol) i DCM (280,00 ml; 4,37 mol) med en 4 M løsning av hydrogenklorid i metanol (50,56 ml; 3,50 ekv; 202,25 mmol). Omrør den grønne suspensjonen ved RT i 3 timer. Evaporer løsemidlet og tilsett EA (100 ml) og evaporer igjen. Tilsett EA (200 ml) og omrør suspensjonen i 30 min. Filtrer på en glassfrittetrakt for å oppnå tittelforbindelsen (26,00 g; 56,85 mmol; 98,38 % utbytte) som et grønt faststoff. m/z ($M+H$): 385,2

Preparat 161

4-(4-(1-(2-(dimetylamino)etyl)-4-(4-fluor-3-(trifluormetyl)fenyl)-1H-imidazol-2-yl)piperidin-1-yl)-7-(4-metoksybenzyl)-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6(7H)-on

Tilsett en løsning av 4-klor-7-(4-metoksybenzyl)-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6(7H)-on (18,11 g; 1,05 ekv; 62,52 mmol) i NMP (156,50 ml; 1,62 mol) ved RT til 2-(4-(4-fluor-3-(trifluormetyl)fenyl)-2-(piperidin-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-N,N-dimetyletanamindihydroklorid (31,30 g; 1,00 ekv; 59,54 mmol) og DIPEA (51,92 ml; 297,71 mmol) og omrør over natt ved 50 °C. Brems reaksjonen med vann (900 ml) og EA (200 ml) og juster pH i blandingen til 1-2 med H_3PO_4 [85 % vandig]. Omrør i 15 min og separer fasene. Ekstraher den organiske fasen med en H_3PO_4 -løsning (15 % vandig 3x100 ml). Vask de kombinerte vandige fasene med EA / *tert*-butylmetyleter (tBuOMe) (4/1) (3x150 ml). Juster den vandige fasens pH til 9 med fast K_2CO_3 og ekstraher med EA (3x15 ml). Vask de kombinerte organiske fasene med saltløsning, avfarg med trekull og filtrer over

Celite®. Kombiner filtratene og evaporer. Krystalliser resten fra EA/tBuOMe for å oppnå tittelforbindelsen (17,00 g; 26,66 mmol; 44,77 % utbytte) som et svakt rosa faststoff. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 8,36 (s, 1H), 7,91–7,83 (m, 2H), 7,43–7,40 (m, 2H), 7,17–7,11 (m, 2H), 6,86–6,81 (m, 2H), 4,87 (s, 2H), 4,56 (d, J= 13,4 Hz, 2H), 4,13–4,07 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,63 (s, 2H), 3,40–3,36 (m, 2H), 3,21–3,05 (m, 3H), 2,74 (t, J= 6,6 Hz, 2H), 2,40–2,35 (m, 6H), 2,09–1,99 (m, 2H).

Preparat 162

4-(4-(1-(2-(dimetylamino)etyl)-4-(4-fluor-3-(trifluormetyl)fenyl)-1H-imidazol-2-yl)piperidin-1-yl)-7-(2,4-dimetoksybenzyl)-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6(7H)-on

Kombiner en blanding av 4-klor-7-(2,4-dimetoksybenzyl)-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6(7H)-on (1,10 ekv; 868,3 mmol; 277,63 g) i metanol (62,44 mol; 2,53 L) ved RT, en løsning av 2-(4-(4-fluor-3-(trifluormetyl)fenyl)-2-(piperidin-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-N,N-dimetyletanamindihydroklorid (1,00 ekv; 789,35 mmol; 361,0 g) og TEA (9077 mmol; 1265 ml) i metanol (62,44 mol; 2,53 l) og omrør blandingen over natt ved 55-60 °C. Fordel reaksjonsblandingen mellom vann (10 l) og EA (10 l). Ekstraher det organiske laget med 2 N HCl (5 l). Separer og ekstraher det vandige laget med EA (5 l). En olje separeres i det vandige laget. Dekanter den vandige væsken og behold oljen for gjenvinning av produktet. Omrør det dekanterte vandige laget med EA (5 l) og juster blandingens pH til 10-11 med 2 N NaOH. Separer det organiske laget, vask med saltløsning og tørk over Na₂SO₄. Filtrer og evaporer løsemidlet for å gi tittelforbindelsen (473,3 mmol; 316,0 g; 60 %).

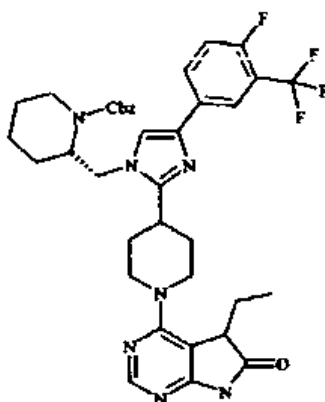
Oppløs den dekanterte oljen i vann (15 l) og vask med EA (5 l). Omrør det vandige laget med EA (5 l) og juster blandingens pH til 10-11 med 2 N NaOH. Separer den organiske fasen, vask med saltløsning og tørk over Na₂SO₄. Filtrer og evaporer filtrater. Krystalliser resten EA; filtrer og vask med MTBE. Tørk for å oppnå tilleggstittelforbindelsen (46,42 mmol; 31,0 g; 5,88 %) som et svakt rosa faststoff. ¹H NMR (400 MHz, DMSO): 8,18 (s, 1H), 7,99-7,95 (m, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,43-7,39 (m, 2H), 6,76 (d, J=7,1 Hz 1H), 6,54 (d, J= 2 Hz 1H), 6,38–6,35 (m, 1H), 4,67 (s, 2H), 4,49 (d, J= 13,1 Hz, 2H), 4,03 (t, J=6,52,2H), 3,89 (s,

2H), 3,78 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,15–3,09 (m 3H), 2,57 (t, J= 6,6 Hz, 2H), 2,18 (s, 6H), 1,89–1,74 (m, 4H).

Preparat 162a

5

(2S)-benzyl 2-((2-(1-(5-etyl-6-okso-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-yl)-4-(4-fluor-3-(trifluormetyl)fenyl)-1H-imidazol-1-yl)metyl)piperidin-1-karboksylat



10

Kombiner (S)-benzyl 2-((4-(4-fluor-3-(trifluormetyl)fenyl)-2-(piperidin-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)metyl)piperidin-1-karboksylattrihydroklorid (1,1 g, 0,00168 mol, 1,0 ekv); 4-klor-5-etyl-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3d]pyrimidin-6-on (0,4 g, 0,002 mol, 1,2 ekv); DIPEA (2 ml, 0,011 mol, 7,0 ekv) og 2-propanol (20 ml) i et trykkrør og varm ved 120 °C over natt under forseglet betingelse. Avkjøl reaksjonsmassen og fortynn med vann. Ekstraher i EA og vask det organiske laget med saltløsning. Tørk over vannfritt natriumsulfat og konsentrer den ubehandlede forbindelse. Rens på silikagelkolonne (100–200 maske) ved å anvende 10 % aceton-DCM som elueringsmiddel. Samle opp fraksjonene som inneholder den ønskede forbindelsen, og konsentrer under vakuum for å gi tittelforbindelsen. MS (ES⁺): m/z =706 (M+H).

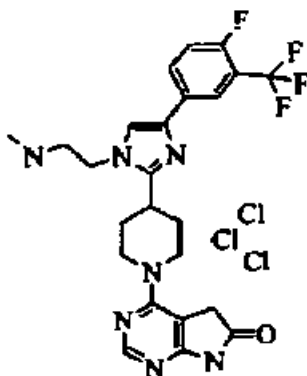
15

20

EKSEMPEL 1

25

4-{4-[4-(4-fluor-3-trifluormetyl-fenyl)-1-(2-metyl-amino-etyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on-tris-hydroklorid

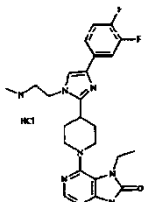
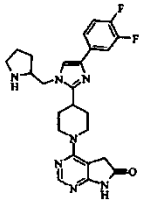
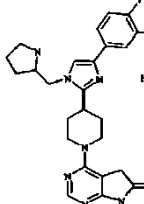


- 5 Oppløs (2-{4-(4-fluor-3-trifluormetyl-fenyl)-2-[1-(6-okso-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-piperidin-4-yl]-imidazol-1-yl}-etyl)-metyl-karbaminsyrebenzylester (213 μmol ; 136 mg) i kons. HCl (8 ml) og varm til 50 °C i 60 min. Avkjøl til RT, ekstraher 2 ganger med eter, evaporer det organiske laget, ko-evaporer resten 2 ganger med MeOH, ko-evaporer resten 2 ganger med DCM/MeOH for å tilveiebringe 129,6 mg (0,21 mmol; 99 %) av tittelforbindelsen. MS (ES⁺): m/z = 504 (M+H).
- 10

Fremstill de følgende eksemplene i det vesentlige som beskrevet for 4-{4-[4-(4-fluor-3-trifluormetyl-fenyl)-1-(2-metyl-amino-etyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on-tris-hydroklorid:

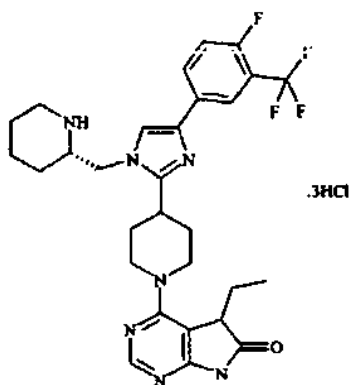
Eksempel	Forbindelsesnavn	Struktur	MS (ES ⁺): m/z
2	4-{4-[4-(3-klor-4-fluor-fenyl)-1-(2-metyl-amino-etyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on-tris-hydroklorid		470 (M+H)
3	4-{4-[4-(3-klor-4-fluor-fenyl)-1-(R)-1-pyrrolidin-2-ylmetyl-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on-tris-hydroklorid		496 (M+H)

Eksempel	Forbindelsesnavn	Struktur	MS (ES ⁺): <i>m/z</i>
4	4-{4-[1-(2-amino-etyl)-4-(4-fluor-3-trifluormetyl-fenyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on		490
5	4-{4-[4-(4-fluor-3-trifluormetyl-fenyl)-1-(2-methylamino-etyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on		504
6	(R)-4-{4-[4-(4-fluor-3-trifluorometyl-fenyl)-1-(piperidin-3-yl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6(7H)-on-tris-hydroklorid		530 (M+1)
7	(S)-6-{4-[4-(3-klor-4-fluorfenyl)-1-(pyrrolidin-2-ylmetyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-7-etyl-7H-purin-8(9H)-on-hydroklorid		526
8	(R)-6-{4-[4-(3-kloro-4-fluorfenyl)-1-(pyrrolidin-2-ylmetyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-7-etyl-7H-purin-8(9H)-on-hydroklorid		526

Eksempel	Forbindelsesnavn	Struktur	MS (ES ⁺): <i>m/z</i>
9	6-{4-[4-(3,4-difluorfenyl)-1-(2-(metylamino)etyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-7-etyl-7H-purin-8(9H)-on-hydroklorid		483
10	4-{4-[4-(3,4-difluorfenyl)-1-(pyrrolidin-2-ylmetyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6(7H)-on		480
11	4-{4-[4-(4-fluor-3-trifluormetyl-fenyl)-1-(pyrrolidin-2-ylmetyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6(7H)-on-hydroklorid		530 (M+1)

EKSEMPEL 11a

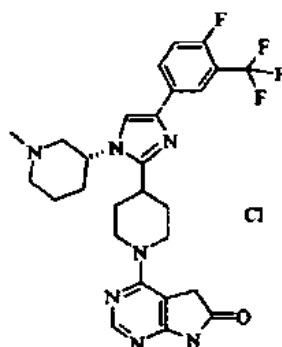
5 5-etyl-4-{4-[4-(4-fluor-3-(trifluormetyl)fenyl)-1-((S)-piperidín-2-ylmetyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on-tris-hydroklorid



Ha (2S)-benzyl 2-((2-(1-(5-etyl-6-okso-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-yl)-4-(4-fluor-3-(trifluormetyl)fenyl)-1H-imidazol-1-yl)metyl)piperidin-1-karboksylat (0,45 g; 1,0 ekv) i konsentrert HCl (10 ml) og varm ved 50 °C i 1 time. Etter at reaksjonen er ferdig, konsentrer reaksjonsmassen, stripp med toluen og triturer og vask med dietyleter etterfulgt av DCM og pentan. Tørk under vakuum for å gi 0,39 g (90 %) av tittelforbindelsen som et beige hvitt faststoff. (ES+): $m/z = 572$ (M+H).

EKSEMPEL 12

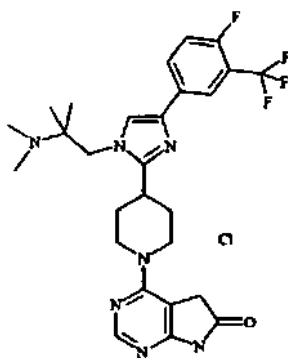
4-{4-[4-(4-fluor-3-trifluormetyl-fenyl)-1-((R)-1-metyl-piperidin-3-yl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on-hydroklorid



Kombiner kalium-*tert*-butoksid (1,1 ekv; 321 μ mol; 36,8 mg); IPrPd(acac)Cl (0,1 ekv; 29,2 μ mol; 18,4 mg) og omrør i 4 ml medisinflaske og spyl med nitrogen i 10 min. Tilsett vannfri DME (2,5 ml) etterfulgt av 4-klor-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on (1 ekv; 292 μ mol; 50 mg); (R)-3-[4-(4-fluor-3-trifluormetyl-fenyl)-2-piperidin-4-yl-imidazol-1-yl]-1-metyl-piperidin (1,1 ekv; 321 μ mol; 131,8 mg) og varm til 80 °C i 18 timer. Fortynn med 15 ml vann, filtrer og skyll med vann. Oppløs det lilla faststoffet i EA, vask med mettet natriumbikarbonat, saltløsning, tørk med vannfritt MgSO₄, filtrer, evaporer og rens på 40 g silikagel med 2–10 % MeOH/DCM for å tilveiebringe 99,6 mg (0,18 mmol; 63 %) av tittelforbindelsen som den frie basen. Oppløs i DCM, tilsett 1 ekv IM HCl i eter og evaporer for å tilveiebringe 101 mg av tittelforbindelsen. MS (ES+): $m/z = 544$ (M+H).

