



(12) **Øversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2403824 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.
C07C 231/02 (2006.01)
C07C 231/12 (2006.01)
C07C 233/68 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2013.10.07
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2013.05.15
(86)	Europeisk søknadsnr	10707335.5
(86)	Europeisk innleveringsdag	2010.03.03
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2012.01.11
(30)	Prioritet	2009.03.06, GB, 0903956
(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
(73)	Innehaver	UCL Business Plc., The Network Building 97 Tottenham Court Road, London W1T 4TP, Storbritannia
(72)	Oppfinner	SELWOOD, David, 50 Fordwich RoadWelwyn Garden City, Hertfordshire AL8 6EY, Storbritannia

(54)	Benevnelse	Prosess for framstilling av karboksylsyreamider for bruk i behandling av muskellidelser
(56)	Anførte publikasjoner	WO-A2-2005/080316 HOI P M ET AL: "Vascular pharmacology of a novel cannabinoid-like compound, 3-(5-dimethylcarbamoyl-pent-1-enyl)-N-(2-hydroxy-1-methyl-ethyl)benz amide (VSN16) in the rat" BRITISH JOURNAL OF PHARMACOLOGY, NATURE PUBLISHING GROUP, BASINGSTOKE, HANTS; GB, vol. 152, no. 5, 1 January 2007 (2007-01-01), pages 751-764, XP009136483 ISSN: 0007-1188

PROSESS FOR FRAMSTILLING AV KARBOKSYLSYREAMIDER FOR BRUK I BEHANDLING AV MUSKELLIDELSER

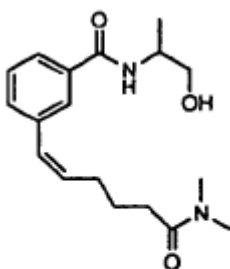
5 Den foreliggende oppfinnelse er relatert til en metode for fremstilling av forbindelser som er terapeutisk nyttige ved behandling av muskelsykdommer, gastrointestinale lidelser, eller for å kontrollere spastisitet eller skjelvinger.

OPPFINNELSENS BAKGRUNN

10

W02005/080316 (i navnet University College London) beskriver forbindelser som har evnen til å modulere cannabinoid eller cannabinoidlignende reseptorer, inkludert VSN-16, med strukturen som er vist nedenfor.

15

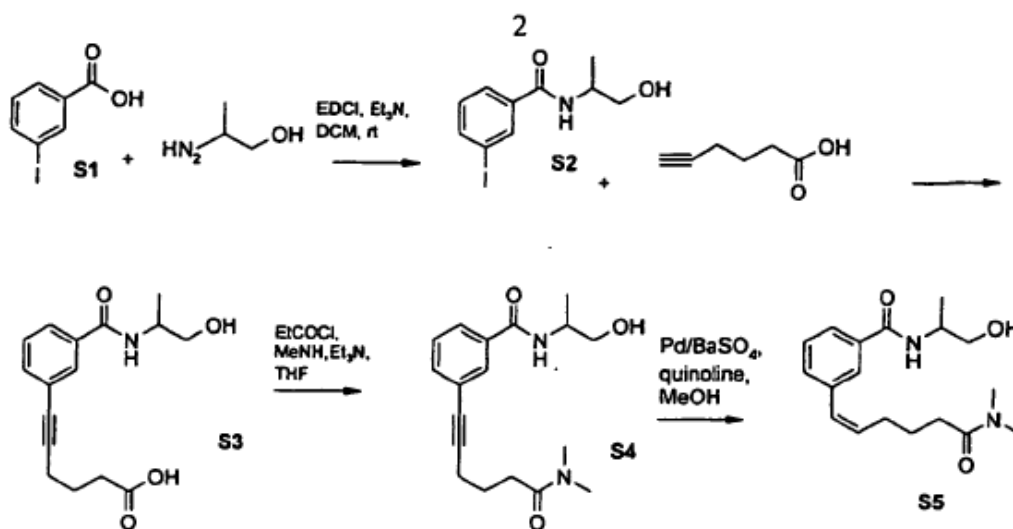


VSN-16

Innledende studier viste at VSN-16 og relaterte forbindelser viste en markert effekt på spastisitet i CREAE mus, og gir sterke bevis for at en selektiv
20 hemming av spastisitet ble oppnådd uten å produsere signifikante uønskede CNS-effekter. Studier har også vist at forbindelsen hemmer gastrointestinal motilitet, slik den måles ved hjelp av en kolonisk fremdriftstest. Nyere farmakologiske studier har fastslått at VSN-16 og relaterte forbindelser synes å virke på en antatt ny cannabinoidreseptor i vaskulaturen (P. M. Hoi, C. Visintin, M. Okuyama, S. M. Gardiner, T. Bennett, D. Baker, D. L. Selwood and C. R.
25 Hiley; British Journal of Pharmacology, 2007, 1-14). VSN-16 er forstått å virke på endotelet for å frigi nitrogenoksid og aktivere Kca og TRPV1. Dets

oppløselighet er antatt å spille en betydelig rolle i å skaffe perifere cannabinoidlignende effekter uten medfølgende sentrale eller alvorlige kardiovaskulære reaksjoner.

- 5 W02005/080316 beskriver fremstillingen av VSN-16 som vist i Skjema 1 nedenfor.



10

Skjema 1

- I korte trekk ble en palladium-katalysert Songashira koblingsreaksjon brukt til å sette inn en rekke alkyl-sidekjeder i 3-jodmetyl-benzoat. Målforbindelsene (S5) og beslektede analoger ble syntetisert ved en enkel fire-trinns rute. Først ble syren (S1) reagert med DL-alaninol i nærvær av en diimid (EDCI) for å gi amidet (S2) i godt utbytte. Palladiumkatalysert kobling [Hoye, R. C. et al, J. Org. Chem. 1999, 64, 2450-2453; Hopper, A. T. et al, J. Med. Chem. 1998, 41, 420-427] av amidet med alkynsyren i nærvær av Cull og pyrrolidin fortsatte jevnt for å gi alkynet (S3). Syren (S3) ble kvantitativt omdannet til (S4) ved hjelp etylklorformat og dimetylamin HCl. Lindlar-katalysert reduksjon ga mål-alkenet (S5). Alternativt kan (S4) reduseres med borhydrid (polymerstøttet), (CH₃COO) 2Ni.4H₂O, MeOH, og H₂ ved atmosfærisk trykk (P. M. Hoi, C. Visintin, M. Okuyama, S. M. Gardiner, T. Bennett, D. Baker, D. L. Selwood and C. R. Hiley; British Journal of Pharmacology, 2007, 1-14). Flexibiliteten til denne metoden
- 15
- 20

tillater syntese av et stort antall forskjellige forbindelser ved hjelp av et utvalg av alkyner til Sonogashira-kobling, eller ved å starte med et annet amin for amid-

dannelse i det første trinnet. Imidlertid er den største ulempen med denne syntetiske ruten at Lindlar katalytisk reduksjon av mellomproduktet (S4) gir en

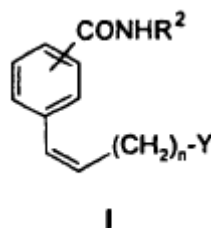
5 blanding av E- og Z-isomerene av de resulterende alkenyl-forbindelsene, og krever separasjon ved reversfase HPLC. Denne teknikken er både kostbar og tidkrevende, og gjør derved metoden uegnet for syntese i stor skala.

Den foreliggende oppfinnelsen søker å gi en alternativ fremgangsmåte for fremstilling av VSN-16 and beslektede forbindelser. Mer spesielt - men ikke

10 utelukkende - søker oppfinnelsen å gi en forbedret prosess i forhold til de som tidligere er beskrevet innen bransjen, og/eller en prosess som er egnet for oppskalering.

