



(12) **Oversettelse av  
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2432778 B1**

**NORGE**

(19) NO  
(51) Int Cl.  
**C07D 409/12 (2006.01)**  
**A61K 38/05 (2006.01)**  
**A61P 25/00 (2006.01)**

**Patentstyret**

---

|      |                                                                               |                                                                                                                                                                                                                      |
|------|-------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (21) | Oversettelse publisert                                                        | 2013.08.12                                                                                                                                                                                                           |
| (80) | Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet | 2013.03.20                                                                                                                                                                                                           |
| (86) | Europeisk søknadsnr                                                           | 10721687.1                                                                                                                                                                                                           |
| (86) | Europeisk innleveringsdag                                                     | 2010.05.11                                                                                                                                                                                                           |
| (87) | Den europeiske søknadens Publiseringsdato                                     | 2012.03.28                                                                                                                                                                                                           |
| (30) | Prioritet                                                                     | 2009.05.21, IT, MI20090897                                                                                                                                                                                           |
| (84) | Utpekte stater                                                                | AL 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                                                                     | Malesci Istituto Farmacobiologico S.p.a., Via Lungo l'Ema 7 Loc. Ponte a Ema, 50012 Bagno A Ripoli (FI), Italia                                                                                                      |
| (72) | Oppfinner                                                                     | BONACCORSI, Fabrizio, Via della Meridiana 11, I-57100 Livorno (LI), Italia<br>FEDI, Valentina, Via Limite 8, I-50013 Campi Bisenzio (FI), Italia<br>GIANNOTTI, Danilo, Via Roma 128, I-55011 Altopascio (LU), Italia |
| (74) | Fullmektig                                                                    | Acapo AS, Postboks 1880 Nordnes, 5817 BERGEN, Norge                                                                                                                                                                  |

---

|      |                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|------|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (54) | Benevnelse            | <b>Fremgangsmåte for fremstilling av ibodutant</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| (56) | Anførte publikasjoner | WO-A-03/037916<br>FEDI, VALENTINA ET AL: "Discovery of a New Series of Potent and Selective Linear Tachykinin NK2 Receptor Antagonists" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY , 50(20), 4793-4807 CODEN: JMCMAR; ISSN: 0022-2623, 2007, XP002555255 cited in the application<br>SISTO, ALESSANDRO ET AL: ".alpha.,.alpha.-Cyclic aminoacids as useful scaffolds for the preparation of hNK2 receptor antagonists" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS , 17(17), 4841-4844 CODEN: BMCLE8; ISSN: 0960-894X, 2007, XP022184920 |

## BESKRIVELSE

### Område for oppfinnelsen

Den foreliggende oppfinnelse vedrører en ny fremgangsmåte for syntese av (MEN15596), et produkt som oppviser takykinin NK<sub>2</sub> reseptorantagonist aktivitet.

5

Nevnte fremgangsmåte er basert på en høy effektiv syntese av de to forløpere (3) og (4), utført med fremgangsmåter og reagenser som er egnet for produksjon i en industriell skala.

- 10 Nærmere bestemt, fremgangsmåten involverer anvendelse av 4-aminometylpi-  
peridin som funksjonaliseres med en høy grad av selektivitet på kun det primære amin, med  
asylering, eller kun det sekundære amin, med midlertidig asylering, og påfølgende  
alkylering under reduktive amineringsbetingelser. Disse strategier muliggjør en reduk-  
sjon i det totale antallet trinn, mens man oppnår mellomprodukter av overlegen kvalitet  
15 i forhold til de som til nå er rapportert. Videre, prosedyrene rapportert heri produserer  
nøkkelmellomprodukter i langt større utbytter, og gir således opphav til en syntese-  
prosess som totalt er langt mer økonomisk enn de som tidligere er rapportert.

- Oppfinnelsen omfatter også en alternativ fremgangsmåte for syntetisering (1) med  
20 hydrodehalogenering av det korresponderende 3-klor-derivat under Pd-katalyserte  
katalytiske hydrogeneringsbetingelser.

### TEKNIKKENS STAND

- 6-metyl-benzo[*b*]tiofen-2-karboksylik syre [1-(2-fenyl-1(R)-{[1-(tetrahydro-pyran-4-yl-  
25 metyl)-piperidin-4-ylmetyl]-karbamoyl}-etylkarbamoyl)-syklopentyl]-amid, kjent som  
“ibodutant” (MEN 15596), er en forbindelse med en potent takykinin NK<sub>2</sub> reseptor-  
antagonistaktivitet, og kan derfor anvendes for å fremstille farmasøytiske sammen-  
setninger for behandling av forstyrrelser involverende takykininer, og nærmere bestemt  
neurokinin A.

30

Nevnte forbindelser og noen mellomprodukter derav er beskrevet i patent  
WO03037916. Nærmere bestemt, Eksempel 139 beskriver syntese av produktet i  
samsvar med beskrivelsen gitt i Eksempel 117 av nevnte patent (skjema 1).