EKSEMPEL 13

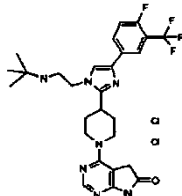
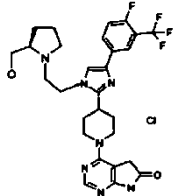
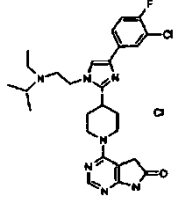
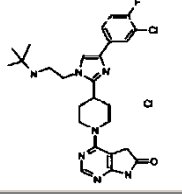
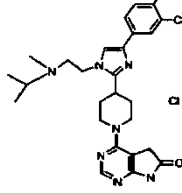
4-{4-[1-(2-dimetylamino-2-metyl-propyl)-4-(4-fluor-3-trifluormetyl-fenyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on-hydroklorid



Kombiner {2-[4-(4-fluor-3-trifluormetyl-fenyl)-2-piperidin-4-yl-imidazol-1-yl]-1,1-dimetyl-etyl}-dimetylamino-tris-hydroklorid (247 μ mol; 200 mg); 4-klor-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on (1,5 ekv; 575 μ mol; 97,5 mg); TEA (1,92 mmol; 267 μ l); DMF (2 ml) og varm i mikrobølgenreaktor ved 160 °C i 30 min. Evaporer og rens på 40 g silikagel med 2–7,5 % MeOH/DCM for å tilveiebringe 137,3 mg (0,25 mmol; 66 %) av tittelforbindelsen som den frie basen. Oppløs i DCM/MeOH. Tilsett 1 ekv 1M HCl i eter og evaporer for å tilveiebringe 162,4 mg av tittelforbindelsen. MS (ES+): m/z = 546 (M+H).

Fremstill de følgende eksemplene i det vesentlige som beskrevet i 4-{4-[1-(2-dimetylamino-2-metyl-propyl)-4-(4-fluor-3-trifluormetyl-fenyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on-hydroklorid:

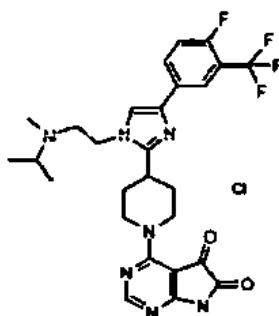
Eksempel	Forbindelsesnavn	Struktur	MS (ES+): m/z (M+H)
14	4-{4-[4-(4-fluor-3-trifluormetyl-fenyl)-1-(2-(isopropyl-metyl-amino)-etyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on-hydroklorid		546

Eksempel	Forbindelsesnavn	Struktur	MS (ES+): <i>m/z</i> (M+H)
15	4-{4-[1-(2- <i>tert</i> -butylamino-etyl)-4-(4-fluor-3-trifluormetyl-fenyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on-bis-hydroklorid		546
16	4-{4-[4-(4-fluor-3-trifluormetyl-fenyl)-1-(2-((R)-2-hydroksymetyl-pyrrolidin-1-yl)-etyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on-hydroklorid		574
17	4-{4-[4-(3-klor-4-fluor-fenyl)-1-(2-(etyl-isopropyl-amino)-etyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on-hydroklorid		527
18	4-{4-[1-(2- <i>tert</i> -butylamino-etyl)-4-(3-klor-4-fluor-fenyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on-hydroklorid		512
19	4-{4-[4-(3-klor-4-fluor-fenyl)-1-(2-(isopropyl-metyl-amino)-etyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on-hydroklorid		512

Eksempel	Forbindelsesnavn	Struktur	MS (ES+): <i>m/z</i> (M+H)
20	6-{4-[1-(2-dimetylamino-etyl)-4-(4-fluor-3-trifluormetyl-fenyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-7,9-dihydro-purin-8-on		519

EKSEMPEL 21

5 4-{4-[4-(4-fluor-3-trifluormetyl-fenyl)-1-(2-(isopropyl-metyl-amino)-etyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5,6-dion-hydroklorid



10 Kombiner {2-[4-(4-fluor-3-trifluormetyl-fenyl)-2-piperidin-4-yl-imidazol-1-yl]-etyl}-isopropyl-metyl-amin-tris-hydroklorid (265 μ mol; 138 mg); 4-klor-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on (1,3 ekv; 344 μ mol; 58,4 mg); nitrogenmettet DMF (1 ml) og TEA (10 ekv; 2,65 mmol; 369 μ l) og varm til 160 °C i mikrobølgenreaktor i 30 min. Evaporer og oppløs resten i MeOH, legg på 10 g SCX; vask med MeOH, deretter DCM; eluer med 2M NH₃/MeOH. Evaporer for å gi

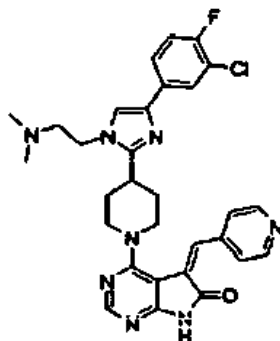
15 189 mg mørk rødaktig rest. Oppløs resten i 7N NH₃/MeOH og omrør i trykkbeholder ved 50 °C i 4 timer og evaporer. Rens resten 2 ganger på 40 g silikagel med 5–10 % MeOH/DCM for å tilveiebringe 26,3 mg (0,047 mmol; 18 %) av tittelforbindelsen som den frie basen. Oppløs i DCM og tilsett 2 ekv (23,5 μ L) 4M HCl/dioksan og evaporer for å tilveiebringe 27,9 mg av

20 tittelforbindelsen. MS (ES+): *m/z* = 560 (M+H).

EKSEMPEL 22

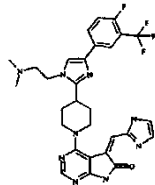
4-{4-[4-(3-klor-4-fluor-fenyl)-1-(2-dimetylamino-etyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-5-pyridin-4-ylmetylen-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on

5

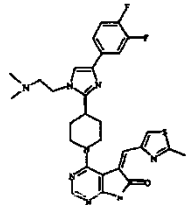


Kombiner {2-[4-(3-klor-4-fluor-fenyl)-2-piperidin-4-yl-imidazol-1-yl]-etyl}-dimetyl-amin-tris-hydroklorid (0,5 g; 0,0013 mol; 1,0 ekv); 4-klor-5-[1-pyridin-4-yl-metyliden]-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on (0,34 g; 0,0013 mol; 1,0 ekv); DIPEA (1,7 ml; 0,0098 mol; 7,6 ekv); 2-propanol (15 ml) og mikrobølgebehandle ved 80 °C i 20 min. Avkjøl og fortynn med vann. Ekstraher med EA og vask med saltløsning. Konsentrer det ubehandlede og rens med revers-fase HPLC for å gi tittelforbindelsen som en blanding av E- og Z-isomerer (0,04 g; 5,4 %). MS (ES⁺): m/z = 573 (M+H). (Merk: Alle olefinforbindelser er blandinger av E- og Z-isomerer.)

Fremstill de følgende eksemplene på en lignende måte som beskrevet for 4-{4-[4-(3-klor-4-fluor-fenyl)-1-(2-dimetylamino-etyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-5-pyridin-4-ylmetylen-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on.

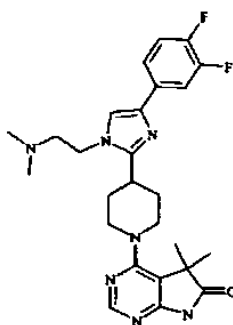
Eksempel	Forbindelsesnavn	Struktur	MS (ES ⁺): m/z (M+H)
23	4-{4-[1-(2-dimetylamino-etyl)-4-(4-fluor-3-trifluormetyl-fenyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-5-(1H-imidazol-2-ylmetylen)-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on		596

Eksempel	Forbindelsesnavn	Struktur	MS (ES+): m/z (M+H)
24	4-{4-[1-(2-dimetylamino-etyl)-4-(4-fluor-3-trifluormetyl-fenyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-5-tiazol-5-ylmetylen-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on		613
25	4-{4-[4-(3,4-difluor-fenyl)-1-(2-dimetylamino-etyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-5-tiazol-5-ylmetylen-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on		563
26	4-{4-[1-(2-dimetylamino-etyl)-4-(4-fluor-3-trifluormetyl-fenyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-5-(3H-imidazol-4-ylmetylen)-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on		596
27	4-{4-[4-(3-klor-4-fluor-fenyl)-1-(2-dimetylamino-etyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-5-tiazol-2-ylmetylen-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on		579
28	4-{4-[4-(3-klor-4-fluor-fenyl)-1-(2-dimetylamino-etyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-5-tiazol-5-ylmetylen-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on		579

Eksempel	Forbindelsesnavn	Struktur	MS (ES+): m/z (M+H)
29	4-{4-[4-(3,4-difluorfenyl)-1-(2-dimetylamino-etyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-5-((2-metyltiazol-4-yl)metylen)-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6(7H)-on		578

EKSEMPEL 30

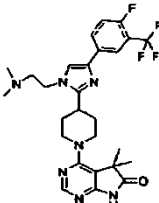
5 4-{4-[4-(3,4-difluor-fenyl)-1-(2-dimetylamino-etyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-5,5-dimetyl-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on



10 Kombiner 2-(4-(3,4-difluorfenyl)-2-(piperidin-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-N,N-dimetyletanamin-tris-hydroklorid (0,28 g; 0,00064 mol), 4-klor-5,5-dimetyl-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on (0,15 g; 0,00076 mol), TEA (0,74 ml; 0,0053 mol) i DMF (8,43 ml) og varm i mikrobølgeraktor ved 150 °C i 3 timer; avkjøl til RT og evaporer under vakuum. Brems reaksjonen med mettet natriumbikarbonatløsning og ekstraher med EA. Evaporer EA-laget og rens på

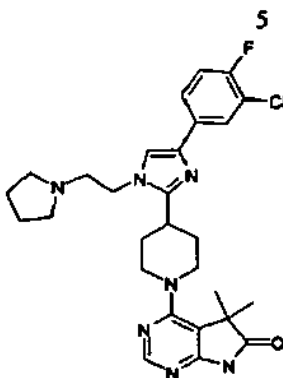
15 silikakolonne (60–120 maske) pakket i DCM, først med to volumer 10 % aceton/DCM etterfulgt av 1–5 % MeOH/DCM som elueringsmiddel for å gi tittelforbindelsen (0,05 g; 15,92 %). MS (ES+): $m/z = 496$ (M+H).

20 Fremstill det følgende eksemplet på en lignende måte som beskrevet for 4-{4-[4-(3,4-difluor-fenyl)-1-(2-dimetylamino-etyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-5,5-dimetyl-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on:

Eksempel	Forbindelsesnavn	Struktur	MS (ES+) m/z (M+1)
31	4-{4-[1-(2-dimetylamino-etyl)-4-(4-fluor-3-trifluormetyl-fenyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-5,5-dimetyl-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on		546

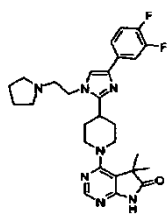
EKSEMPEL 32

- 5 4-{4-[4-(3-klor-4-fluor-fenyl)-1-(2-pyrrolidin-1-yl-etyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-5,5-dimetyl-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on



- 10 Kombiner 4-[4-(3-klor-4-fluor-fenyl)-1-(2-pyrrolidin-1-yl-etyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-tris-hydroklorid (0,3 g; 0,00062 mol), 4-klor-5,5-dimetyl-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on (0,16 g; 0,0008 mol), 1,8-diazabisyklo[5.4.0]undec-7-en (DBU, 0,76 ml; 0,0051 mol) til IPA (10 ml) og omrør ved 120 °C i 16 timer; avkjøl og konsentrer. Brems reaksjonen med
- 15 mettet natriumbikarbonatløsning og ekstraher med EA. Evaporer EA-laget og rens med kolonnekromatografi ved å anvende 0–5 % McOH/DCM som elueringsmiddel for å gi tittelforbindelsen (0,045 g; 13,5 %). MS (ES+): m/z = 538 (M+1).

Fremstill følgende forbindelse på en lignende måte som beskrevet for 4-{4-[4-(3-klor-4-fluor-fenyl)-1-(2-pyrrolidin-1-yl-etyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-5,5-dimetyl-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on:

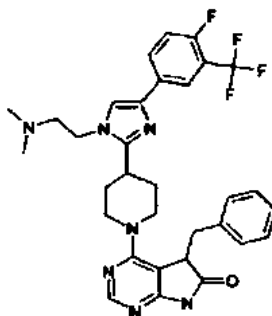
Eksempel	Forbindelsesnavn	Struktur	MS (ES+): m/z (M+1)
33	4-{4-[4-(3,4-difluor-fenyl)-1-(2-pyrrolidin-1-yl-etyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-5,5-dimetyl-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on		522

5

EKSEMPEL 34

5-benzyl-4-{4-[1-(2-dimetylamino-etyl)-4-(4-fluor-3-trifluormetyl-fenyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on

10



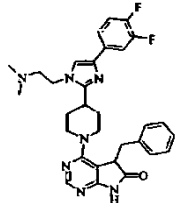
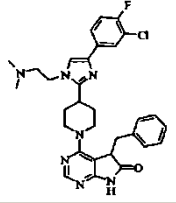
Kombiner 5-benzyliden-4-(4-(1-(2-dimetylamino-etyl)-4-(4-fluor-3-trifluormetyl-fenyl)-1H-imidazol-2-yl)-piperidin-1-yl)-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on (0,3 g; 0,00050 mol), PtO₂/C (0,15 g; 0,00055 mol) i etanol (5 ml) og omrør under en hydrogenballongatmosfære ved 80 °C i 16 timer. Avkjøl reaksjonen til RT, filtrer gjennom Celite® og konsentrer. Rens over silikagelkolonne ved å anvende metanol i DCM som elueringsmiddel for å gi tittelforbindelsen (105 mg; 35 %). MS (ES+): *m/z* = 608 (M+1).