15 BESKRIVELSE AV OPPFINNELSEN

Et første aspekt av oppfinnelsen vedrører en prosess for fremstilling av en forbindelse med formel I



hvor:

R₂ er cykloalkyl eller alkyl, som hver valgfritt kan være substituert;

Y er -CONR₃R₄, -CN eller CO₂R₅;

R₃, R₄ og R₅ er hver uavhengig H eller alkyl;

4

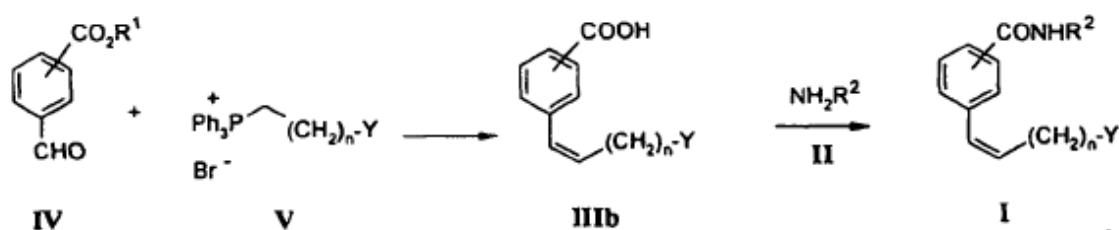
n er 1 til 6;

nevnte prosess omfatter trinnene:

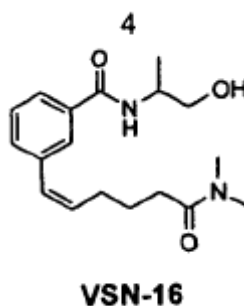
- 5 behandle en forbindelse med formel IV, hvor R¹ er alkyl, med en forbindelse med formel V for å danne en forbindelse med formel IIb;

behandle nevnte forbindelse med formel IIb med en forbindelse med formel II for å danne en forbindelse med formel I;

10



Et andre aspekt av oppfinnelsen vedrører en prosess for fremstilling av VSN-16

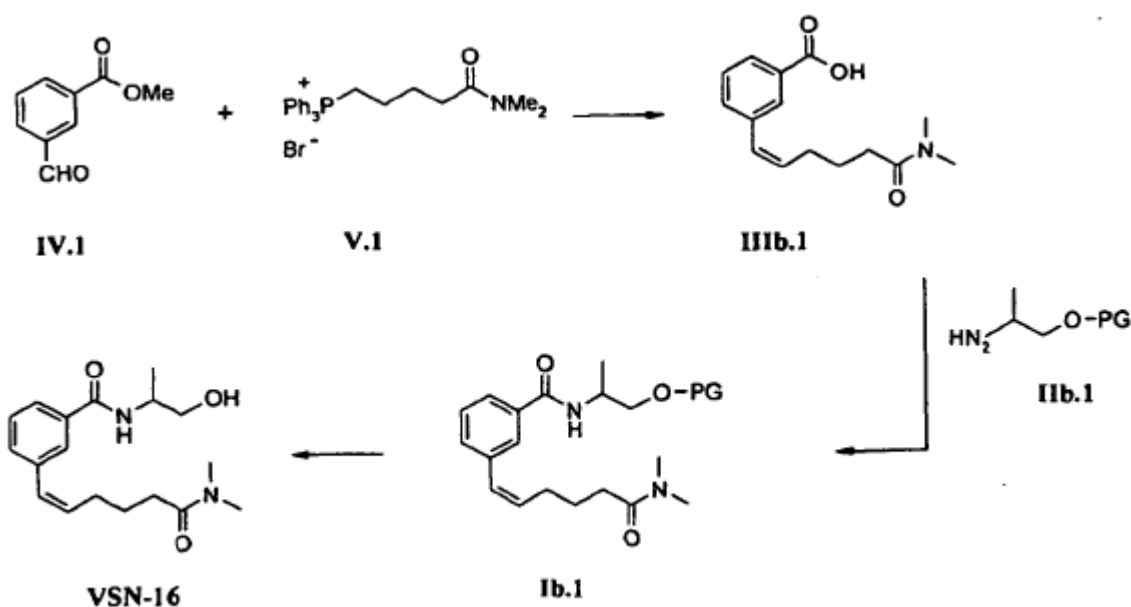


15

nevnte prosess omfatter trinnene:

- 15 - behandle en forbindelse med formel IV.1 med en forbindelse med formel V.1 for å danne en forbindelse med formel 111b.1;
- 20

- behandle nevnte forbindelse med formel 111b.1 med en forbindelse med formel IIb.1, hvor PG er en beskyttende gruppe, for å danne en forbindelse med formel Ib.1, og
- 5 - fjerne beskyttende gruppe PG fra nevnte forbindelse med formel Ib.1 å danne VSN-16



10 DETALJERT BESKRIVELSE

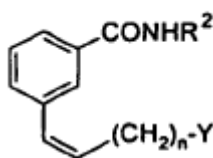
Den foreliggende oppfinnelse vedrører en prosess for fremstilling av forbindelser med formel I, som definert heri.

- 15 Som benyttet her, omfatter uttrykket "alkyl" både mettede rettkjedede og forgrenede alkyl-grupper som kan være substituert (mono- eller poly-) eller usubstituert. Fortrinnsvis er alkylgruppen en C1.20-alkylgruppe, mer foretrukket en C1.15, enda mer foretrukket en C1. io-alkylgruppe, enda mer foretrukket en Ci.e-alkylgruppe. Særlig foretrukne alkylgrupper omfatter, for eksempel, metyl,
- 20 etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tert-butyl, pentyl og heksyl. Egnede substituenten innbefatter for eksempel, alkyl-, hydroksy-, halo-, alkoksy-, nitro-, COOH-, CO2-alkyl, alkenyl, CN, NH₂, CF₃ eller en syklisk gruppe.

Slik det anvendes her, refererer begrepet "sykloalkyl" til en syklisk alkylgruppe som kan være substituert (mono- eller poly-) eller usubstituert. Foretrukket er sykloalkylgruppen en C3-12 sykloalkylgruppe, fortrinnsvis en C3-4 sykloalkylgruppe. Egnede substituenten innbefatter for eksempel, alkyl-,
 5 hydroksy-, halo-, alkoksy-, nitro-, COOH-, CO₂-alkyl, alkenyl, CN, NH₂, CF₃ eller en syklisk gruppe.

I en foretrukket utførelsesform, vedrører oppfinnelsen en prosess for fremstilling av en forbindelse Ia

10



Ia

hvor R₂, n og Y er som definert i krav 1.

15 I en foretrukket utførelsesform, er n 2, 3 eller 4. Enda mer foretrukket er n 3.

I en foretrukket utførelsesform er Y -CONR₃R₄ eller -CN. Mer foretrukket er Y -CONR₃R₄.

20 I en foretrukket utførelsesform er R₃ og R₄ hver uavhengig H eller metyl.

I en spesielt foretrukket utførelsesform er Y -CONMe₂ eller CN. Enda mer foretrukket er Y -CONMe₂.

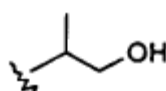
25 I en foretrukket utførelsesform er R₂ alkyl eller sykloalkyl, som hver kan være alternativt substituert med OH eller et halogen.

Hvor R₂ er sykloalkyl, er fortrinnsvis sykloalkylet et C3-sykloalkyl, dvs. en syklopropylgruppe.

I en foretrukket utførelsesform er R2 alkyl alternativt substituert med OH eller halogen. Fortrinnsvis er alkylet forgrenet.