15

20

Fremstill følgende eksempler på en lignende måte som beskrevet for 5-benzyl-4-

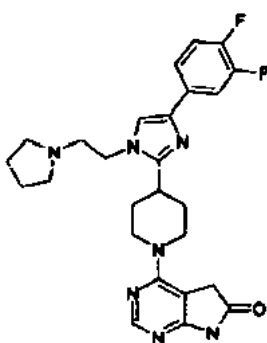
{4-[1-(2-dimetylamino-etyl)-4-(4-fluor-3-trifluormetyl-fenyl)-1H-imidazol-2-y)]-piperidin-1-yl}-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on:

Eksempel	Forbindelsesnavn	Struktur	MS (ES+): m/z (M+1)
35	5-benzyl-4-{4-[4(3,4-difluorfenyl)-1-(2-dimetylamino-etyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on		558
36	5-benzyl-4-{4-[4-(3-klor-4-fluor-fenyl)-1-(2-dimetylamino-etyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3d]pyrimidin-6-on		574

EKSEMPEL 37

5

4-{4-[4-(3,4-difluor-fenyl)-1-(2-pyrrolidin-1-yl-etyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on



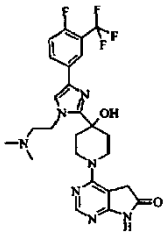
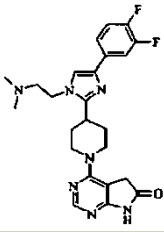
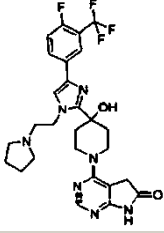
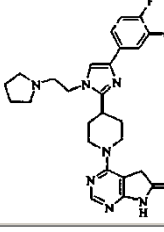
10

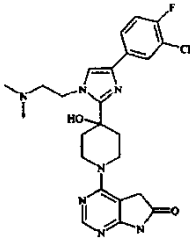
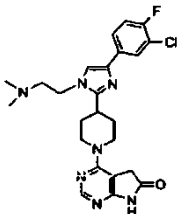
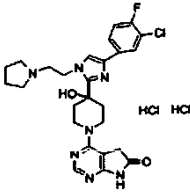
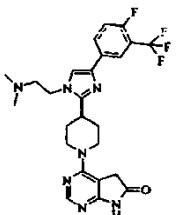
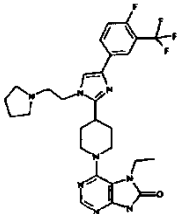
Kombiner 4-(4-(3,4-difluor-fenyl)-1-(2-pyrrolidin-1-yl-etyl)-1H-imidazol-2-yl)-piperidin-tris-hydroklorid (0,3 g; 0,00065 mol), 4-klor-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on (0,15 g; 0,00083 mol), DIPEA, (1,00 ml, 0,0057 mol) til IPA (9 ml) og varm i en mikrobølgereaktor ved 80 °C i 1 time; avkjøl og konsentrer. Brems med mettet natriumbikarbonatløsning og ekstraher med EA. Evaporer EA

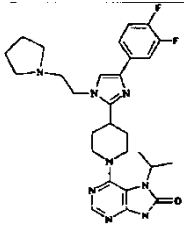
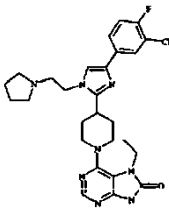
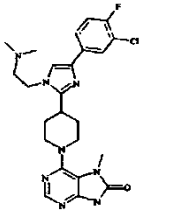
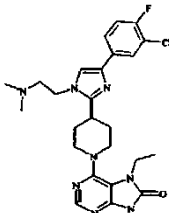
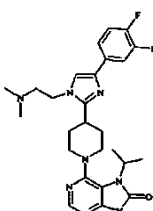
15

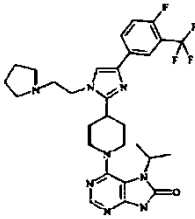
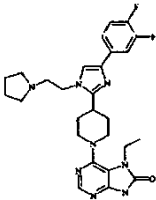
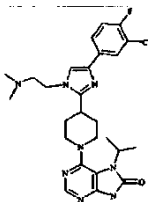
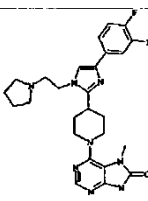
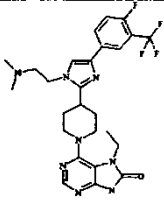
og rens med kolonnekromatografi ved å anvende 0–10 % McOH/DCM som elueringsmiddel for å gi tittelforbindelsen (0,05 g; 15,67 %). MS (ES⁺): m/z = 494 (M+1).

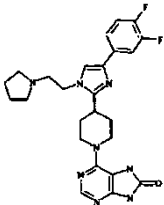
- 5 Fremstill de følgende eksemplene på en lignende måte som beskrevet for 4-{4-[4-(3,4-difluor-fenyl)-1-(2-pyrrolidin-1-yl-etyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on:

Eksempel	Forbindelsesnavn	Struktur	MS (ES ⁺) m/z (M+1)
38	4-{4-[1-(2-dimetylamino-etyl)-4-(4-fluor-3-trifluormetyl-fenyl)-1H-imidazol-2-yl]-4-hydroksy-piperidin-1-yl}-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on		534
39	4-{4-[4-(3,4-difluor-fenyl)-1-(2-dimetylamino-etyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on		468
40	4-{4-[4-(4-fluor-3-trifluormetyl-fenyl)-1-(2-pyrrolidin-1-yl-etyl)-1H-imidazol-2-yl]-4-hydroksy-piperidin-1-yl}-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on		560
41	4-{4-[4-(3-klor-4-fluor-fenyl)-1-(2-pyrrolidin-1-yl-etyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on		510

Eksempel	Forbindelsesnavn	Struktur	MS (ES+) m/z (M+1)
42	4-{4-[4-(3-klor-4-fluor-fenyl)-1-(2-dimetylamino-etyl)-1H-imidazol-2-yl]-4-hydroksy-piperidin-1-yl}-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on		500
43	4-{4-[4-(3-klor-4-fluor-fenyl)-1-(2-dimetylamino-etyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on		484
44	4-{4-[4-(3-klor-4-fluor-fenyl)-1-(2-pyrrolidin-1-yl-etyl)-1H-imidazol-2-yl]-4-hydroksy-piperidin-1-yl}-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on-dihydroklorid		526
45	4-{4-[1-(2-dimetylamino-etyl)-4-(4-fluor-3-trifluormetyl-fenyl)-1H-imidazol-2-yl]piperidin-1-yl}-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]-pyrimidin-6-on		518
46	7-etyl-6-{4-[4-(4-fluor-3-trifluormetyl-fenyl)-1-(2-(pyrrolidin-1-yl)etyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-7H-purin-8(9H)-on		573

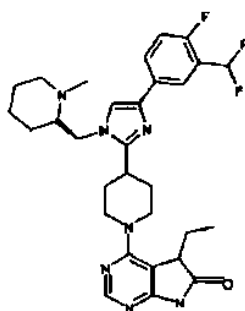
Eksempel	Forbindelsesnavn	Struktur	MS (ES+) m/z (M+1)
47	6-{4-[4-(3,4-difluorfenyl)-1-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-7-isopropyl-7H-purin-8(9H)-on		537
48	6-{4-[4-(3-klor-4-fluorfenyl)-1-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-7-etyl-7H-purin-8(9H)-on		540
49	6-{4-[4-(3-klor-4-fluorfenyl)-1-(2-dimethylamino-etyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-7-metyl-7H-purin-8(9H)-on		500
50	6-{4-[4-(3-klor-4-fluorfenyl)-1-(2-dimethylamino-etyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-7-etyl-7H-purin-8(9H)-on		514
51	6-{4-[4-(3,4-difluorfenyl)-1-(2-dimethylamino-etyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-7-isopropyl-7H-purin-8(9H)-on		511

Eksempel	Forbindelsesnavn	Struktur	MS (ES+) m/z (M+1)
52	6-{4-[4-(4-fluor-3-trifluormetyl-fenyl)-1-(2-pyrrolidin-1-yl)etyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-7-isopropyl-7H-purin-8(9H)-on		587
53	6-{4-[4-(3,4-difluorfenyl)-1-(2-(pyrrolidin-1-yl)etyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-7-etyl-7H-purin-8(9H)-on		523
54	6-{4-[4-(3-klor-4-fluorfenyl)-1-(2-dimetyl-amino-etyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-7-isopropyl-7H-purin-8(9H)-on		528
55	6-{4-[4-(3,4-difluorfenyl)-1-(2-(pyrrolidin-1-yl)etyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-7-metyl-7H-purin-8(9H)-on		509
56	6-{4-[1-(2-dimetyl-amino-etyl)-4-(4-fluor-3-trifluormetyl-fenyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-7-etyl-7H-purin-8(9H)-on		547

Eksempel	Forbindelsesnavn	Struktur	MS (ES+) m/z (M+1)
57	6-{4-[4-(3,4-difluorfenyl)-1-(2-(pyrrolidin-1-yl)etyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-7H-purin-8(9H)-on		495

EKSEMPEL 57a

5 4-{4-[4-(3-difluormetyl-4-fluorfenyl)-1-(((R)-1-metyl-piperidin-2-yl)metyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-5-etyl-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on

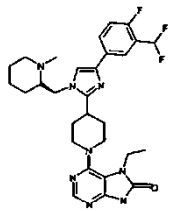


10 Kombiner (R)2-((4-(3-(difluormetyl)-4-fluorfenyl)-2-(piperidin-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)metyl)-1-metyl-piperidin (0,8 g, 0,0018 mol, 1,0 ekv); 4-klor-5-etyl-5,7 dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on (0,425 g, 0,00216 mol, 1,2 ekv); DIPEA (2,3 ml, 0,0126 mol, 7,0 ekv) og IPA (15 ml) i et trykkrør og varm ved 120 °C over natt under forseglede betingelse. Avkjøl reaksjonsmassen og fortynn med vann (25 ml). Ekstraher i EA (2 x 50 ml) og vask det organiske laget med saltløsning (2 x 50 ml). Tørk over vannfritt natriumsulfat og konsentrer den ubehandlede forbindelsen. Filtrer det ubehandlede produktet gjennom en kort silikapute (100-200 maske) ved å anvende 0-8 % MeOH-DCM). LCMS av konsentrert ubehandlet produkt viser 70 % av det ønskede produktet (m/z = 568 [M+H]). Rens gjennom revers-fase preparativ HPLC for å gi 0,055 g av tittelforbindelsen. MS (ES+): m/z = 568 (M+H).

15

20

Fremstill det følgende eksempelet på en lignende måte som beskrevet for 4-{4-[4-(3-difluormetyl-4-fluorfenyl)-1-(((R)-1-metyl-piperidin-2-yl)metyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-5-etyl-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on:

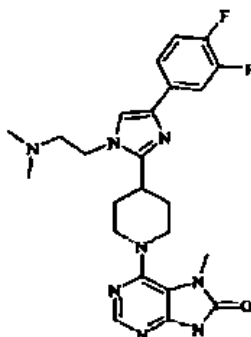
Eksempel	Forbindelsesnavn	Struktur	MS (ES+) m/z (M+1)
57b	(R)-6-{4-[4-(3-difluormetyl-4-fluorfenyl)-1-((1-metyl-piperidin-2-yl)metyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-7-etyl-7H-purin-8(9H)-on		569

5

EKSEMPEL 58

6-{4-[4-(3,4-difluor-fenyl)-1-(2-dimetylamino-etyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-7-metyl-7,9-dihydro-purin-8-on

10



Kombiner 2-(4-(3,4-difluorfenyl)-2-(piperidin-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-N,N-dimetyletanamin.3HCl (0,3 g; 0,00068 mol), 6-klor-7-metyl-7,9-dihydro-purin-8-on (0,15 g; 0,00081 mol), DIPEA (1,07 ml; 0,0062 mol) i NMP (9 ml) og omrør ved 150 °C i mikrobølgenreaktor i 45 min. Avkjøl og brems reaksjonen med mettet natriumbikarbonatløsning og ekstraher med EA. Evaporer EA-laget og rens på silikagel ved å anvende DCM og metanol som elueringsmiddel for å gi tittelforbindelsen (0,032 g; 9,3 %).

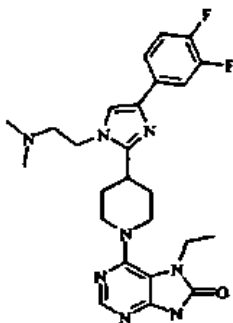
20

MS (ES+): $m/z = 484$ (M+1).

EKSEMPEL 59

6-{4-[4-(3,4-difluor-fenyl)-1-(2-dimetylamino-etyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-7-etyl-7,9-dihydro-purin-8-on

5



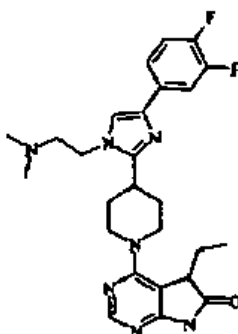
Kombiner 2-(4-(3,4-difluorfenyl)-2-(piperidin-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-N,N-dimetyletanamin.3HCl (0,25 g; 0,00057 mol); 6-klor-7-etyl-7,9-dihydro-purin-8-on (0,15 g; 0,00074 mol); TEA (0,46 ml; 0,0033 mol) i metanol (5 ml) og varm i en mikrobølgereaktor ved 160 °C i 60 min. Avkjøl, konsentrer, brems med vann og ekstraher med EA. Evaporer EA-laget og rens resten med silikagelkromatografi ved å anvende 0–10 % MeOH/DCM som elueringsmiddel for å gi tittelforbindelsen (0,03 g, 10 %). MS (ES⁺): m/z = 497 (M+1).

15

EKSEMPEL 60

4-{4-[4-(3,4-difluor-fenyl)-1-(2-dimetylamino-etyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-5-etyl-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on

20



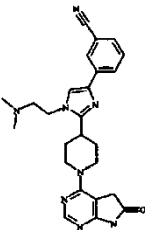
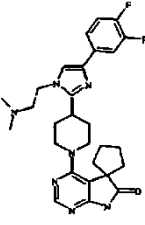
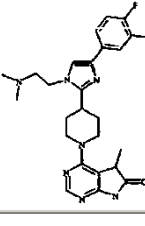
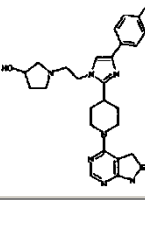
Kombiner 2-(4-(3,4-difluorfenyl)-2-(piperidin-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-N,N-dimetyletanamin (0,35 g; 0,0010 mol; 1,0 ekv), 4-klor-5-etyl-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on (0,23 g; 0,0011 mol; 1,1 ekv), DIPEA (0,72 ml;

25

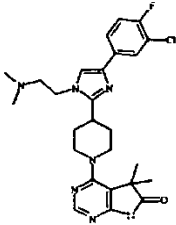
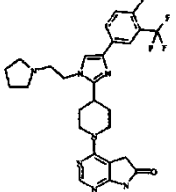
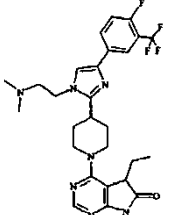
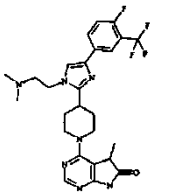
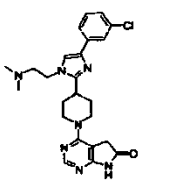
0,0041 mol; 4,0 ekv) i IPA (10 ml) og omrør ved 90 °C i 16 timer. Brems reaksjonen med demineralisert vann og ekstraher med EA. Evaporer det organiske laget, rens over en silikagelkolonne med 0–10 % MeOH/DCM for å gi tittelforbindelsen (0,13 g; 24,13 %). MS (ES⁺): m/z = 496 (M+H).

5

Fremstill de følgende eksemplene på en lignende måte som beskrevet for 4-{4-[4-(3,4-difluor-fenyl)-1-(2-dimetylamino-etyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-5-etyl-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on:

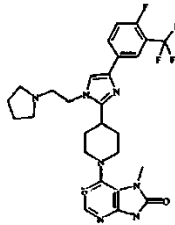
Eksempe l	Forbindelsesnavn	Struktur	MS (ES ⁺) : m/z (M+1)	Reaksjons- betingelser
61	3-{1-[2-dimetylamino-etyl)-2-(1-(6-okso-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-yl)-1H-imidazol-4-yl}benzonitril		457	Konvensjonel I varming 100 °C, 2 timer
62	4'-(4-(4-(3,4-difluorfenyl)-1-(2-dimetylamino-etyl)-1H-imidazol-2-yl)piperidin-1-yl)spiro[syklopentan-1,5'-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin]-6'(7'H)-on		522	Konvensjonel I 150 °C, 20 timer
63	4-{4-[4-(3,4-difluorfenyl)-1-(2-dimetylamino-etyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-5-metyl-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6(7H)-on		482	Konvensjonel I 100 °C, 20 timer
64	4-{4-[4-(3,4-difluorfenyl)-1-(2-(3-hydroksypyrrolidin-1-yl)etyl)-1H-imdazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6(7H)-on-hydroklorid		510	Konvensjonel I 80 °C, 20 timer

Eksempe l	Forbindelsesnavn	Struktur	MS (ES+) : m/z (M+1)	Reaksjons- betingelser
65	4-{4-[1-(2-dimetylamino-etyl)-4-fenyl-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6(7H)-on		432	Konvensjonel I 80 °C, 6 timer
66	4-{4-[4-(3,4-difluorfenyl)-1-(2-(3-hydroksypyrrolidin-1-yl)etyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-5,5-dimetyl-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6(7H)-on-hydroklorid		538	Konvensjonel I 80 °C, 20 timer
67	4-{4-[4-(3,4-difluorfenyl)-1-(2-((2-hydroksyetyl)(metyl)amino)etyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-5,5-dimetyl-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6(7H)-on		526	Konvensjonel I 130 °C, 20 timer
68	4-{4-[4-(4-fluor-3-trifluormetyl-fenyl)-1-(2-(pyrrolidin-1-yl)etyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-5,5-dimetyl-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6(7H)-on		572	Konvensjonel I 150 °C, 16 timer
69	4-{4-[4-(3,4-difluorfenyl)-1-(2-((2-hydroksyetyl)(metyl)amino)etyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6(7H)-on		498	Konvensjonel I 80 °C, 16 timer

Eksempel	Forbindelsesnavn	Struktur	MS (ES+) : m/z (M+1)	Reaksjons- betingelser
70	4-{4-[4-(3-klor-4-fluorfenyl)-1-(2-dimetylamino-etyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-5,5-dimetyl-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6(7H)-on		512	Mikrobølge 220 °C, 2 timer NMP, DBU
71	4-{4-[4-(4-fluor-3-trifluormetyl-fenyl)-1-(2-(pyrrolidin-1-yl)etyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6(7H)-on		544	Mikrobølge 90 min, 80 °C
72	4-{4-[1-(2-dimetylamino-etyl)-4-(4-fluor-3-trifluormetyl-fenyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-5-etyl-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on		546	Konvensjonel 110 °C, 16 timer
73	4-{4-[1-(2-dimetylamino-etyl)-4-(4-fluor-3-trifluormetyl-fenyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-5-metyl-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on		532	Konvensjonel 150 °C, 16 timer
74	4-{4-[4-(3-klor-fenyl)-1-(2-dimetylamino-etyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on		466	Konvensjonel 80 °C, 2 timer

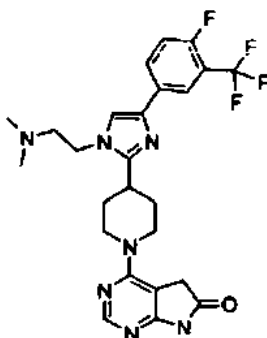
Eksempel	Forbindelsesnavn	Struktur	MS (ES+) : m/z (M+1)	Reaksjons- betingelser
75	4-{4-[1-(2-dimetylamino-etyl)-4-(3-trifluormetyl-fenyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on		500	Mikrobølge 135 °C (DMF som løsemiddel), 20 min
76	4-{4-[4-(4-klor-fenyl)-1-(2-dimetylamino-etyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on		466	Konvensjonel
77	4-{4-[4-(3-klor-4-fluorfenyl)-1-(2-(pyrrolidin-1-yl)etyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-5-metyl-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6(7H)-on		525	Konvensjonel
78	4-{4-[4-(3-klor-4-fluorfenyl)-1-(2-dimetylamino-etyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-5-metyl-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6(7H)-on		499	Konvensjonel
79	4-{4-[4-(4-fluor-3-trifluormetyl-fenyl)-1-(2-(pyrrolidin-1-yl)etyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-5-metyl-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6(7H)-on		558	Konvensjonel

Eksempe l	Forbindelsesnavn	Struktur	MS (ES+) : m/z (M+1)	Reaksjons- betingelser
80	4-{4-[4-(3,4-difluorfenyl)-1-(2-(3-hydroksyazetidin-1-yl)etyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6(7H)-on		496	Konvensjonel l
81	4-{4-[4-(3-klor-4-fluorfenyl)-1-(2-(pyrrolidin-1-yl)etyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-5-etyl-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6(7H)-on		539	Konvensjonel l
82	4-{4-[1-(2-dimetylamino-etyl)-4-(4-fluorfenyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6(7H)-on		450	Konvensjonel l
83	6-{4-[1-(2-Dimetylamino-etyl)-4-(4-fluor-3-trifluormetyl-fenyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-7-metyl-7H-purin-8(9H)-on		533	Konvensjonel l
84	6-{4-[4-(3-klor-4-fluorfenyl)-1-(2-(pyrrolidin-1-yl)etyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-7-metyl-7H-purin-8(9H)-on		526	Konvensjonel l

Eksempe l	Forbindelsesnavn	Struktur	MS (ES+) : m/z (M+1)	Reaksjons- betingelser
85	6-{4-[4-(4-fluor-3-trifluormetyl- fenyl)-1-(2-(pyrrolidin-1- yl)etyl)-1H-imidazol-2-yl]- piperidin-1-yl}-7-metyl-7H- purin-8(9H)-on		559	Konvensjonel l

EKSEMPEL 86

4-{4-[1-(2-dimethylamino-etyl)-4-(4-fluor-3-trifluormetyl-fenyl)-1H-imidazol-2-
yl]piperidin-1-yl}-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]-pyrimidin-6-on



Fremgangsmåte A: Ha en blanding av 4-(4-(1-(2-(dimethylamino)etyl)-4-(4-fluor-
3-(trifluormetyl)fenyl)-1H-imidazol-2-yl)piperidin-1-yl)-7-(4-metoksybenzyl)-5H-
pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6(7H)-on (1,00 ekv; 24,46 mmol; 15,60 g) i 48 %
vandig HBr (1,39 mol; 156,00 ml) og eddiksyre (816,72 mmol; 46,80 ml) i et
trykkrør. Omrør reaksjonen ved 115 °C i 36 timer. Filtrer på en fritte og vask
faststoffet med vann (100 ml). Presipiter filtratene med en løsning av Na₂HPO₄
(10 % v/v (312 ml)) og filtrer på en fritte for å oppnå et lysbrunt faststoff. Tørk
faststoffet under vakuum og suspender i ACN og filtrer det filtrerte på en fritte.
Resuspender faststoffet i ACN (70 ml) og filtrer på en fritte for å oppnå
tittelforbindelsen (11,05 mmol; 5,72 g; 45,18 %) som et kremfarget faststoff. ¹H
NMR (300 MHz, DMSO): 10,96 (bs, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,02–7,98 (m, 2H), 7,75
(s, 1H), 7,48–7,41 (m, 1H), 4,55–4,47 (m, 2H), 4,05 (t, J= 6,4 Hz, 2H), 3,75 (s,

2H), 3,34–3,35 (m, 2H), 3,21–3,07 (m, 3H), 2,59 (t, J= 6,4 Hz, 2H), 2,21 (s, 6H), 1,83–1,73 (m, 2H).

Fremgangsmåte B: Ha en blanding av 4-(4-(1-(2-dimetylamino)etyl)-4-(4-fluor-3-(trifluormetyl)fenyl)-1H-imidazol-2-yl)piperidin-1-yl)-7-(2,4-dimetoksybenzyl)-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6(7H)-on (1,00 ekv; 148,3 mmol; 99,0 g) i TFA (1,98 mol; 150 ml) og anisol (2,75 mol; 300 ml) i en trykkkolbe. Omrør ved 120–125 °C i 20 timer, deretter ved 140 °C i 3 timer. Avkjøl til RT og tilsett DCM (2,5 l) og H₂O (2,0 l). Skyll reaksjonskolben med 0,5 N HCl (0,5 l). Ekstraher det organiske laget med 0,3 N HCl (500 ml). Ekstraher de kombinerte vandige lagene med DCM (500 ml), og ekstraher de kombinerte organiske lagene med 0,1N HCl (500 ml). Separasjonskolben inneholder en tjæreaktig rest og denne skylles fra kolben med DMF. Omrør de kombinerte vandige lagene som inneholder produktet, med DCM (4 l) og juster pH til 5 med tilsetting av NaOH (50 % vandig løsning, 130 ml). Juster pH ytterligere til 11,5–12 med NaOH (5 N vandig løsning, 25 ml). Separer lagene og ekstraher det vandige laget to ganger med DCM (2,5 l og 1,5 l). Kombiner DCM-lagene og vask med 15 % vandig NaCl-løsning (2 l). Ekstraher det vandige laget med DCM (1 l). Kombiner de organiske lagene og evaporer under vakuum til et grårosafarget faststoff. Omrør faststoffet med can (800 ml) og varm til 60 °C for å danne en oppslemming. Tilsett vann (800 ml) og varm opp igjen til 60 °C. Omrør og avkjøl til RT. Filtrer, vask med 1 : 1 ACN : vann, og deretter med ACN. Filtrer på en fritte for å oppnå tittelforbindelsen (116 mmol; 60,05 g; 78,3 %) som et lysrosafarget faststoff. ¹H NMR (300 MHz, DMSO): 10,96 (bs, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,02–7,98 (m, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,48–7,41 (m, 1H), 4,55–4,47 (m, 2H), 4,05 (t, J= 6,4 Hz, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,34–3,35 (m, 2H), 3,21–3,07 (m, 3H), 2,59 (t, J= 6,4 Hz, 2H), 2,21 (s, 6H), 1,83–1,73 (m, 2H).

EKSEMPEL 87

Fremstilling av krystallinsk 4-{4-[1-(2-dimetylamino-etyl)-4-(4-fluor-3-trifluormetyl-fenyl)-1H-imidazol-2-yl]piperidin-1-yl}-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]-pyrimidin-6-on-hemihydrat

Til et 20 ml scintillasjonsmedisinflaske utstyrt med en rørestang, tilsett 211 mg 4-{4-[1-(2-dimetylamino-etyl)-4-(4-fluor-3-trifluormetyl-fenyl)-1H-imidazol-2-

yl]piperidin-1-yl}-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]-pyrimidin-6-on etterfulgt av 2 ml av en 3 : 1 IPA/H₂O løsemiddelblanding. Pod suspensjonen med 12 mg hemihydratkimkrystaller (se fremstilling nedenunder). Omrør (~600 RPM) ved RT i om lag 4 dager. Isoler produktet ved vakuumfiltrering.

5

Fremstilling av hemihydratkimkrystaller:

Til et 20 ml scintillasjonsmedisinflaske utstyrt med en rørestang, tilsett 134 mg 4-{4-[1-(2-dimetylamino-etyl)-4-(4-fluor-3-trifluormetyl-fenyl)-1H-imidazol-2-yl] piperidin-1-yl}-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]-pyrimidin-6-on etterfulgt av 13 ml THF. Omrør (~600 RPM) den resulterende oppslemmingen over 50 °C varme i ~15 minutter inntil oppløsning finner sted. Filtrer den varme løsningen ved å anvende et 0,25 µm filter. Til den varme løsningen tilsett 5 ml heptan dråpevis inntil turbiditet vedvarer. Tilsett enda 2 ml heptan for å øke utbyttet og avkjøl løsningen naturlig til RT. Isoler produktet ved vakuumfiltrering.

10

15

Røntgenpulverdiffraksjon:

20

Røntgenpulverdiffraksjonsanalyse utføres på et Bruker D4 Endeavor røntgenpulverdiffraktometer utstyrt med en CuKα-kilde ($\lambda=1,54056 \text{ \AA}$) og en Vantec-detektor og drives ved 40 kV og 50 mA, med 0,6 mm divergens og detektorspalter. Analysen utføres ved RT. Prøven skannes fra 4° til 40° i 2θ, med en trinnstørrelse på 0,009 i 2θ og en skanningshastighet på 0,2 sekunder pr trinn.