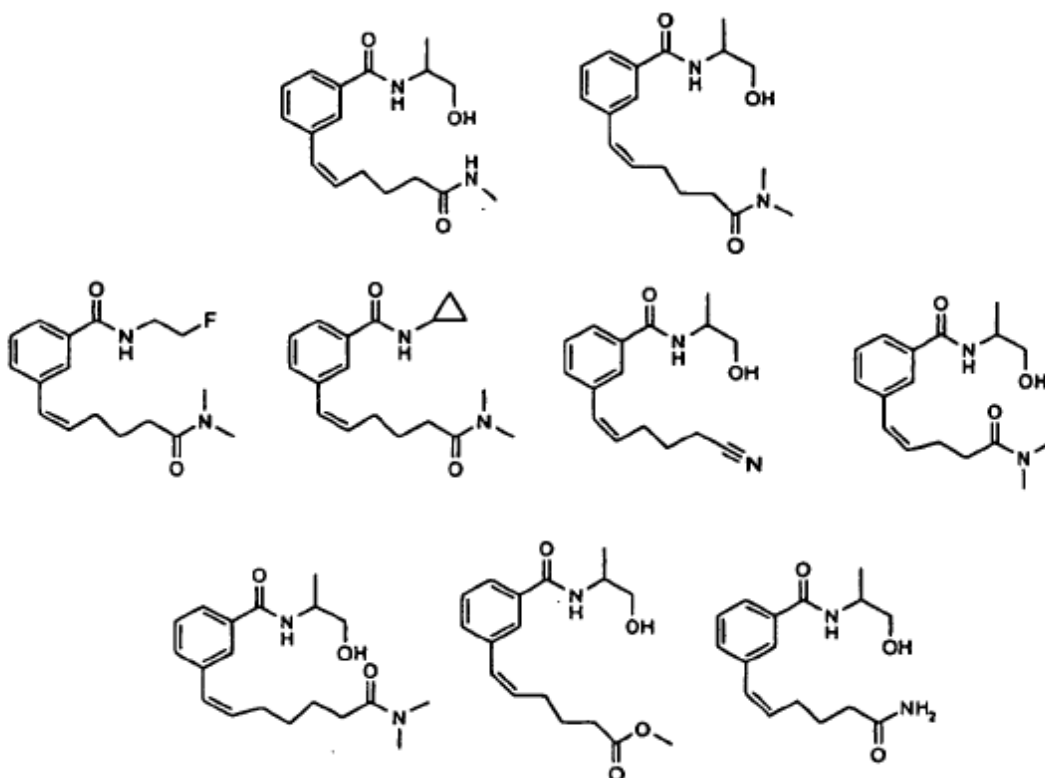
- 5 Enda mer foretrukket er R2 alkyl alternativt substituert med OH.

I en enda mer foretrukket utførelsesform er R2



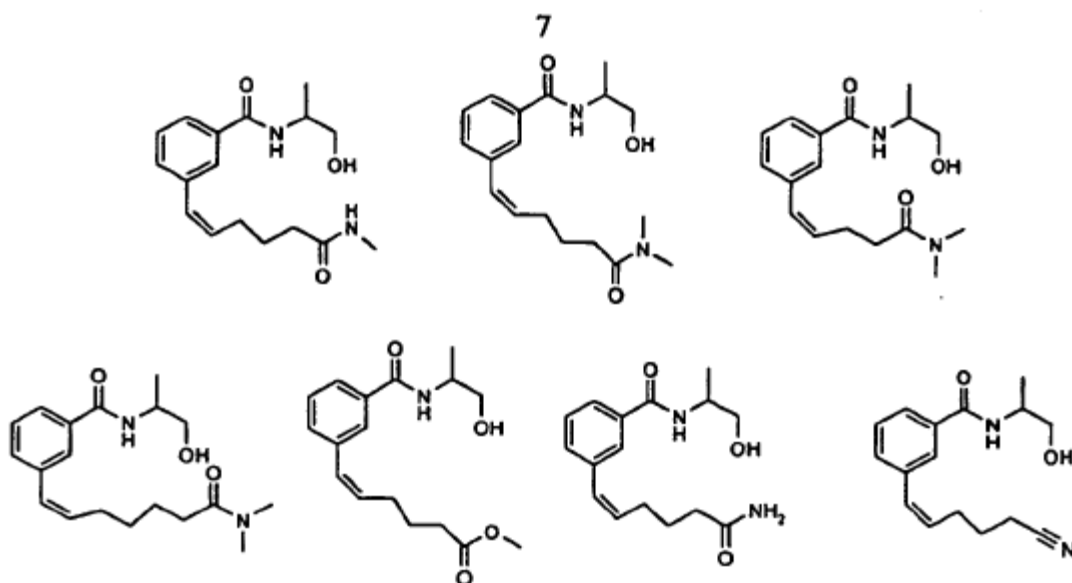
10

I en foretrukket utførelsesform, vedrører oppfinnelsen en prosess for fremstilling av en forbindelse valgt fra følgende:

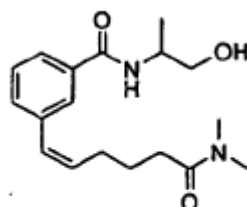


15

Mer foretrukket vedrører oppfinnelsen en prosess for fremstilling av en forbindelse valgt fra følgende:



I en meget foretrukket utførelsesform, vedrører oppfinnelsen en prosess for fremstilling VSN-16:



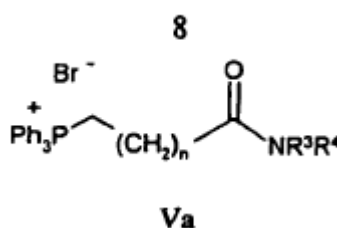
VSN-16

Trinn (i) - Wittig-reaksjon

Trinn (i) i prosessen omfatter en Wittig-reaksjon (Maercker, A. Org. React. 1965, 14, 10 270-490 (Review); W. Carruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis, Cambridge University Press, Cambridge, UK, 1971, pp81-90; (ISBN 0-521-31117-9); R. W. Hoffmann (2001), *Angewandte Chemie international Edition* 40 (8): 1411-1416) mellom et aromatisk aldehyd med formel IV og en trifenyfosfon-forbindelse med formel V.

Fortrinnsvis utføres Wittig-reaksjonen under anvendelse av en forbindelse med formel V inneholdende en amidgruppe eller en fri syregruppe.

- 5 Således, i en foretrukket utførelsesform er forbindelsen med formel V brukt i trinn (i) en amidforbindelse av formel Va



- 10 hvor R³ og R⁴ begge er alkyl, mer foretrukket metyl.

I en foretrukket utførelsesform av prosessen blir forbindelsen med formel V brukt i trinn (i) oppløst i diklormetan. Fortrinnsvis er diklormetanet vannfritt.

- 15 I en foretrukket utførelsesform omfatter trinn (i) behandling av forbindelsen med formel V med kaliumheksametyldisilazid i THF eller toluen før tilsetning av forbindelsen med formel IV.

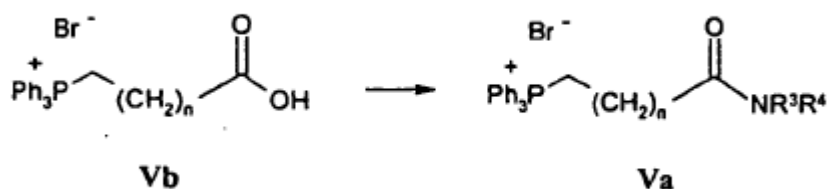
- 20 Fortrinnsvis blir kaliumheksametyldisilazidet tilsatt ved en temperatur på under 5 °C. Mer foretrukket er temperaturen omtrent 0 °C.

I en foretrukket utførelsesform blir forbindelsen med formel IV oppløst i THF.

- 25 Fortrinnsvis blir forbindelsen med formel IV tilsatt til reaksjonsblandingen ved en temperatur på mindre enn 5 °C, mer fortrinnsvis mindre enn 4 °C, enda mer fortrinnsvis mindre enn 3 °C.

Forbindelsen med formel Va kan i seg selv bli fremstilt fra en forbindelse med formel Vb. Således, i en foretrukket utførelsesform, omfatter prosessen ifølge

oppfinnelsen ytterligere trinnet for å fremstille en forbindelse med formel Va fra en forbindelse med formel Vb.



5

Fortrinnsvis omfatter prosessen å behandle nevnte forbindelse med formel Vb med (a) etylklorformiat og trietylamin for å danne et blandet anhydrid, og (b) reagering av det blandede anhydridet med et amin salt $\text{NHR}^3\text{R}^4.\text{HCl}$.

10

Mer foretrukket er aminsaltet $\text{NHR}^3\text{R}^4.\text{HCl}$ dimethylamine.HCl.

Fortrinnsvis utføres trinn (a) i THF eller vannfri diklormetan.

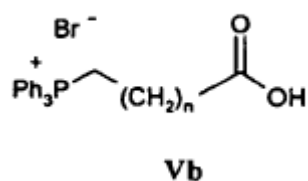
15

Fortrinnsvis er aminsaltet $\text{NHR}^3\text{R}^4.\text{HCl}$ som brukes i trinn (b) (f.eks. dimetylamin.HCl) omkrystallisert fra metanol/dietyleter før bruk.

Fortrinnsvis blir forbindelsen med formel Va renset ved triturering med dietyleter.