25

Krystallinsk 4-{4-[1-(2-dimetylamino-etyl)-4-(4-fluor-3-trifluormetylphenyl)-1H-imidazol-2-yl]piperidin-1-yl}-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]-pyrimidin-6-on-hemihydrat kjennetegnes ved et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som omfatter topper ved 7,4, 14,9, 21,1, 19,8 og 10,5 ($\pm 0,1^\circ 2\theta$).

30

¹³C fast tilstands-NMR:

35

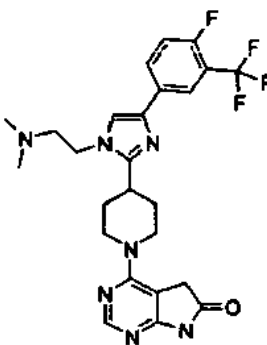
¹³C krysspolarisering/magisk vinkelspinning (CP/MAS, eng.: "cross polarization/magic angle spinning") NMR (fast tilstands-NMR eller SSNMR)-spektre fremskaffes ved å anvende et Bruker Avance II 400 MHz NMR spektrometer som betjenes ved en karbonfrekvens på 100,622 MHz og er utstyrt

med en Bruker 4mm dobbel resonansprobe. TOSS sidebåndsuppresjon anvendes sammen med krysspolarisering som benytter SPINAL64 avkobling (95,4 Watt) og en RAMP100 formet H-kjerne CP-puls. Akkvisisjonsparametere er som følger: 90° proton r.f. pulsvidde på 2,5 µs, kontaktid er 0,5 ms, pulsrepetisjonstid på 5 s, MAS-frekvens på 10 kHz, spektervidde på 30 kHz, akvisisjonstid er 34 ms. Kjemiske foskyvninger refereres til adamantan ($\delta = 29,5$ ppm) i et separat eksperiment.

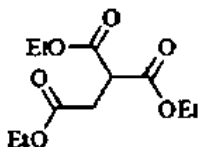
Krystallinsk 4-{4-[1-(2-dimetylamino-etyl)-4-(4-fluor-3-trifluormetyl-fenyl)-1H-imidazol-2-yl]piperidin-1-yl}-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]-pyrimidin-6-on-

EKSEMPEL 88

4-{4-[1-(2-dimetylamino-etyl)-4-(4-fluor-3-trifluormetyl-fenyl)-1H-imidazol-2-yl] piperidin-1-yl}-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]-pyrimidin-6-on



Trietyletan-1,1,2-trikarboksylat:



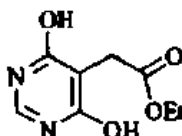
Ha 400 l aceton i en reaktor. Ha oppi 71,17 kg pulverisert kaliumkarbonat og oppretthold temperaturen ved 25–30 °C. Ha oppi 55 kg dietylmalonat i reaktoren under omrøring mens temperaturen opprettholdes ved 25–30 °C. Varm reaksjonen til 55–60 °C i 2,5 timer. Avkjøl reaksjonen til 50–54 °C og tilsett

langsomt 5,225 kg natriumjodid til reaktoren mens temperaturen opprettholdes ved 52–54 °C.

- 5 15. Tilsett langsomt 71,5 kg etylbromacetat mens temperaturen opprettholdes ved 52–54 °C. Omrør i 12–14 timer mens temperaturen opprettholdes mellom 55–60 °C (tilbakeløp). Nedkjøl reaksjonen til 10–15 °C, filtrer reaksjonsmassen og vask den resulterende filterkaken med 110 l aceton (ved 10–15 °C). Ha filtratet i reaktoren, varm til 45–50 °C og konsentrer til det ikke sees noe destillat. Bruk vakuum på det konsentrerte destillatet og destiller overskuddet av
- 10 ikke-reagert dietylmalonat under vakuum (0,4–0,5 mmHg) med en ekstern temperatur på 80 °C. Øk temperaturen til 135 °C og destiller produktet for å gi 45,5 kg trietyletan-1,1,2-trikarboksylat (53,72 %) med 93,2 % renhet ved GC.

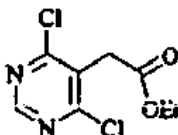
Etyl 2-(4,6-dihydroksypyrimidin-5-yl)acetat:

15



- Ha 394,5 l metanol i reaktoren ved romtemperatur. Ha 0,3682 kg natriummetoksyd i reaktoren ved RT etterfulgt av trietyletan-1,1,2-trikarboksylat
- 20 (93,31 kg). Omrør ved RT i 3 timer. Varm reaksjonen til 40–50 °C og destiller ut metanol fullstendig under vakuum. Ha 263 l metanol i reaktoren ved 40–50 °C og destiller ut metanol fullstendig under vakuum ved 40–50 °C. Ha 263 l metanol i reaktoren ved 40–50 °C, nedkjøl langsomt til 10–15 °C for å fremme krystallisering. Ha i 54,54 kg natriummetoksyd mens temperaturen
- 25 opprettholdes ved 10–15 °C. Varm reaksjonen langsomt til RT og omrør i 1 time. Ha 26,3 kg formamidinacetat i reaktoren ved RT og hev langsomt temperaturen av reaksjonsmassen til tilbakeløp (65–68 °C). Omrør i 2–9 timer og oppretthold temperaturen ved 65–68 °C. Reduser langsomt reaksjonstemperaturen til 10–15 °C og juster pH til reaksjonen til 1,5–2,0 ved langsomt å tilsette metanolholdig
- 30 HCl (15–18 %) og opprettholde temperaturen ved 10–15 °C. Nedkjøl reaksjonen til 0–5 °C og oppretthold i 1 time. Filtrer de resulterende faststoffene ved hjelp av sentrifugering ved 0–5 °C og spinntørk den våte kaken i 30 minutter. Vask den våte kaken med 26,3 l avkjølt metanol (0–5 °C) og spinntørk den våte kaken i 30 min. Tørk materialet under vakuum ved 40–45 °C for å gi etyl 2-(4,6-
- 35 dihydroksypyrimidin-5-yl)acetat (35,65 kg, 76,6 %) som et faststoff.

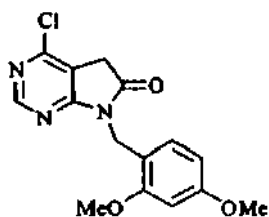
Etyl 2-(4,6-diklorpyrimidin-5-yl)acetat:



5

Ha 525 l toluen og etyl 2-(4,6-dihydroksypyrimidin-5-yl)acetat (35 kg) i reaktoren ved RT. Nedkjøl reaksjonen til 10–15 °C og ha i 87,5 kg fosforoksyklorid mens temperaturen opprettholdes ved 10–15 °C. Nedkjøl innholdet i reaktoren til 0–5 °C og ha 38,5 kg TEA i reaktoren mens temperaturen opprettholdes mellom 0–5 °C. Varm til tilbaketilbake (110–115 °C) og omrør i 3 timer. Destiller ut 175 l toluen fra reaksjonen ved 110–115 °C under atmosfæretrykk. Ha i 175 l toluen ved temperaturen 45–50 °C, destiller deretter ut det samme volumet av toluen som ble tilsatt ved 110–115 °C under atmosfærisk trykk. Nedkjøl reaksjonsmassen til 20–22 °C og ha i 175 l vann mens temperaturen opprettholdes ved 20–22 °C. Omrør i 15 minutter ved 20–22 °C. Filtrer den resulterende mørkebrune emulsjonen (organisk lag) fra reaktoren gjennom Hyflo og samle filtratet. Vask Hyflo-sengen med 157,5 l toluen. Separer det nedre vandige laget fra det øverste organiske laget. Vask det vandige laget med 105 l toluen og kombiner de organiske lagene. Vask de kombinerte organiske lagene med 175 l 3 % natriumhydroksidløsning (2x). Vask det organiske laget med 175 l vann (2x), deretter med 15 % saltløsning (175 l). Ha i 175 l 15 % saltløsning. Destiller det organiske laget fullstendig under vakuum og oppretthold temperaturen mellom 45–50 °C. Ha 35 l heksan i reaksjonsmassen mens temperaturen opprettholdes ved 45–50 °C og destiller reaksjonen (2x). Nedkjøl reaksjonen til 0–5 °C og filtrer de resulterende faststoffene. Tørk materialet under vakuum for å gi etyl 2-(4,6-diklorpyrimidin-5-yl)acetat (25 kg, 59,5 %) som et gult faststoff.

4-klor-7-(2,4-dimetoksybenzyl)-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6(7H)-on:



- 5 Ha 175 l DMF og etyl 2-(4,6-diklorpyrimidin-5-yl)acetat (25 kg) i en reaktor ved RT. Ha 17,55 kg DIPEA i reaktoren i løpet av 5–10 minutter og oppretthold temperaturen ved 25–28 °C. Nedkjøl innholdet i reaktoren til 10–15 °C og omrør reaksjonen i 5–10 minutter. Ha 20,8 kg 2,4-dimetoksybenzylamin i reaktoren mens temperaturen opprettholdes ved 10–15 °C. Varm reaksjonen langsomt til
- 10 en temperatur på 60–65 °C og omrør i 3 timer. Avkjøl reaksjonen langsomt til 25–28 °C og tilsett 250 l vann til reaktoren mens temperaturen opprettholdes ved 10–15 °C. Omrør reaksjonsmassen i 10–15 minutter og varm deretter reaksjonen til 25–28 °C. Tilsett 125 l DCM til reaksjonen, omrør i 15 minutter og separer lagene. Vask det vandige laget med 75 l DCM. Vask de kombinerte
- 15 organiske lagene med 1 N HCl-løsning etterfulgt av vann (100 l) og til slutt med 15 % saltløsning (100 l). Destiller det organiske laget under vakuum ved 45–50 °C. Ha 50 l heksan i reaksjonen ved 45–50 °C og destiller reaksjonen under vakuum ved 45–50 °C (2x). Nedkjøl reaksjonen til 0–5 °C og omrør i 30 minutter. Filtrer det resulterende faststoffet og vask den våte kaken med 50 l
- 20 avkjølt n-heksan (0–5 °C). Tørk de resulterende faststoffene under vakuum ved 40–45 °C. Ha toluen (375 l), de tørkede faststoffene og 1,025 kg para-toluen i en reaktor. Varm reaksjonen til 85–90 °C i 2 timer. Avkjøl reaksjonen til 80–85 °C og juster pH til 6,5–7,0 ved å tilsette 10 % natriumbikarbonatløsning. Destiller reaksjonen under vakuum ved 45–50 °C. Avkjøl innholdet av reaktoren
- 25 til 25–28 °C, ha 3x l toluen i reaksjonen og varm til 85–90 °C. Omrør i 1 time, avkjøl deretter innholdet i reaktoren til 25–28 °C. Nedkjøl ytterligere til 0–5 °C og filtrer faststoffene. Vask den våte kaken med 75 l avkjølt toluen (0–5 °C). Oppslem faststoffene med 75 l avkjølt vann (0–5 °C) og filtrer. Vask den våte kaken med 37,5 l avkjølt vann (0–5 °C) og tørk materialet under vakuum ved
- 30 40–45 °C for å gi 4-klor-7-(2,4-dimetoksybenzyl)-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6(7H)-on (26,5 kg, 73 % utbytte, 98,89 % renhet ved HPLC).

2-amino-1-(4-fluor-3-(trifluormetyl)fenyl)etanon, 4-metylbenzensulfonat:

5 Nedkjøl en løsning av 2-brom-1-(4-fluor-3-(trifluormetyl)fenyl)etanon (93 % rent ved HPLC, 1000 g; 3,51 mol) og THF (5 l) til <5 °C i et isbad. Tilsett en
 10 løsning av natriumazid (239 g; 3,68 mol, 1,05 ekv) i vann (800 ml) dråpevis i løpet av en time ved <5 °C. Etter omrøring ved <5 °C i en time, separer og kast det vandige laget. Mens det fremdeles er kaldt, tilsett det organiske laget
 15 langsomt i løpet av 3 timer til en løsning av trifenyfosfin (920,2 g, 3,51 mol, 1,0 ekv), p-toluensulfonsyremonohydrat (1335g, 7,02 mol, 2,0 ekv) og THF (5L). Oppretthold temperaturen ved <15 °C gjennom denne tilsetningen, og
 faststoffene presipiterer under tilsetningen. Omrør reaksjonsblandingen ved <20 °C i 2 timer og filtrer deretter faststoffene, vask med THF (3 x 2 l) og tørk ved
 50 °C under vakuum for å gi 1167,4 g (85 %, 92 % korrigert for renhet av
 utgangsmaterial) av 2-amino-1-(4-fluor-3-(trifluormetyl)fenyl)etanon, 4-
 15 metylbenzensulfonat som et hvitt krystallinsk faststoff HRMS (ESI) m/z (M+H) 222,0531 beregnet for C₉H₈F₄NO 222,0537

4-(2-(4-fluor-3-(trifluormetyl)fenyl))-2-oksoetylkarbamoyl)piperidin-1-karboksytsyre-*tert*-butylester:

20 Kombiner 2-amino-1-(4-fluor-3-(trifluormetyl)fenyl)etanon, 4-metylbenzensulfonat (1133 g; 2,88 mol), piperidin-1,4-dikarboksytsyremonoo-*tert*-butylester (795 g; 3,47 mol, 1,20 ekv), THF (3450 ml) og EA (7500 ml) for å danne en tynn hvit oppslemming. Nedkjøl oppslemmingen til <5 °C i isbad og
 25 tilsett 2-propanfosfonsyreanhydrid (T₃P) (50 % løsning i EtOAc) (2385 g; 3,75 mol, 1,3 ekv). Tilsett deretter NMM (795 ml; 7,21 mol, 2,5 ekv) i løpet av 1 time, oppretthold temperaturen <10 °C. Varm den resulterende oppslemmingen til omgivelsestemperatur og omrør i 2 timer. Brems reaksjonen ved tilsetting av vann. Separer den organiske fasen og vask deretter med vandig NaHCO₃, vandig
 30 NaCl. Varm den organiske fasen til 50 °C på en roterende evaporator og tilsett n-heptan. Destiller løsemidlet under vakuum inntil sluttvolumet av oppslemmingen er om lag 5 l. Avkjøl oppslemmingen til RT og filtrer faststoffene, vask med n-heptan (2 x 1 l) og tørk deretter i en vakuumovn ved 50 °C over
 natt, resulterende i 4-(2-(4-fluor-3-(trifluormetyl)fenyl))-2-oksoetylkarbamoyl)piperidin-1-karboksytsyre-*tert*-butylester (1124,8g, 90 %)
 35 som et hvitt faststoff. ¹H NMR (300 MHz, DMSO): 8,37–8,26 (m, 3H), 7,74–7,68

(m, 1H), 4,61 (d, J= 5,5 Hz, 2H), 3,91 (d, J= 12,9 Hz, 2H), 2,75–2,64 (10, 2H), 2,46–2,37 (m, 1H), 1,69–1,60 (10, 2H), 1,39 (s, 12H).

5 4-[4-(4-fluor-3-trifluormetyl-fenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-piperidin-1-karboksytsyre-*tert*-butylester:

Kombiner 4-(2-(4-fluor-3-(trifluormetyl)fenyl)-2-oksoetylkarbamoyl)piperidin-1-karboksytsyre-*tert*-butylester (100 g, 231 mmol), ammoniumacetat (178,3 g; 2,31 mol, 10 ekv) og metanol (1000 ml). Reaktoren anvendt til denne omdannelsen er et oppkveilet 1/16" I.D. rør av rustfritt stål (totalt indre volum av rør i ovnen er 541 ml). Varm reaktoren i en ovn til 140 °C. Kontroller mottrykket i dette røret ved 250 psig ved hjelp av en regulator for å få superoppvarming av løsningen over dens normale kokepunkt. Pump løsningen som ble fremstilt ovenfor, kontinuerlig gjennom det varme røret under trykk ved 6,01 ml/min (gir en total oppholdstid i det varme røret på 90 minutter). Når løsningen kommer ut av ovnen, avkjøl den tilbake til 20 °C i en rør-i-rør varmeutbytter. Når hele løsningen er prosessert gjennom reaktoren (8 timer total prosessering), konsentrer den resulterende oransje løsningen under vakuum ved 30 °C til et totalvolum på 600 ml. Tilsett ACN (200 ml) og varm løsningen til 50 °C. Tilsett vann (700 ml) dråpevis med poding i løpet av 2 timer for å krystallisere produktet. Avkjøl den resulterende oppslemmingen til 20 °C og filtrer faststoffet, deretter vask med 20 % MeOH i vann (2 x 200 ml). Tørk det resulterende faststoffet under vakuum ved 50 °C. Oppslem igjen faststoffet i ACN (200 ml) ved 50 °C. Avkjøl oppslemmingen til omgivelsestemperatur, filtrer faststoffet og vask med ACN (100 ml) for å gi 4-[4-(4-fluor-3-trifluormetyl-fenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-piperidin-1-karboksytsyre-*tert*-butylester (54,43 g, 132 mmol, 57 %) som et beige hvitt faststoff. ¹H NMR (300 MHz, DMSO): 12,01 (s, 1H), 8,08–8,04 (m, 2H), 7,70 (d, J= 1,4 Hz, 1H), 7,49–7,43 (m, 1H), 3,99 (d, J= 12,6 Hz, 2H), 2,92–2,85 (m, 3H), 1,91–1,87 (m, 2H), 1,64–1,51 (m, 2H), 1,41 (s, 9H).

30 4-(1-(2-(dimetylamino)etyl)-4-(4-fluor-3-(trifluormetyl)fenyl)-1*H*-imidazol-2-yl)piperidin-1-karboksytsyre-*tert*-butylester:

I en 22 l 3-halset rundbunnet kolbe utstyrt med en mekanisk rører, nitrogeninntak, tørkerør og termoelement, tilsett DMSO (1385 ml) og 4-[4-(4-fluor-3-trifluormetyl-fenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-piperidin-1-karboksytsyre-*tert*-

butylester (206,71 g, 0,5 mol, 1 ekv). Varm den resulterende suspensjonen til 43–48 °C, deretter tilsett natriumhydroksidpulver (50 g, 1,25 mol, 2,5 ekv) i én del. Omrør den resulterende suspensjonen i 1 time ved 43–48 °C. Til denne suspensjonen tilsettes 2-klor-N,N-dimetyletanaminhydroklorid (90 g, 0,625 mol, 1,25 ekv). Omrør den resulterende suspensjonen i 35–40 minutter. Avkjøl reaksjonsblandingen til 18–23 °C og tilsett kaldt vann (227,4 ml). Når vanntilsetningen er ferdig, bring reaksjonsblandingstemperaturen til 20–25 °C, omrør i 60–90 minutter og filtrer suspensjonen. Vask faststoffene med en blanding av DMSO (103,4 ml) og vann (51,7 ml) to ganger. Vask faststoffene med vann (2 X 517 ml) og tørk faststoffene på et filter med sug for å gi målforbindelsen (219,9 g, 87,5 % utbytte) som et lysbrunt faststoff. ¹H NMR (300 MHz, DMSO): 8,04–8,00 (m, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,46 (t, J=9,9 Hz, 1H), 4,06–3,99 (m, 4H), 3,03–2,93 (m, 3H), 2,57 (t, J= 6,3 Hz, 2H), 2,19 (s, 6H), 1,81–1,77 (m, 2H), 1,70–1,55 (m, 2H), 1,42 (s, 9H).

2-(4-(4-fluor-3-(trifluormetyl)fenyl)-2-(piperidin-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-N,N-dimetyletanamintrihydroklorid:

I en 1 l 3-halset rundbunnet kolbe med en mekanisk rører, termoelement og nitrogeninntak, tilsett etanol (339,2 ml) og nedkjøl til -5 til 5 °C. Tilsett dråpevis ren acetylklorid (78,5 g, 1 mol, 5 ekv) ved en hastighet som opprettholder temperaturen ved 0–15 °C. Nedkjøl den resulterende løsningen til 0–5 °C og omrør i 30 minutter. Tilsett 4-(1-(2-(dimetylamino)etyl)-4-(4-fluor-3-(trifluormetyl)fenyl)-1H-imidazol-2-yl)piperidin-1-karboksytsyre-*tert*-butylester (96,9 g, 0,2 mol, 1 ekv) i løpet av 5–10 minutter. Varm reaksjonsløsningen til RT (krystallisering finner sted) og omrør den resulterende suspensjonen i 20–28 timer ved RT. Når reaksjonen bedømmes til å være fullført, filtrer reaksjonsblandingen og vask faststoffene med etanol (3 x 58 ml), deretter med heptan (2 x 96,9 ml). Tørk faststoffene under vakuum ved 35–40 °C for å gi målforbindelsen til (105,13 g, >100 % utbytte) som et lyst lysbrunt faststoff. m/z (M+H): 385,2

4-(4-(1-(2-(dimetylamino)etyl)-4-(4-fluor-3-(trifluormetyl)fenyl)-1H-imidazol-2-yl)piperidin-1-yl)-7-(2,4-dimetoksybenzyl)-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6(7H)-on:

Kombiner 2-(4-(4-fluor-3-(trifluormetyl)fenyl)-2-(piperidin-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-N,N-dimetyletanamintrihydroklorid (98,76 g, 1 ekv), DMSO (395 ml) og 4-klor-7-(2,4-dimetoksybenzyl)-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6(7H)-on (1,1 ekv). Varm den resulterende suspensjonen til 60–65 °C, tilsett deretter TEA (6 ekv).
 5 Omrør i 6 timer. Tilsett DMSO (395 ml) og vann (150 ml) som en strøm og omrør den resulterende suspensjonen i 1 time ved 45–38 °C. Filtrer oppslemmingen og vask faststoffene med en blanding av DMSO (1 vol) og vann (1 vol) to ganger. Vask ytterligere faststoffene med vann (3 x 200 ml), metanol (3 x 200 ml) og heptan (3 x 200 ml). Tørk kaken på filteret for å gi
 10 målforbindelsen (106,5 g, 79,75 % utbytte) som et lysbrunt faststoff. ¹H NMR (400 MHz, DMSO): 8,18 (s, 1H), 7,99–7,95 (m, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,43–7,39 (m, 2H), 6,76 (d, J=7,1 Hz 1H), 6,54 (d, J= 2 Hz 1H), 6,38–6,35 (m, 1H), 4,67 (s, 2H), 4,49 (d, J= 13,1 Hz, 2H), 4,03 (t, J=6,52, 2H), 3,89 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,15–3,09 (m, 3H), 2,57 (t, J= 6,6 Hz, 2H), 2,18 (s, 6H), 1,89–
 15 1,74 (m, 4H).

4-{4-[1-(2-dimetylamino-etyl)-4-(4-fluor-3-trifluormetyl-fenyl)-1H-imidazol-2-yl]piperidin-1-yl}-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]-pyrimidin-6-on
 tris(trifluormetansulfonsyre):

20 Kombiner en løsning av 4-(4-(1-(2-(dimetylamino)etyl)-4-(4-fluor-3-(trifluormetyl)fenyl)-1H-imidazol-2-yl)piperidin-1-yl)-7-(2,4-dimetoksybenzyl)-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6(7H)-on (1,00 ekv; 1500 g) i DCM (10,125 l, 6,4 volumer). Filtrer for å fjerne uløselige bestanddeler og nedkjøl filtratet til 0–5 °C.
 25 Tilsett anisol (3,0 l) etterfulgt av TFA (3,3 l). Nedkjøl løsningen til 0–5 °C og omrør over natt. Tilsett triflinsyre (3,3 l) i løpet av 10 minutter (resulterer i en eksoterm til ~25 °C) og omrør i 10 minutter før blandingen varmes til ~30 °C og omrør i 6 timer. Nedkjøl reaksjonen til -18 °C og tilsett vann (11,25 l). Omrør den resulterende suspensjonen i 35 minutter og filtrer. Filtrer de resulterende
 30 suspensjonene fra to reaksjoner (som beskrevet i eksempel 86) sammen og vask de kombinerte faststoffene med vann (6 l) og DCM (2 x 6 l). Suspender faststoffene i en blanding av vann (6 l) og DCM (12 l) og omrør i 30 minutter. Filtrer faststoffene og vask med vann (4 x 3 l) og DCM (4 x 3 l) for å gi produktet
 35 4-{4-[1-(2-dimetylamino-etyl)-4-(4-fluor-3-trifluormetyl-fenyl)-1H-imidazol-2-yl]piperidin-1-yl}-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]-pyrimidin-6-on-tris(trifluormetansulfonsyre) som et lysbrunt faststoff (4062 g, 93,5 % utbytte). ¹H

NMR (400 MHz, d6-DMSO): 11,32 (s, 1H), 9,50 (bs, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,14–8,18 (m, 1H), 7,75–8,12 (m, 1H), 7,76 (t, J=9,2 Hz, 1H), 4,55–4,67 (m, 4H), 3,85 (s, 2H), 3,58–3,65 (m, 3H), 3,16 (t, J= 12 Hz, 2H), 2,95 (s, 6H), 2,00–2,07 (m, 2H), 1,80–2,04 (m, 2Hz); ¹¹⁹F NMR (400 MHz, d6-DMSO): -60,13 (s, 3F, Aryl-CF₃), -77,80 (s, 9F, 3 x HOSO₂CF₃), -114,75 (bs, 1F, Aryl-F).

Røntgenpulverdiffraksjon: Røntgenpulverdiffraksjonsanalyse utføres på et Bruker D4 Endeavor røntgenpulverdiffraktometer utstyrt med en CuKα-kilde (λ=1,54056 Å) og en Vantec-detektor og betjenes ved 35 kV og 50 mA, med 0,6 mm divergens og detektorspalter. Analysen utføres ved RT. Prøven skannes fra 4° til 40° i 2θ, med en trinnstørrelse på 0,009 i 2θ og en skanningshastighet på 0,5 sekunder pr trinn.

4-{4-[1-(2-dimetylamino-etyl)-4-(4-fluor-3-trifluormetyl-fenyl)-1H-imidazol-2-yl]piperidin-1-yl}-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]-pyrimidin-6-on-tris(trifluormetansulfonsyre) kjennetegnes ved et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som omfatter topper ved 22,6, 21,7, 21,5, 21,1, 20,4, 20,2, 18,6, 18,5, 15,5, 15,0 og 13,2 (± 0,1°2θ).

¹³C fast tilstands-NMR: ¹³C fast tilstands-NMR utføres som beskrevet i eksempel 87. 4-{4-[1-(2-dimetylamino-etyl)-4-(4-fluor-3-trifluormetyl-fenyl)-1H-imidazol-2-yl]piperidin-1-yl}-5,7-dihydro-pyrrolo(2,3-d)-pyrimidin-6-on-tris(trifluormetansulfonsyre) kjennetegnes ved et SSNMR-spekter som omfatter resonansene 176,9, 155,4, 150,0, 148,0, 94,6, 57,7, 36,4, 32,0 og 27,4 ppm.

4-{4-[1-(2-dimetylamino-etyl)-4-(4-fluor-3-trifluormetyl-fenyl)-1H-imidazol-2-yl]piperidin-1-yl}-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]-pyrimidin-6-on-monohydrat:

Oppslem 4-(4-[1-(2-dimetylamino-etyl)-4-(4-fluor-3-trifluormetyl-fenyl)-1H-imidazol-2-yl]piperidin-1-yl)-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]-pyrimidin-6-on-tris(trifluormetansulfonsyre) (4060 g, 4,2 mol, 1 ekv) med vann (32,5 l, 8 vol). Tilsett 50 % vandig natriumhydroksidløsning (1014 g, 3,1 ekv) og omrør i 16 timer ved RT (pH=7). Tilsett 50 % vandig natriumhydroksidløsning (33,6 g, 0,1 ekv) og omrør i 1 time (pH=9–10). Filtrer den resulterende oppslemmingen og vask med vann (4,06 l, 1 vol). Suspender faststoffene i vann (20,3 l, 5 vol) og omrør i 1 time. Filtrer den resulterende oppslemmingen og vask med vann (4,06

l, 1 vol). Suspender faststoffene i vann (20,3 l, 5 vol) og omrør i 1 time. Filtrer den resulterende oppslemmingen og vask med vann (4,06 l, 1 vol). Suspender faststoffene i vann (20,3 l, 5 vol) og omrør i 1 time. Tørk faststoffene under vakuum ved 30–35 °C for å gi 4-{4-[1-(2-dimetylamino-etyl)-4-(4-fluor-3-trifluormetyl-fenyl)-1H-imidazol-2-yl]piperidin-1-yl}-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]-pyrimidin-6-on-monohydrat som et beige hvitt faststoff (2087,9 g, 98,1 %).