20

Som nevnt ovenfor, kan Wittig-reaksjonen også utføres under anvendelse av en forbindelse ifølge formel V inneholdende en fri syregruppe. Derfor, i en alternativ foretrukket utførelsesform av oppfinnelsen er forbindelsen med formel V brukt i trinn (i) av formel Vb



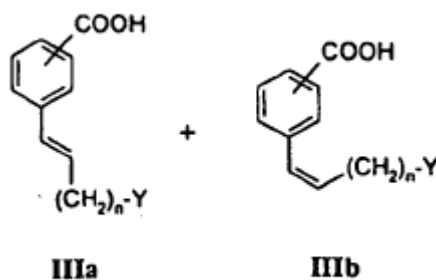
25

Fortrinnsvis, for denne utførelsesformen omfatter trinn (i) tilsetning av natriumhydrid i en blanding av vannfritt diklormetan og vannfri THF til en blanding av nevnte forbindelse med formel Vb i vannfri diklormetan.

I en foretrukket utførelsesform omfatter trinn (i) hydrolysering av det urene produktet som dannes fra reaksjonen av VI med V. Fortrinnsvis blir det urene produktet hydrolysert med vannholdig natriumhydroksyd i metanol.

Separasjon av isomerer IIIa og IIIb

Wittig-reaksjonen i trinn (i) gir en blanding av isomerer IIIa og IIIb, svarende til henholdsvis E- og Z-isomerer.



Isomer IIIa blir fortrinnsvis fjernet og isomer IIIb ført gjennom til det endelige produktet.

Fortrinnsvis omfatter prosessen ifølge oppfinnelsen trinnet med å separere isomer IIIb fra blandingen av isomerer IIIa og IIIb før man setter igang trinn (ii)

I en spesielt foretrukket utførelsesform av oppfinnelsen, blir isomerer IIIa og IIIb separert ved å danne deres respektive salter. Heldigvis kan saltene av isomerene IIIa og IIIb lett separeres ut fra deres forskjellige løselighet.

Således omfatter en meget foretrukket utførelsesform av oppfinnelsen følgende trinn:

dannelse av et salt av isomerene IIIa og IIIb;

5

separering av saltet av isomer IIIb fra saltet av isomer IIIa, og

behandling av saltet av isomer IIIb oppnådd i trinn (b) for å danne isomeren IIIb.

10

Fortrinnsvis kan saltformene av isomerene IIIa og IIIb separeres ved krystallisering, dvs. trinn (b) omfatter å separere saltet av isomer IIIb fra blandingen ved krystallisering. Fortrinnsvis unngår man med dette behovet for kostbar og tidkrevende rensing ved hjelp av reversfase HPLC, som bestemt ved prosesser for fremstilling av VSN-16 og analoger derav kjent innenfor bransjen hittil. Videre gjør evnen til skille E- og Z-isomerene IIIa og IIIb ved krystallisering at prosessen er egnet for oppskalering og bidrar til et forbedret totalt utbytte.

15

Ethvert egnet salt kan benyttes, forutsatt at saltet danner isomerer IIIa og IIIb lett kan separeres ved rutinemessige teknikker. Egnede salter vil være kjent for fagfolk.

20

I en foretrukket utførelsesform innbefatter prosessen dannelse av 4-dimetylaminopyridin (DMAP) -salt. Dermed omfatter trinn (a) behandling av blandingen av isomerer IIIa og IIIb med 4-dimetylaminopyridin (DMAP) for å danne de tilsvarende DMAP-salter.

25

Fortrinnsvis blir DMAP oppløst i etylacetat.

30

I en særlig foretrukket utførelse omfatter trinn (b) krystallisering av saltformen av isomer IIIb fra en løsemiddelblanding av dietyleter og etylacetat. Mer foretrukket er løsemiddelblanding en blandingen 1:100 til 100:1 eller 1:50 til 50:1, mer foretrukket 1:20 til 20:1, enda mer foretrukket 1:10 til 10:1

dietyleter:etylacetat. Enda mer foretrukket er løsemiddelblandingen 9:1
dietyleter:etylacetat.

I en foretrukket utførelsesform omfatter trinn (c) å behandle saltet av isomer IIIb
5 med en syre for å danne isomeren IIIb (i den frie syreformen). Fortrinnsvis er
syren HCl.

Trinn (ii)

10 Trinn (ii) av prosessen omfatter å reagere forbindelsen med formel IIIb med en
forbindelse med formel II for å danne en forbindelse med formel I.

I en foretrukket utførelsesform omfatter trinn (ii) reagering av nevnte forbindelse
med formel IIIb med en forbindelse med formel II i nærvær av et koblingsmiddel.
15 Egnede koblingsmidler vil være kjent for fagfolk.

I en særlig foretrukket utførelsesform er koblingsmidlet 1,1'-karbonyldiimidazol
(CDI).

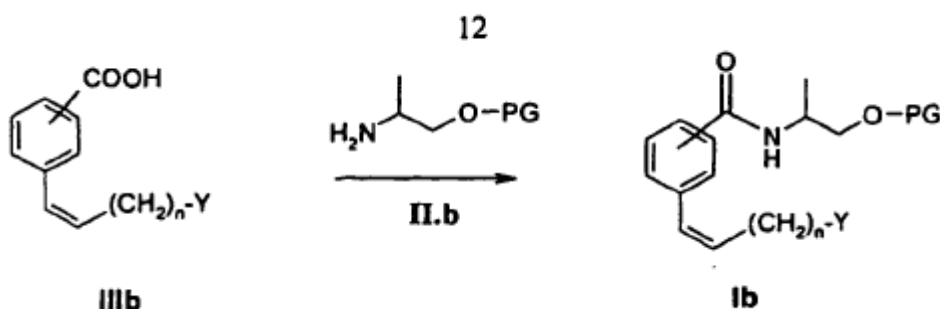
20 Fortrinnsvis, for denne utførelsesformen, omfatter trinn (ii) å oppløse nevnte
forbindelse med formel IIIb og CDI i vannfri DMF og tilsette nevnte forbindelse
med formel II i vannfri DMF.

I en annen spesielt foretrukket utførelsesform, er koblingsmidlet 1-(3-
25 dimetylaminopropyl)-etylkarbodiimid-hydroklorid (EDCI).

Fortrinnsvis, for denne utførelsesformen, omfatter trinn (ii) oppløsning av nevnte
forbindelse med formel IIIb og EDCI i vannfri diklormetan og tilsetting av N-etyl-
diisopropylamin og nevnte forbindelse med formel II.

30

I en meget foretrukket utførelsesform av oppfinnelsen, omfatter trinn (ii) å
behandle nevnte forbindelse med formel IIIb med en forbindelse med formel ILB
for å danne en forbindelse med formel Ib

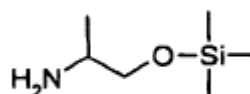


hvor PG er en hydroksyl-beskyttende gruppe. Egnede hydroksyl-beskyttende grupper vil være kjent for fagfolk i bransjen (se for eksempel "Protective Groups in Organic Chemistry", Theodore W. Greene; John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991, ISBN 0-471-62301-6).

Fortrinnsvis er den hydroksyl-beskyttende gruppen en silyl-beskyttende gruppe.

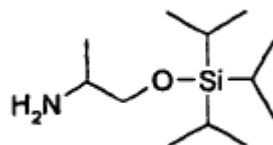
Mer foretrukket blir den hydroksyl-beskyttende gruppen valgt fra triisopropyl og trimetylsilyl.

Således, i en foretrukket utførelsesform innbefatter fremgangsmåten å behandle 2-amino-1-propanol med klortrimetylsilan og imidazol i diklormetan for å danne en trimetylsilyl-beskyttede forbindelse med formel IIb,



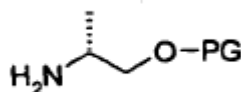
Fortrinnsvis blir den trimetylsilyl-beskyttede forbindelsen med formel IIb anvendt direkte i trinn (ii) i oppløsningsform uten ytterligere rensing.

I en annen foretrukket utførelsesform innbefatter prosessen å behandle 2-amino-1-propanol i vannfri diklormetan med 2,6-lutidin og triisopropylsilyl trifluormetansulfonat for å danne en triisopropylsilyl-beskyttede forbindelse med formel IIb,

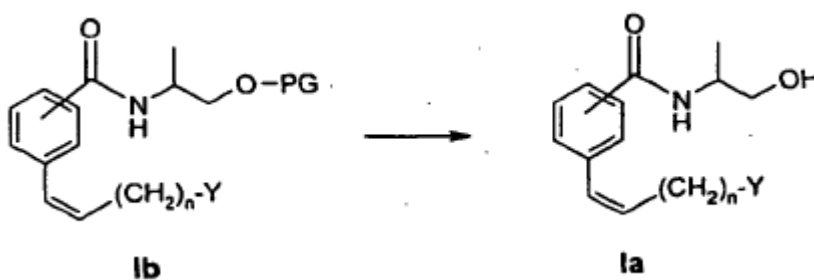


Fortrinnsvis er triisopropylsilyl-beskyttede forbindelse med formel ILB anvendt direkte i trinn (ii) uten ytterligere rensing.

I en meget foretrukket utførelsesform av oppfinnelsen, er forbindelsen av formel lib med formelen



Fortrinnsvis omfatter prosessen ifølge oppfinnelsen videre det trinn å fjerne den beskyttende gruppen PG fra nevnte forbindelse med formel lb for å danne en forbindelse med formel la



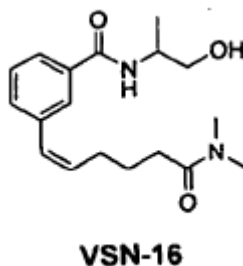
Egnede midler og betingelser for fjerning av beskyttelse vil være kjent for fagfolk (se for eksempel "Protective Groups in Organic Chemistry", Theodore W. Greene; John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991, ISBN 0-471-62301-6).

I en foretrukket utførelsesform fjernes den beskyttende gruppe PG ved behandling med TBAF. Fortrinnsvis er løsemidlet THF.

Syntese av VSN-16

Et andre aspekt av oppfinnelsen vedrører en prosess for fremstilling av VSN-16

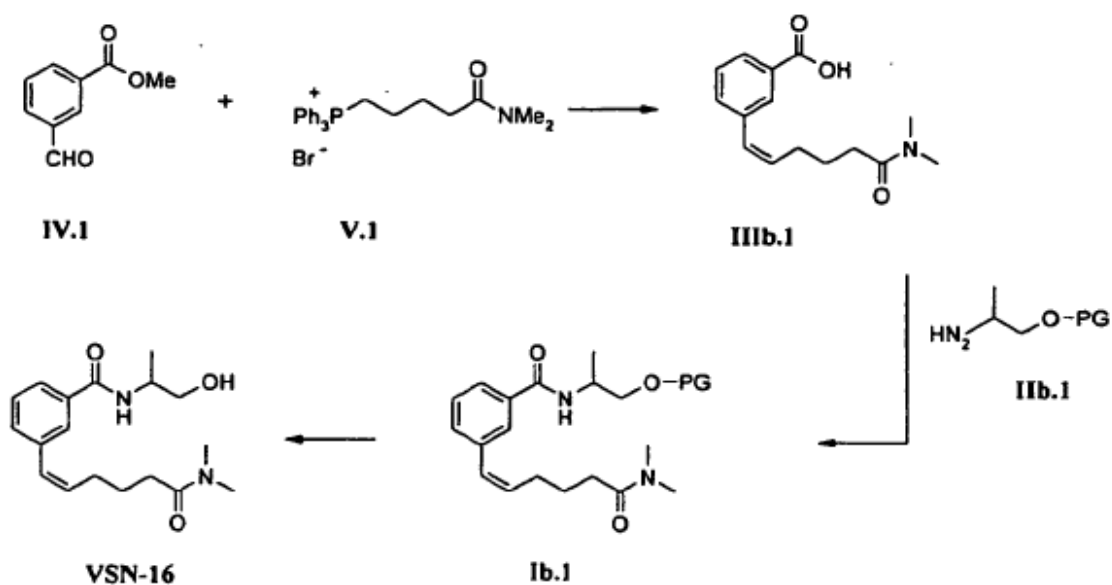
5



nevnte prosess omfatter trinnene:

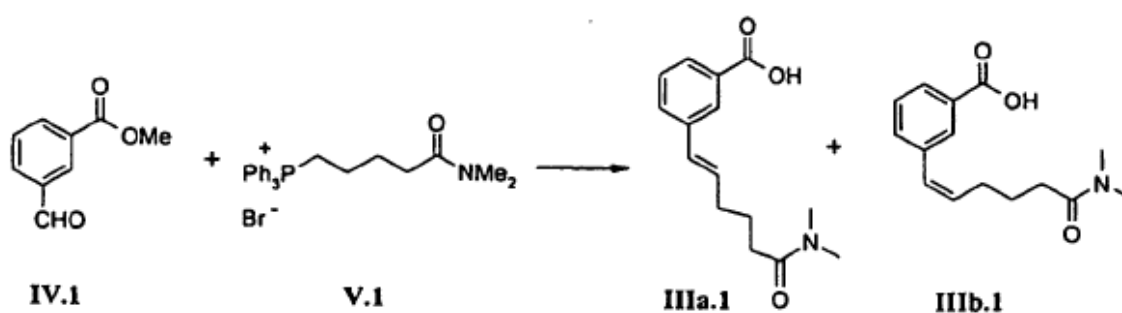
- 10 - behandle en forbindelse med formel IV.1 med en forbindelse med formel V.1 for å danne en forbindelse med formel 111b.1;
- behandle nevnte forbindelse med formel 111b.1 med en forbindelse med formel IIb.1, hvor PG er en beskyttende gruppe, for å danne en forbindelse med formel Ib.1, og
- 15 - fjerne beskyttende gruppe PG fra nevnte forbindelse med formel Ib.1 å danne VSN-16

17



Fortrinnsvis er beskyttelsesgruppe PG, og reaksjonsbetingelsene, løsemiddel, temperatur og lignende som beskrevet ovenfor for det første aspektet til oppfinnelsen.

Trinn (i) i prosessen gir en blanding av isomerer IIIa.1 og IIIb.1, som kan separeres ved den metoden som er beskrevet for det første aspekt av oppfinnelsen, for eksempel ved omdannelse til saltform og separering ved krystallisering:

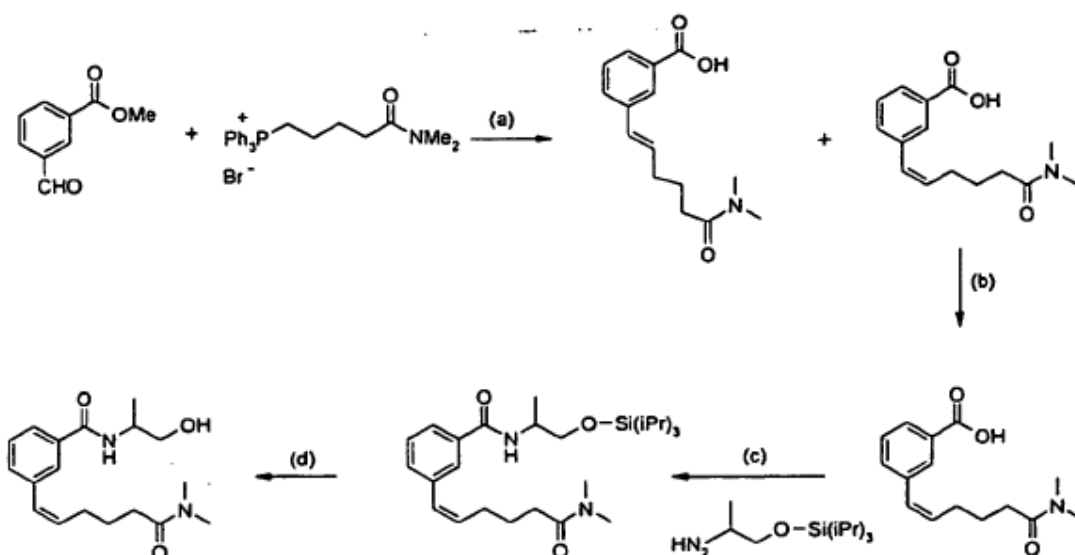


Den foreliggende oppfinnelsen er ytterligere beskrevet ved ikke-begrensende eksempel.