¹³C fast tilstands-NMR: ¹³C fast tilstands-NMR utføres som beskrevet i eksempel 87. 4-{4-[1-(2-dimetylamino-etyl)-4-(4-fluor-3-trifluormetyl-fenyl)-1H-imidazol-2-yl]piperidin-1-yl}-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]-pyrimidin-6-on-monohydrat kjenntegnes ved et SSNMR-spekter som omfatter resonanser ved 164,9, 150,7, 138,3 og 61,6 ppm.

4-{4-[1-(2-dimetylamino-etyl)-4-(4-fluor-3-trifluormetyl-fenyl)-1H-imidazol-2-yl]piperidin-1-yl}-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]-pyrimidin-6-on:

Oppslem 4-{4-[1-(2-dimetylamino-etyl)-4-(4-fluor-3-trifluormetyl-fenyl)-1H-imidazol-2-yl]piperidin-1-yl}-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]-pyrimidin-6-on-monohydrat (2056 g, 1 ekv) i DCM (25,7 l). Tilsett 4-{4-[1-(2-dimetylamino-etyl)-4-(4-fluor-3-trifluormetyl-fenyl)-1H-imidazol-2-yl]piperidin-1-yl}-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]-pyrimidin-6-on (14,4 g) som kim til oppslemmingen og varm til tilbakeløp i 5 timer. Avkjøl reaksjonen til RT, omrør i 30 minutter og filtrer. Vask den resulterende filterkaken med DCM (2 x 4,11 l) og tørk faststoffet under vakuum ved 37–42 °C for å gi 4-{4-[1-(2-dimetylamino-etyl)-4-(4-fluor-3-trifluormetyl-fenyl)-1H-imidazol-2-yl]piperidin-1-yl}-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]-pyrimidin-6-on (1840 g, 79,18 % utbytte) som et beige hvitt faststoff. ¹HNMR (300 MHz, DMSO): 10,96 (bs, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,02–7,98 (m, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,48–7,41 (m, 1H), 4,55–4,47 (m, 2H), 4,05 (t, J= 6,4 Hz, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,34–3,35 (m, 2H), 3,21–3,07 (m, 3H), 2,59 (t, J= 6,4 Hz, 2H), 2,21 (s, 6H), 1,83–1,73 (m, 2H).

EKSEMPEL 89

4-{4-[1-(2-dimetylamino-etyl)-4-(4-fluor-3-trifluormetyl-fenyl)-1H-imidazol-2-yl]piperidin-1-yl}-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]-pyrimidin-6-on-hemisuksinat

Tilsett 2,5 g 4-{4-[1-(2-dimetyl-amino-etyl)-4-(4-fluor-3-trifluormetyl-fenyl)-1H-imidazol-2-yl]piperidin-1-yl}-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on til en medisinflaske. Tilsett 10 ml 1M suksininsyre i metanol (overskudd syre) og 2 ml vann. Oppslem ved omgivelsestemperatur i minst 1 time, fjern rosa-hvit oppslemming og gjenvinn faststoffer ved vakuumfiltrering. Skyll faststoffene gjentatte ganger med alternerende deler (~5 ml hver) av ny aceton, metanol og følg på med en endelig skylling med >100 ml (flere alikvoter) vann. For å fremstille monohydratet, oppslem faststoffene i vann ved omgivelsestemperatur i minst 24 timer og tørk i omgivelsesvakuumovn over natt. Utbytte: 92 %.

p70 S6 kinase in vitro enzymanalyse

Forbindelsens IC₅₀-verdier mot p70 S6 kinasemål bestemmes ved å anvende p70 S6 Transcreeper™ Kinase ADP-FP-analysen. Denne analysen bedømmer aktiviteten til p70 S6 kinase under nærvær av forbindelseinhibitorer ved å måle konsentrasjonen av adenosindifosfat (ADP) som dannes i en kinasereaksjon. Kinasereaksjonene (25 µl reaksjonsvolumer) utføres i 96-brønners halv-areal sorte polystyrenplater. Adenosintrifosfat (ATP) tilsettes for å starte reaksjonene. De endelige reaksjonsbetingelsene er 10 millimolar N-2-hydroksyetyl-piperazin-N'-2-etansulfonsyre (HEPES) pH 7,5, 0,005 % TRITON™ X-100, 0,082 millimolar etylenglykoltetraeddiksyre (EGTA), 1 millimolar ditiotreitol, 10 millimolar magnesiumklorid, 4 mikromolar substratpeptid, 25 mikromolar ATP, aktiv p70 S6 kinase (human rekombinant, aminosyrene 1-421, T412E, N-terminal histidinmerket), 4 % DMSO og seriefortynninger av forbindelse (fortynnet 1 : 3 fra 20 000 til 1 nanomolar). Etter tilsetning av ATP inkuberes reaksjonene ved RT i 60 minutter og bremses deretter med tilsettingen av 25 µl av en bremsedeteksjonsreagens som inneholder 52 millimolar HEPES pH 7,5, 20 millimolar etylendiamintetraeddiksyre (EDTA), 0,4 molar natriumklorid, 0,02 % BRIJ-35™, 10 µg/ml anti-ADP antistoff og 4 nanomolar ADP Far Red Tracer. Bremsede reaksjoner inkuberes i 4–16 timer og leses deretter i en Tecan Ultra Evolution plateleser i Fluorescence Polarization-modus ved å anvende polariserende filtre med Ex_{612nm} og Em_{633nm} bølgelengde. Millipolariserings (mP) rådata omdannes til mikromolar ADP ved å anvende en fremstilt ADP/ATP-standardkurve (Huss et al, Development of a Transcreeper™ Kinase Assay in Protein Kinase A and Demonstration of Concordance of Data with a Filter-Binding

Assay Format, Journal av Biomolecular Screening, 12(4);2007, 578-584). IC₅₀-verdien til hver forbindelse avledes ved å anvende prosent inhiberingsdata som beregnes ved å anvende mikromolar ADP-reaksjonsdata i forhold til på-plate-kontroller (aktivt enzym i forhold til 100 millimolar inhiberte enzymkontroller).

5 Prosent inhiberingen og ti-punkts forbindelsekonsentrasjonsdata tilpasses deretter en fire-parameters logistisk likning ved å anvende ACTIVITYBASE 4.0 (Assay Guidance Manual Version 5.0, 2008, Eli Lilly and Company and NIH Chemical Genomics Center).

10 De eksemplifiserte forbindelsene ble i det vesentlige testet som beskrevet ovenfor og ble funnet å ha IC₅₀-verdier på mindre enn eller lik 0,3 µM. Eksempel 31 ble i det vesentlige testet som beskrevet ovenfor og ble funnet å ha en IC₅₀ på 0,007 µM.

15 Dette viser at forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse er p70 S6 kinaseinhibitorer.

AKT1 in vitro enzymanalyse

20 Forbindelsens IC₅₀-verdier mot AKT1-mål bestemmes ved å anvende AKT1 Transcreeper™ Kinase ADP-FP-analysen. Denne analysen bedømmer aktiviteten til AKT1 under nærvær av forbindelseinhibitorer ved å måle konsentrasjonen til ADP dannet i en kinasereaksjon. Kinasereaksjoner (25 µl reaksjonsvolum) utføres i 96-brønners halv-areal sorte polystyrenplater. ATP tilsettes for å starte

25 reaksjonen. De endelige reaksjonsbetingelsene er 56 millimolar HEPES pH 7,4, 0,008 % TRITON™ X-100, 5 millimolar magnesiumklorid, 30 mikromolar Crosstide-peptid, 20 mikromolar ATP, hAKT1 humant rekombinant, V-AKT Murine Thymoma Viral Oncogene Homolog 1, histidin-merket, uttrykt i insektceller, 4 % DMSO og seriefortynninger av forbindelse (fortynnet 1 : 3 fra 20 000 til 1

30 nanomolar). Etter tilsetning av ATP inkuberes reaksjonene ved RT i 60 minutter og bremses deretter med tilsetningen av 25 µl bremsedeteksjonsreagens som inneholder 52 millimolar HEPES pH 7,5, 20 millimolar EDTA, 0,4 molar natriumklorid, 0,02 % BRIJ-35™, 10 mikrogram/milliliter anti-ADP antistoff og 4 nanomolar ADP Far Red Tracer. Bremsede reaksjoner inkuberes i 4–16 timer og

35 leses så i en Tecan Ultra Evolution-plateleser i Fluorescence Polarization-modus ved å anvende polariserende filtre med Ex_{612nm} og Em_{633nm} bølgelengde.

Millipolariserings (mP) rådata omdannes til mikromolar ADP ved å anvende en fremstilt ADP/ATP-standardkurve (Huss et al, Development of a Transcreeper™ Kinase Assay for Protein Kinase A and Demonstration of Concordance of Data with a Filter-Binding Assay Format, Journal of Biomolecular Screening, 12(4); 2007, 578-594). IC₅₀-verdi for hver forbindelse avledes ved å anvende prosent inhiberingsdata som beregnes ved å anvende de mikromolare ADP-reaksjonsdataene i forhold til på-plate-kontrollene (aktivt enzym versus 100 millimolar inhiberte enzymkontroller). Prosent inhiberingen og ti-punkts forbindelsekonsentrasjonsdata tilpasses så en fire-parameter logistisk likning ved å anvende ACTIVITYBASE 4.0 (*Assay Guidance Manual Version 5.0*, 2008, Eli Lilly and Company and NIH Chemical Genomics Center).

De eksemplifiserte forbindelsene ble i det vesentlige testet som beskrevet ovenfor og ble funnet å ha IC₅₀-verdier som var mindre enn eller lik 0,3 µM. Eksempel 31 ble i det vesentlige testet som beskrevet ovenfor og ble funnet å ha en IC₅₀ på 0,006 µM. Dette viser at forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse er AKT1-inhibitorer.

AlfaScreen SureFire-deteksjon av fosforylert S6 ribosomalt protein (S240/244) og fosforylert GSK3β (S9) i U87MG-celler

Effekten forbindelser har på dannelsen av endogent fosforylert S6 ribosomalt proteinserin 240/244 (pS6) og fosforylert GSK3β serin 9 (pGSK3β) måles ved å anvende AlphaScreen SureFire® for enten pS6 (TGR Biosciences, TGRS6P2S100K) eller pGSK3β (TGRGBS10K). Dette er et homogent analyseformat som anvender immun-sandwichfangning av den fosforylerte analytten etterfulgt av deteksjon ved å anvende antistoffbelagte Alphascreen-kuler for å generere et oppformert signal.

U87MG-celler opprettholdes i U87MG-vekstmedium som består av DMEM supplementert med 10 % føtalt bovint serum (FBS), 1 % ikke-essensielle aminosyrer og 1 % natriumpyruvat. For analysen blir cellene høstet ved hjelp av standard fremgangsmåter og deretter talt ved å anvende Vi-Cell. Celler (50 000/brønn) såes ut i 100 µl U87MG-vekstmedium i Costar #3596 96-brønners plater. Platene inkuberes over natt ved 37 °C, 5 % CO₂.

På dagen for analysen behandles cellene med 20 µl/brønn forbindelse fortynnet i medium som inneholder 6 % DMSO. Etter 1 time ved 37 °C, fjernes mediet og 50 µl SureFire Lysis Buffer (TGR Biosciences *SureFire*® Kit komponent) tilsettes pr. brønn og inkuberingen fortsetter ved RT i 10 minutter med forsiktig risting. Lysatet (6,0 µl) overføres til en 384 brønners ProxiPlate™ (Perkin Elmer #6006280). For pS6-analysen tilsettes en blanding som inneholder 1,3 µl aktiveringsbuffer, 0,15 µl av hver donor og akseptorkuler (Perkin Elmer AlphaScreen IgG detection Kit 6760617R), og 8,3 µl reaksjonsbuffer for pS6-deteksjon (TGR Biosciences, TGRS6P2S10K) til hver brønn. For pGSK3β-analysen blir en blanding som inneholder 0,96 µl aktiveringsbuffer, 0,19 µl av hver donor og akseptorkuler, og 8,7 µl reaksjonsbuffer for pGSK3β-analyse (TGR Biosciences, TGRGBS 10K) tilsatt til hver brønn. Platen forsegles med folie, inkuberes ved RT i 4 timer med forsiktig risting og leses deretter på Perkin Elmer EnVision utstyrt med en TurboModul ved å anvende standard AlphaScreen®-innstillinger (Ex_{680nm} og Em_{520-620nm}). Prosent inhibering bestemmes fra kontroller på hver plate og ti-punkts forbindelsekonsentrasjonsdata tilpasses så en fire-parameter logistisk likning ved å anvende ACTIVITYBASE 4.0 (Assay Guidance Manual Version 5.0, 2008, Eli Lilly and Company and NIH Chemical Genomics Center).

Følgende forbindelse ble testet i det vesentlige som beskrevet ovenfor og ble funnet å ha følgende aktivitet:

EKSEMPEL	pS6 - IC ₅₀ (µM)	pGSK3β - IC ₅₀ (µM)
31	0,065	0,331

Dette viser evnen forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse har til å inhibere p70 S6-aktivitet og AKT-aktivitet.

Celleprolifereringsanalyse

Prolifereringsanalysen anvender CellTiter-Glo Luminescent Cell Viability Assay System (kommersielt tilgjengelig fra Promega) for å bestemme antall levedyktige celler i kultur basert på kvantitering av ATP til stede, som signalerer tilstedeværelsen av metabolsk aktive celler.

Cellene såes ut i 96-brønners plate, 2000 celler /brønn, i volum på 50 µl medium (DMEM, 10 % FBS, 25 mM HEPES, 1,0 mM natriumpyruvat og 0,1 mM ikke-essensielle aminosyrer) unntatt kolonne 1 med kun medium som en blank kontroll. Platene inkuberes over natt ved 37 °C og 5 % CO₂. Neste dag lages stocker av forbindelser i en konsentrasjon på 40 mM i DMSO (500X) og seriefortynnes i DMSO i en 96-brønners rundbunnet polypropylenplate. Forbindelser analyseres ved 10 konsentrasjoner i duplikat, 4 forbindelser pr. plate.