EKSEMPLER

En foretrukket utførelsesform av den krevde prosessen er fastsatt i skjema 2, ytterligere detaljer om dette som er beskrevet i de følgende eksempler.

5



Skjema 2: (a) (i) vannfri CH_2Cl_2 , kaliumheksametyldisilazid, THE under N_2 -atmosfære, $< 10^\circ\text{C}$, (ii) NaOH , MeOH , (b) (i) DMAP (EtOAc , Et_2O), (ii) separasjon av isomerer; (iii) HCl , (c) (i) EDCI , CH_2Cl_2 , N -etyl-diisopropylamin, eller (ii) CDI , DMF N -etyl-diisopropylamin, (d) TBAF/THF .

N,N-dimetylamino 4-(carboxybutyl) trifenylfosfonium bromid

4-(karboksybutyl) trifenylfosfonium-bromid (140 g, 0,315 mol, 1 ekv) ble ladet i en reaktor og diklormetan (650 ml, 4,5 vol) ble tilsatt. Trietylamin (tørket på molekylarsikter, 95 ml, 2,1 ekv) ble tilført, og reaksjonsblandingen ble avkjølt til -10°C . Etyl-klorformiat (40 ml, 1,05 ekv) ble tilsatt dråpevis, og blandingen ble omrørt i ytterligere 15 min ved -10°C .

20

En oppløsning inneholdende dimetylaminhydroklorid (ferskt krystallisert fra metanol/eter, 78 g, 3 ekv) og trietylamin (200 ml, 4,5 ekv) i diklormetan (1000 ml, 7 vol) ble fremstilt.

Denne oppløsningen ble omrørt i 40 min ved romtemperatur og tilsatt dråpevis til reaksjonsblandingen ved -10 °C. Temperaturen ble holdt mellom -10 og -15 °C under hele tilsetningen. Reaksjonsblandingen ble etterlatt for å varmes opp
 5 til romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble rørt ved romtemperatur over natten. Blandingen ble behandlet med 2 l med mettet NaHCO₃-løsning. Den vannholdige fasen ble ekstrahert med diklormetan (1 x 2 l og 2 x 1 l). Organiske stoffer ble kombinert og tørket over MgSO₄ og filtrert. De flyktige bestanddelene ble fjernet under vakuum. Resten ble triturert med 350 ml dietyleter. Det faste
 10 stoff ble frafiltrert og triturert med varm dietyleter i 5 timer. Suspensjonen ble avkjølt og det faste stoffet filtrert. Det faste stoffet ble tørket under vakuum for å gi 130,9 g av et hvitt fast stoff (90 % utbytte).

¹H NMR (CDCl₃) 7.65-8.0 (m, 15H); 3.7 (m, 2H); 3.0 (s, 3H); 2.8 (s, 3H), 2.5 (t, J = 7Hz, 2H); 1.9 (m, 21H), 1.7 (m, 2H).

3-1(14-6-(dimetylamino)-6-oxohex-1-en-1-0 benzosyre

N,N-dimetylamino-4 karboksybutyltrifenylfosfonium (61,9 g, 0,13 mol, 3 ekvivalenter) ble løst i tørr diklormetan (150 ml, 2,4 vol) under nitrogen.
 20 Oppløsningen ble avkjølt til 0 °C og kaliumheksametyldisilazid (0,9 M i THF; 45 ml, 5 ekviv) ble tilsatt dråpevis ved 0 °C. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 0 °C i 45 min. En oppløsning av metyl-3-formylbenzoat (7,16 g, 1 ekviv) i tørr THF (36 ml, 5 vol) ble tilsatt mens temperaturen ble holdt < 4 °C. Blandingen fikk
 25 varme seg opp til romtemperatur og ble omrørt i 18 timer. Reaksjonen ble stoppet med 2 M HCl (400 ml) og ekstrahert med diklormetan (2 x 400 ml og 2 x 200 ml). Organiske stoffer ble kombinert, tørket over MgSO₄, filtrert og inndampet til tørrhet. Resten ble oppløst i en blanding av natriumhydroksyd 1 M / metanol 4:1 (440 ml) og omrørt i 18 timer. Vann (100 ml) ble tilsatt til
 30 blandingen, og metanol ble avdampet under vakuum. Den vannholdige fasen ble ekstrahert med etylacetat (400 ml). pH-verdien ble justert til pH 1, og blandingen ble ekstrahert med diklormetan (2 x 400 ml og 2 x 200 ml). Organiske stoffer ble tørket over MgSO₄, filtrert og inndampet til tørrhet.

M = 22,0 g. Råproduktet ble rensert ved flashkromatografi ved anvendelse av diklormetan til diklormetan/MeOH = 95/54 som elueringsmiddel. M = 10,6 g 93 % utbytte.

5 Isomerseparasjon

Syre (10,93 g, 0,042 mol) ble oppløst i etylacetat (20 ml) og 4-dimetylamino­pyridin (6,13 g, 1,2 ekv) ble oppløst i varm etylacetat (20 ml).

10 DMAP-oppløsningen ble tilsatt til den frie syreoppløsningen. Blandingen ble omrørt ved refluks­temperatur i 10 min. Deretter ble oppløsningen tillatt å avkjøles lang­somt til romtemperatur. En brun saltet ble dannet, det ble fjernet ved filtrering.

15 En blanding av dietyleter/etylacetat: 9:1 (40 ml) ble tilsatt og oppløsningen ble oppvarmet med refluks. Blandingen ble omrørt og fikk avkjøle over natten. Et blekgult, fast stoff ble filtrert og tørket i vakuum. Dette faste stoffet ble behandlet med HCl (1 M) og ekstrahert med diklormetan (3 x 50 ml). De organiske stoffene ble tørket over MgSO₄, filtrert og inndampet til tørrhet for å gi en brun
20 olje som stivnet ved henstand. M = 3,88 g (35,5 % utbytte).

¹H NMR (CDCl₃) 9.7 (bs, 1H); 8.0 (m, 2H); 7.5 (m, 2H); 6.5 (d, J = 11 Hz, 1H); 5.75 (m, 1H); 3.0 (s, 6H); 2.4 (m, 4H); t₉ (m, 2H)

25 (R)-2-amino-1-triisopropylsiloksypropanol

(R)-2-amino-1-propanol (1,0 g, 0,0133 mol) ble oppløst i tørr diklormetan (5 ml, 5 vol) og 2,6-lutidin (1,75 ml, 0,0146 mol, 1,1 ekv) ble deretter tilsatt triisopropylsilyl trifluormetansulfonat (4 ml, 0,0146 mol, 1,1 ekv) ved
30 romtemperatur. Temperaturen ble styrt med et vannbad. Reaksjonsblandingen ble omrørt over natten ved romtemperatur. TLC viste dannelse av et andre sted, og ingen spor av utgangsmaterialet. Blandingen ble vasket med 15 % vannholdig eddiksyre (3 ml). De organiske stoffene ble separert, tørket over MgSO₄, filtrert og inndampet til tørrhet for å gi en brun tykk olje. Petroleter ble

tilsatt og et hvitt fast stoff dannet. Det faste stoffet ble filtrert fra, og filtratet ble inndampet for å gi produktet med et kvantitativt utbytte. Produktet ble anvendt uten ytterligere rensing.

5 ¹H NMR (CDCl₃) 6.5 (bs, 2H); 3.8 (m, 1H); 3.6 (m, 1H); 3.4 (m, 1H); 1.4 (d, J = 7Hz, 3H)m, 1.0 (m, 21H).

3-[(1Z)-6-(dimetylamino)-6-oxohex-1-en-1-yl]-N-(2-triisopropylsilyloksy-1-metyl-etyl) benzamid

10

3-[(1Z)-6-(dimetylamino)-6-oxohex-1-en-1-yl] benzosyre som tidligere ble fremstilt (2,19 g, 0,0083 mol, 1 ekviv) og 1,1-karbonyldiimidazol (1,87 g, 0,0115 mol, 1,4 ekviv) ble oppløst i tørr dimetylformamid (15 ml, 7 vol) ved 0 °C. (R)-2-amino-1 triisopropylsilyloksypropanol ble oppløst i en liten porsjon av tørr DMF og tilsatt.

15

Reaksjonsblandingen ble omrørt i 18 timer ved 50 °C. DMF ble fjernet under vakuum, og resten ble fordampet sammen med toluen for å fjerne spor av DMF. Råproduktet ble oppløst i etylacetat (100 ml) og vasket med 2M HCl (50 ml), mettet natriumbikarbonat (60 ml), vann (2 x 50 ml) og saltvann (50 ml). De organiske stoffene ble tørket over MgSO₄, filtrert og inndampet til tørrhet. Resten ble renset ved kromatografi på silika under anvendelse av etylacetat/petrol: 2:8 til 9:1 som elueringsmiddel. Dette ga det forventede produktet som et hvitt fast stoff med 73,6 % utbytte.

25

¹H NMR (CDCl₃) 7.6 (s, 1H); 7.5 (m, 1H); 7.3 (d, m, 2H); 6.6 (d, J = , 1H; 6.4 (d, J = 1H); 5.65 (m, 1H); 4.2 (rn, 1H); 3.7 (m, 21-l); 2.9 s, 3H); 2.85 (s, 3H); 2.35 (m, 2H); 2.25 (t, J = 14Hz, 2H); 1.75 (rn, 2H); 1.25 (d, J = 7Hz, 3H), 1.0 (m, 21H)

30

(R)-3-(5-dimetylkarbamoyl-pent-1-enyl)-N-(2-hydroksy-1-metyl-etyl) benzamid
(VSN16R)

3-[(1Z)-6-(dimethylamino)-6-oxohex-1-en-1-yl]-N-(2-triisopropylsilylether-1-metyl-ethyl) benzamid (2,87 g, 0,0061 mol) ble oppløst i THF (18 ml, 6 vol) og tetra-n-butylammoniumfluorid 1M i THF (18 ml, 3 ekviv, 0,018 mol) ble tilsatt ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble rørt ved romtemperatur i 18 timer.

5 Løsemidlet ble fordampet og etylacetat (50 ml) ble tilsatt. Blandingen ble vasket med HCL 2M (50 ml) og saltvann (50 ml). Organiske stoffer ble tørket over MgSO₄, filtrert og inndampet til tørrhet. Resten ble rensset ved kromatografi på silika under anvendelse av diklormetan og deretter diklormetan/MeOH: 95/5 til å gi kun 438 mg av produktet (27,9 %) som en tykk gul olje. TLC viste at noe
10 produkt forble i det vannholdige laget. Den vannholdige fasen ble ytterligere ekstrahert med etylacetat inntil det ikke var produkt igjen i den vannholdige laget. Råproduktet ble rensset som tidligere for å gi en tykk gul olje. Produktet binder seg til etylacetat og ble oppløst i diklormetan og inndampet til tørrhet. M = 1,3g (70,3 % utbytte).

15

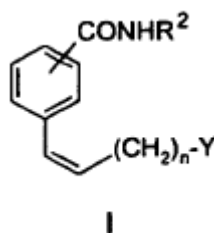
¹H NMR (CDCl₃) 7.7 (m, 2H); 7.35 (m, 1H); 7.2 (m, 1H); 6.4 (d, J = 12Hz, 1H); 5.65 (m, 1H), 4.2 (m, 1H); 3.75 (dd, J = 3Hz, J = 8Hz, 1H); 3.55 (dd, J = 5Hz, J = 11Hz, 1H); 2.9 (s, 3H); 2.85 (s, 3H); 2.3 (t, J = 7Hz, 2H); 2.25 (m, 2H); 1.8 (m, 2H); 1.25 (d, J = 7Hz, 3H)

20

PATENTKRAV

1. Prosess for fremstilling av en forbindelse med formel I,

5



hvor:

10 R₂ er cykloalkyl eller alkyl, som hver valgfritt kan være substituert;

Y er -CONR₃R₄, -CN eller CO₂R₅;

R₃, R₄ og R₅ er hver uavhengig H eller alkyl;

15

n er 1 til 6;

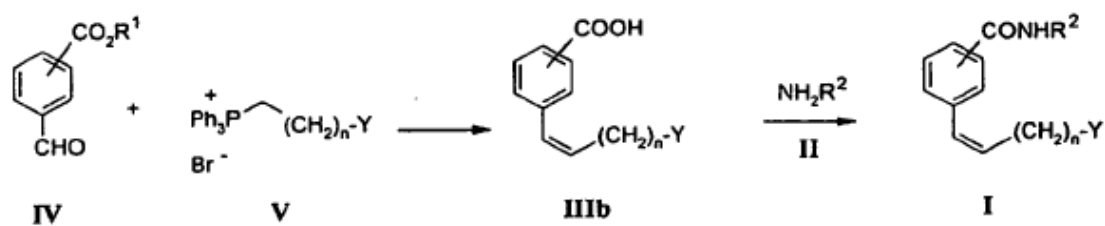
nevnte prosess omfatter trinnene:

20 (i) behandle en forbindelse med formel IV, hvor R₁ er alkyl, med en forbindelse med formel V for å danne en forbindelse med formel IIIb;

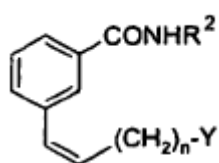
(ii) behandle nevnte forbindelse med formel IIIb med en forbindelse med formel II for å danne en forbindelse med formel I;

25

24



2. Prosess ifølge krav 1, hvor nevnte forbindelse med formel I har formel Ia



Ia

5

hvor R², n og Y er som definert i krav 1,

n er 2, 3 eller 4;

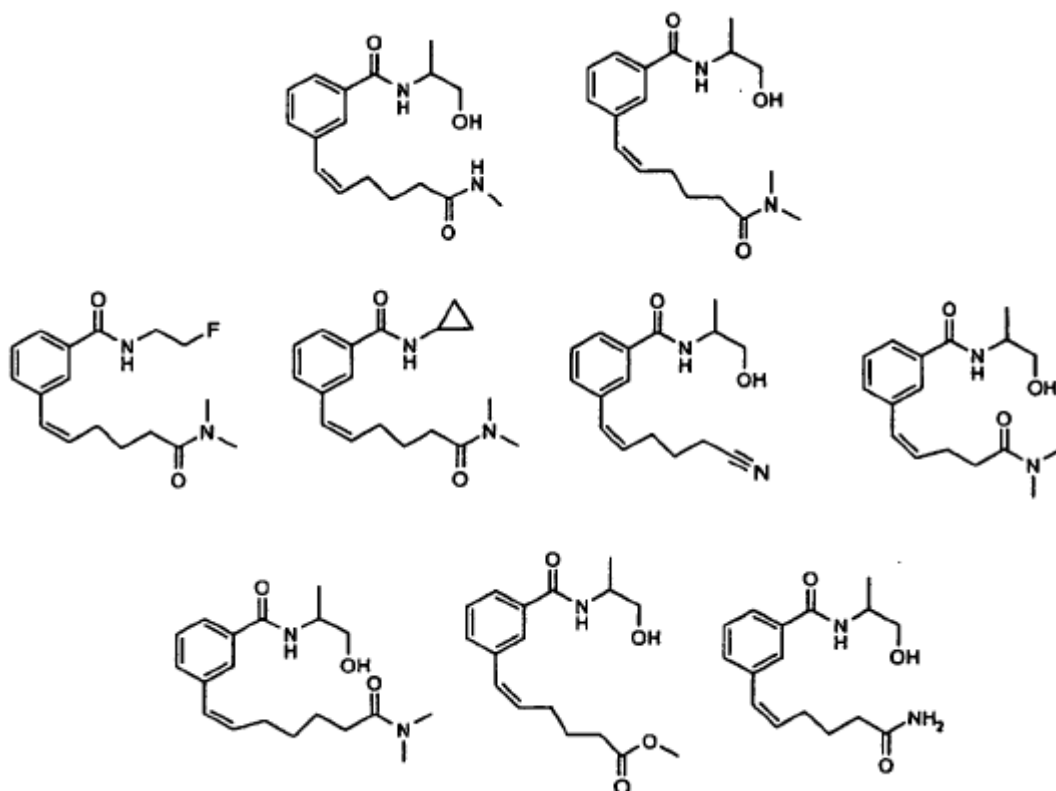
10

Y er -CONR³R⁴ eller -CN, og

R² er alkyl alternativt substituert med OH.