4 µl av DMSO-seriefortynningene overføres til en 96-dypbrønners plate og 1 ml fullstendig dyrkningsmedium tilsettes for å lage 2X stock til dosering. 50 µl av hver 2X doserings-stock overføres forsiktig til den korresponderende brønnen i celleplaten og resulterer i en 0,2 % DMSO-konsentrasjon og et 100 µl sluttvolum. 50 ml medium tilsettes til kontrollkolonnene (kolonne 12) og bakgrunnskolonnene (kolonne 1). Cellene inkuberes med forbindelse ved 37 °C, 5 % CO₂ i 72 timer.

Etter inkubering tilsettes 100 µl av det på forhånd lagde CellTiter-Glo reagenset (Promega, Cat: G7571) i hver brønn og deretter homogeniseres cellene ved å blande på en orbital rister i 2 min og inkubering ved RT i 10 minutter for å stabilisere luminescens-signalet. Luminescens rådata genereres ved å anvende prosent inhiberingsdata. En fire-parameter logistisk kurve tilpasses til hver dose-respons.

Den følgende forbindelsen ble testet i de følgende cellelinjene i det vesentlige som beskrevet ovenfor:

EKSEMPEL	A2780 IC ₅₀ (µM)	H1155 IC ₅₀ (µM)	OPM-2 IC ₅₀ (µM)	U87MG IC ₅₀ (µM)	BT474 IC ₅₀ (µM)
45	5.9	4.9	2.3	>10	7.9

EKSEMPEL	HCT116 IC ₅₀ (µM)	PC3 IC ₅₀ (µM)	H69 IC ₅₀ (µM)	69AR IC ₅₀ (µM)	786-O IC ₅₀ (µM)
45	7.5	6.2	6.3	9.4	3.4

Dette indikerer at forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse er anvendbare til

å inhibere prolifereringen av disse cellelinjene via en mekanisme som involverer p70 S6 kinase og/eller AKT.

Kombinasjonsstudier:

5

Kombinasjonsstudiene anvender fast-forhold-fremgangsmåten hvor forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse og det andre terapeutiske midlet er til stede i faste forhold av konsentrasjoner som korresponderer med IC₅₀-ekvivalentene til enkeltmidler. Avlesningen av kombinasjonsstudiene er celleprolifisering i respektive cellelinjer ved å anvende Cell Titer Glo reagenser. Kontroller prosesseres på lignende måte, men uten forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse eller det andre terapeutiske midlet. Analysering av data gjøres i henhold til fremgangsmåten beskrevet i Zhao et. al., Clinical Cancer Research, 10, 7994-8004 (2004) som bruker et web-basert verktøy. En kombinasjonsindeks beregnes for et område av celleprolifereringsinhiberingsaktivitetsnivåer i henhold til likningen nedenunder.

10

15

Kombinasjonsindeks ved aktivitetsnivå x =

20

[konsentrasjon av det andre terapeutiske midlet i kombinasjonen ved aktivitetsnivået x/IC_x av det andre terapeutiske midlet] + [konsentrasjon av forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse i kombinasjonen ved aktivitetsnivået x/IC_x av forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse]

25

For klargjøring er kombinasjonsindeksverdier ved 50 % inhibering oppsummert nedenunder.

EKSEMPEL	ANNET TERAPEUTISK MIDDEL	CELLE- LINJE	KOMBINASJONS- INDEKS VED 50 % INHIBERING	95 % KONFIDENS- INTERVALL
45	Rapamycin	CAKI-1	0,33	0,096–0,97
45	Rapamycin	ACHN	0,12	0,029–0,50
45	Rapamycin	786-0	0,41	0,23–0,79
45	Erlotinib	H1155	0,43	0,32–0,55
45	Gemcitabin	H1155	0,87	0,72–1,03
45	Cisplatin	H1155	0,58	0,48–0,69
45	Erlotinib	Calu6	0,10	0,074–0,014
45	Cisplatin	Calu6	0,57	0,44–0,73
45	Gemcitabin	Calu6	1,13	0,58–2,14
45	Tasisulam	Calu6	1,19	0,83–1,69
45	Pemetrexed	Calu6	1,96	0,99–6,67
45	Pemetrexed	Calu6	0,91	0,67–1,21
45	Docetaxel	Calu6	0,94	0,67–1,32
45	Pemetrexed	NCIH460	0,97	0,65–1,45
45	Cisplatin	NCIH460	0,56	0,48–0,67
45	Docetaxel	NCIH460	0,67	0,61–0,73
45	Gemcitabin	NCIH460	0,86	0,76–0,97
45	Erlotinib	NCIH460	0,38	0,34–0,43
45	Cisplatin	A2780	1,04	0,75–1,46
45	Cisplatin	A2780	0,64	0,50–0,83
45	Doxorubicin.HCl	A2780	0,65	0,51–0,84
45	Doxorubicin.HCl	A2780	0,96	0,61–1,60
45	Cetuximab	HCT116	2,02	0,23–14,72
45	Irinotecan	HCT116	0,82	0,58–1,15

Bestemmelse av p70 S6K/AKT in vivo målinhibering

U87MG humane glioblastomaceller (5×10^6) implanteres subkutant inn i siden på atymiske nakenmus i 0,2 ml matrigel. To uker etter implantering blir musene dosert oralt eller parenteralt i henhold til et tidsforløp, enkel dose/enkelt tidspunkt eller dose-respons-protokoll for bestemmelsen av $TMED_{50}$ (terskel minimal effektiv dose, eng.: "threshold minimum effective dose"). Tumorer blir hurtigfrosset ved høsting og blod tappet for bestemmelsen av plasmaeksponeringen til utgangsforbindelsen og beregningen av $TMEC_{50}$ (terskel minimum effektiv konsentrasjon, eng.: "threshold minimum effective concentration") i tilfellet av dose-respons-studier. Tumorer eller vev pulveriseres i flytende N_2 og lyseres i 400 μ l XY Lysis Buffer (10 μ g/ml Leupeptin, 10 μ g/ml trypsin-chymotrypsin-inhibitor, 10 μ g/ml Tosylfenyl-alanylklormetylketon, 10 μ g/ml aprotinin, 60 mM beta-glyserolfosfat, 1 % Triton X100, 25 mM Tris pH 7,5, 2,5 mM pyrofosfat, 150 mM NaCl, 2 mM p-tosyl-L-argininmetylester, 15 mM para-nitrofenylfosfat, 5 mM benzamidin, 1 mM Na-vanadat, 10 mM NaF, 50 μ g/ml fenyl-metansulfonylfluorid, 1 mM 1,4-ditiotreitol (DTT), 15 mM EDTA pH 8,0, 5 mM EGTA pH 8,0, 1 μ M mikrocystin, 1 μ M okadainsyre og 1 Roche komplett proteaseinhibitor mini-tablett pr. 10 ml) ved å anvende Lysing Matrix D-rør (MP Biomedicals, Solon, OH, cat# 6913-500) og en BIO101 Thermo Savant Fast Prep FP12. Lysater aliquoteres og undersøkes enten med en gang eller lagres ved -80°C for senere testing. In vivo målinhibering av p70 S6K og AKT måles ved å bruke Meso Scale Discovery (Gaithersburg, MD) ELISA-teknologi for å bedømme effekter på fosforylering av serin 240/244-setet i nedstrømseffektoren S6RP. Fosforylering av p70 S6K(T389), AKT(S473) og GSK3 β (S9) blir også bedømt ved å anvende denne teknologien i et multipleksformat. Oppsummert blir 20 μ g lysat tilsatt til karbonelektroden som inneholder 96-brønners plater som på forhånd er belagt med de egnede fangnings-antistoffene. Proteinene av interesse probes ved å anvende et rutenium-merket deteksjonsantistoff. Når strøm passerer over elektroden under nærvær av avlesningsbuffer som inneholder ko-reaktanten TPA, resulterer elektro-kjemiluminescens i genereringen av lys som blir kvantifisert og avlest ved å anvende MSD Sector 6000 instrumentet. For hver studie blir prosent inhibering beregnet i forhold til vehikkelkontrollgruppen og ANOVA-analyse utføres ved å anvende JMP software-pakken for bestemmelse av statistisk

signifikans.

Eksempel 31 ble i det vesentlige testet som beskrevet ovenfor i *in-vivo* målinhiberingsanalysen og ble funnet å ha følgende aktivitet:

IV dose (mpk)	Etter IV dose (t)	p(S240) S6 - % inhibering	p(T389) p70 - % inhibering	p(S9)GSK 3β - % inhibering	pAKT S473 - % inhibering
12,5	1	79,2	77,3	48,4	4,0
12,5	2	87,6	76,1	12,6	-22,3
12,5	4	94,9	76,1	20,5	-19,2
12,5	6	91,7	76,1	51,7	-26,3
12,5	8	96,4	70,7	20,1	-9,4
12,5	24	45,0	61,6	6,0	22,6

5

Dette viser evnen forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse har til å inhibere p70 S6 kinase og AKT *in vivo*.

HERG-analyse

10

Evaluerings av forbindelsenes affinitet for den humane HERG K⁺-kanalen i transfekterte HEK-293 celler bestemmes i en radioligandbindingsanalyse. Cellemembranhomogenater (40 µg protein) inkuberes i 75 min ved 22 °C med 2 nM [³H]astemizol under fravær eller nærvær av testforbindelsen i en buffer som inneholder 50 mM Tris-HCl (pH 7,4), 10 mM KCl, 1,2 mM MgCl₂ og 0,1 % bovint serum albumin (BSA). Ikke-spesifikk binding bestemmes under nærvær av 10 µM astemizol. Etter inkubering filtreres prøvene raskt under vakuum gjennom glassfiberfiltre (GF/B, Packard) som på forhånd gjennomtrekkes med 0,3 % PEI og skylles flere ganger med iskald 50 mM Tris-HCl ved å anvende en 96-prøvers cellehøster (Unifilter, Packard). Filtrene tørkes og telles så for radioaktivitet i en scintillasjonsteller (Topcount, Packard) ved å anvende en scintillasjonscocktail (Microscint 0, Packard). Resultatene uttrykkes som prosent inhibering av den spesifikke bindingen av kontrollradioliganden. Standard referanseforbindelsen er astemizol, som blir testet i hvert eksperiment ved flere konsentrasjoner for å fremskaffe en konkurransekurve som dens IC₅₀ blir beregnet fra. (Finalayson et

15

20

25

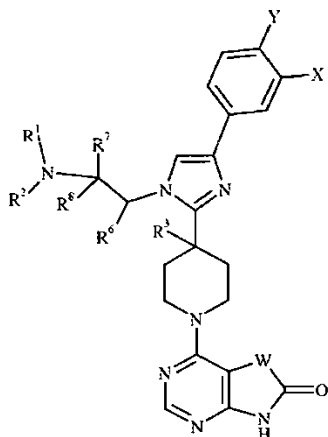
al, [3H]dofetilide binding in SHSY5Y and HEK293 cells expressing a HERG-like K⁺ channels, Eur. J. Pharmacol., 412: 203 (2001)).

5 Eksempel 37 ble i det vesentlige testet slik som beskrevet ovenfor og ble funnet å ha en IC₅₀ på 13,9µM.

Foretrukne forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse har lav hERG-aktivitet.

Patentkrav

1. Forbindelse med formelen:



5 hvor:

X er F, Cl, CF₃, CN eller H;

Y er F, H eller Cl;

R¹ og R² er uavhengig H, C₁–C₄-alkyl eller CH₂CH₂OH; eller R¹ og R² danner sammen med nitrogenatomet som de er festet til, en pyrrolidinring valgfritt substituert med hydroksymetyl ved 2-posisjonen eller hydroksy ved 3-posisjonen eller en azetidinring substituert med hydroksy ved 3-posisjonen;

R³ er H eller OH;

R⁶ er H; eller R⁶ og R² danner sammen med nitrogenatomet som R² er festet til, en piperidinring;

15 R⁷ og R⁸ er uavhengig H eller CH₃; eller R⁷ og R¹ danner sammen med nitrogenatomet som R¹ er festet til, en pyrrolidinring;

W er CR⁴R⁵, NR¹⁰, C=O eller C=CH-R⁹;

R⁴ og R⁵ er uavhengig H, CH₃ eller CH₂CH₃; R⁴ og R⁵ danner sammen med karbonatomet som de er festet til, en syklopentanring; eller én av R⁴ eller R⁵ er benzyl og den andre er H;

20 R⁹ er 2-tiazolyl, 4-pyridyl, 2-metyl-4-tiazolyl, 2-imidazolyl, 5-tiazolyl eller 4-imidazolyl; og

R¹⁰ er H eller C₁–C₃-alkyl; eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

25 2. Forbindelse ifølge krav 1 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor Y er F.

3. Forbindelse ifølge krav 1 eller krav 2 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor X er Cl, CF₃ eller F.
- 5 4. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor W er CR⁴R⁵.
- 10 5. Forbindelse ifølge krav 4 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor R⁴ og R⁵ uavhengig er H eller CH₃, eller R⁴ og R⁵ danner sammen med karbonatomet som de er festet til, en syklopentanring.
- 15 6. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor W er NR¹⁰.
7. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor W er C=CH-R⁹.
8. Forbindelse ifølge krav 7 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor R⁹ er 5-tiazolyl.
- 20 9. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor R¹ og R² er uavhengig H, C₁-C₄-alkyl eller CH₂CH₂OH; eller R¹ og R² danner sammen med nitrogenatomet som de er festet til, en pyrrolidinring valgfritt substituert med hydroksymetyl ved 2-posisjonen eller hydroksy ved 3-posisjonen.
- 25 10. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor R³ er H.
- 30 11. Forbindelse ifølge krav 1 som er 4-{4-[1-(2-dimethylamino-ethyl)-4-(4-fluor-3-trifluormetyl-fenyl)-1H-imidazol-2-yl]piperidin-1-yl}-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]-pyrimidin-6-on eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.
- 35 12. Farmasøytisk formulering som omfatter en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, og en farmasøytisk akseptabel bærer, fortynner eller hjelpestoff.

13. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for anvendelse i behandling.

5 14. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for anvendelse i behandlingen av glioblastoma multiforme.