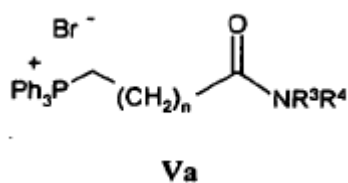
15

3. Prosess ifølge krav 1 eller krav 2, hvor nevnte forbindelse med formel I er valgt fra følgende:



4. Prosess ifølge ett av foregående krav, hvor nevnte forbindelse med formel V har formel Va

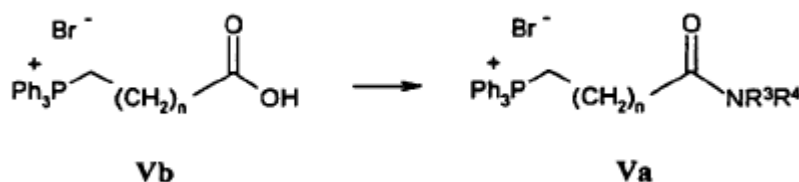
5



hvor R3 og R4 begge er alkyl.

10

5. Prosess ifølge krav 4, som videre omfatter trinnet for å fremstille en forbindelse med formel Va fra en forbindelse med formel Vb,



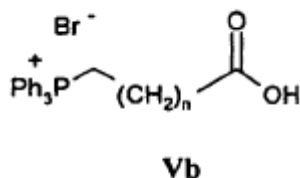
hvor prosessen omfatter å behandle nevnte forbindelse med formel Vb med (a)
 etylklorformiat og trietylamin for å danne et blandet anhydrid, og (b) reagering
 5 av nevnte blandede anhydrid med et aminsalt $\text{NHR}^3\text{R}^4.\text{HCl}$.

6. Prosess ifølge krav 5, hvor aminsaltet $\text{NHR}^3\text{R}^4.\text{HCl}$ som anvendes i trinn
 (b) blir rekrystallisert fra metanol/dietyleter før bruk.

10 7. Fremgangsmåte ifølge et av kravene 4 til 6, hvor nevnte forbindelse med
 formel Va blir renset ved triturering med dietyleter.

8. Prosess ifølge et av de foregående krav hvor forbindelsen med formel V
 blir oppløst i vannfri diklormetan og trinn (i) omfatter å behandle forbindelsen
 15 med formel V med kaliumheksametyldisilazid i THE eller toluen før tilsetning av
 forbindelsen med formel IV.

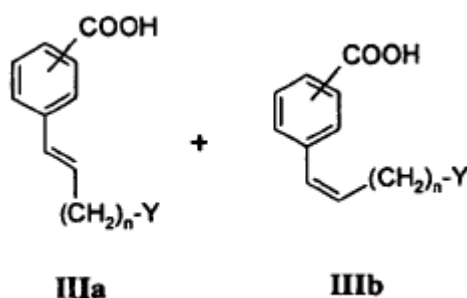
9. Fremgangsmåte ifølge et av kravene 1 til 3, hvor nevnte forbindelse med
 formel V er med formel Vb



10. Prosess ifølge krav 9, hvor trinn (i) omfatter tilsetning av natriumhydrid i en
 blanding av vannfritt diklormetan og vannfri THF til en blanding av nevnte
 25 forbindelse med formel Vb i vannfri diklormetan.

11. Prosess ifølge et av de foregående krav hvor trinn (i) omfatter hydrolysering av det urene produkt av reaksjonen til nevnte forbindelse med formel IV og nevnte forbindelse med formel V.

- 5 12. Prosess ifølge et av de foregående krav, som omfatter trinnet med å isolere IIIb isomer fra en blanding av isomerer IIIa og IIIb før trinn (ii), ved å



- 10 danne et salt av isomerene IIIa og IIIb;

separere saltet av isomer IIIb fra saltet av isomer IIIa, og

behandle saltet av isomer IIIb oppnådd i trinn (b) for å danne isomeren IIIb.

15

13. Prosess ifølge krav 12, hvor trinn (a) omfatter behandling av blandingen av isomerer IIIa og IIIb med 4-dimetylamino pyridin (DMAP) for å danne de tilsvarende DMAP-salter.

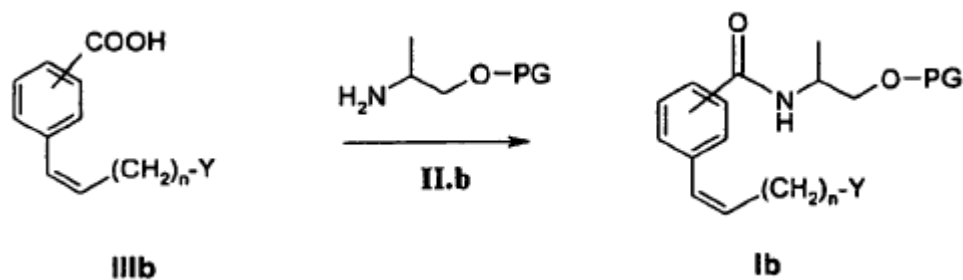
- 20 14. Prosess ifølge et av kravene 26 til 28 hvor trinn (b) omfatter å separere saltformen av isomer IIIb ved krystallisering fra en løsemiddelblanding av dietyleter og etylacetat.

15. Fremgangsmåte ifølge krav 12 eller krav 13, hvor trinn (c) omfatter å
25 behandle saltformen av isomer IIIb med en syre for å danne isomeren 111b.

16. Prosess ifølge ett av foregående krav, hvor trinn (ii) omfatter reagering av nevnte forbindelse med formel IIIb med en forbindelse med formel II i nærvær av et koblingsmiddel.

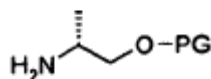
5 17. Prosess ifølge krav 33, hvor koblingsmidlet er 1,1'-karbonyldiimidazol (CDI) eller 1-(3-dimethylaminopropyl)-etylkarbodiimid-hydroklorid (EDCI).

18. Prosess ifølge etter av foregående krav, hvor trinn (ii) omfatter å behandle
10 nevnte forbindelse med formel IIIb med en forbindelse med formel IIB for å danne en forbindelse med formel Ib



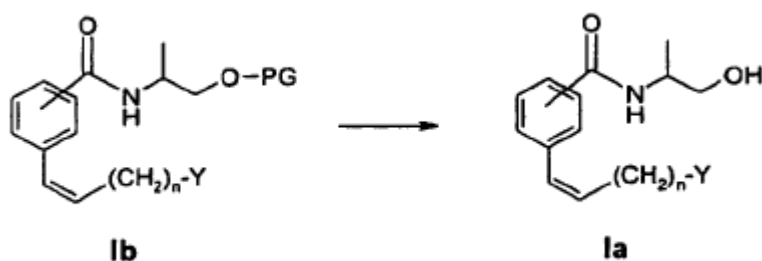
hvor PG er en hydroksyl-beskyttende gruppe.

15 19. Prosess ifølge krav 18, hvor nevnte forbindelse med formel Lib har formelen



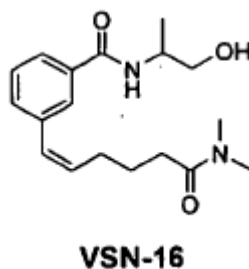
20 20. Prosess ifølge krav 18 eller krav 19 som visere omfatter det trinn å fjerne den beskyttende gruppen PG fra nevnte forbindelse med formel Ib for å danne en forbindelse med formel Ia

29



ved å behandle nevnte forbindelse med formel Ib med TBAF i THF.

- 5 21. Prosess ifølge krav 18, for fremstilling av VSN-16



nevnte prosess omfatter trinnene:

10

- behandle en forbindelse med formel IV.1 med en forbindelse med formel V.1 for å danne en forbindelse med formel III b.1;

15

- behandle nevnte forbindelse med formel 111b.1 med en forbindelse med formel IIb.1, hvor PG er en beskyttende gruppe, for å danne en forbindelse med formel Ib.1, og

- fjerne beskyttende gruppe PG fra nevnte forbindelse med formel Ib.1 å danne VSN-16

20