Nevnte dokument oppnår sluttproduktet med fremgangsmåter kjent for de fagkyndige innen feltet, ved først å sekvensvis tilfeste Boc-syklroleucin til mellomprodukt (4), deretter avbeskytte Bocen ved vanlige metoder, og til slutt asylere mellomproduktet (15) som oppnådd med acylklorid av mellomprodukt (1). I nevnte patent, oppnås mellomproduktet 2-(R)-amino-3-fenyl-*N*-[1-(tetrahydro-pyran-4-ylmetyl)-piperidin-4-ylmetyl]-propionamid (4) oppnådd med følgende prosedyre. 4-tetrahydropyran-karboksylik syre metylester (5) hydrolyseres til (6), under basiske betingelser, og omdannes deretter til det korresponderende asylklorid (7), og omdannes med 4-karbetoksyppiperidin (8).



- Addukt (9) behandles deretter med ammoniakk for å gi det korresponderende primære amid (10). Nevnte diamid mellomprodukt oppviser en markert affinitet for vann, og er derfor vanskelig å isolere med ekstrahering i organisk oppløsningsmiddel (se
- 5 WO03037916, avsnitt 30, side 45, hvor 25 ekstraheringer med kloroform rapporteres, og J. Med. Chem. 2007, 50, 4793-4807, p. 4806) (syntese av forbindelse 45), hvor 18 ekstraheringer med DCM (diklormetan) for å oppnå et 70 % utbytte rapporteres). Dets to amidfunksjoner (primær og tertiær) reduseres samtidig med behandling med boran (et reagens som er uegnet i industriell anvendelse) i THF (tetrahydrofuran) for å gi det
- 10 korresponderende diamin. Diaminet (11) som således oppnås omdannes med Boc-D-Phe-OSu, og addukt (12) avbeskyttes deretter med standard metoder for å gi (4). Ikke mindre enn 7 trinn er derfor nødvendig for å oppnå nøkkelmellomprodukt (4) med denne prosedyre.
- 15 Den samme patent beskriver også i generell form, spesifikt med referanse til forbindelser som er andre enn ibodutant, fremgangsmåter som involverer anvendelse av oksazolonstrukturer (WO03037916, sider 14-15) tilsvarende til mellomprodukt (3) av foreliggende oppfinnelse (figur).
- 20 En ytterligere syntese av det aktuelle produkt er rapportert i studiet ifølge A J. Med. Chem, 2007, 50, 4793-4807 (skjema 1), som indikerer, som en vesentlig forskjell fra syntesen beskrevet i ovenfor nevnte patent, at aminporsjonen (11) oppnås med å omdanne asyklorid (7) av 4-tetrahydropyran karboksylisk syre direkte med isonipekotamid (13) i nærvær av trietylamin i blandet DCM/DMF- oppløsningsmiddel, og
- 25 påfølgende redusering av diamid (10)  $\text{LiAlH}_4$  i THF. Nevnte modifisering reduserer antallet trinn fra 7 til 6 som er nødvendig for å oppnå (4), men involverer fremdeles for mange syntesetrinn, og noen av disse utføres i oppløsningsmidler, så som DMF, som involverer toksisitet og deponeringsproblemer som ikke er akseptable i storskala produksjon, og nærvær av spesielt skadelige reagenser så som  $\text{LiAlH}_4$ . Som den
- 30 fagkyndige ville være klar over, reduksjonsbehandling med  $\text{LiAlH}_4$  involverer også som en bieffekt dannelsen, som ikke kan utelukkes, av produktet av dealkyleringen ved nivået av partiell reduksjon av det tertiære amid som kontaminerer mellomprodukt (11) gjennom nærvær av 4-aminometylpiperidin.
- 35 Med hensyn til fremgangsmåtene for å oppnå 6-metyl-2-benzo[b]tiofenkarboksylisk

syre (1), så vil studiet ifølge J. Med. Chem, 2007, 50, 4793-4807 indikere, som den generelle prosedyre, en av de mulige synteser, med utgangspunkt i 2-fluor-4-metylbenzaldehyd, for behandling med metyl tioglykolat under betingelser av aromatisk nukleofil substituering i nærvær av basiske betingelser ( $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , DMSO) noe forskjellig fra de som er rapportert i litteraturen (J.R.Beck et al., J. Org. Chem. 1972, 37, 3224-3226, A. J. Bridges, Tetrahedron Lett.. 1992, 33, 7499-7502). Den første av de to ovenfor nevnte studier beskriver syntese av 2-benzo[b]tiofenkarboksylisk syre estere fra 2-nitro-benzonitriler eller 2-nitrobenzaldehyder med behandling med metyltioglykolat, KOH i DMF, og metyltioglykolat  $\text{K}_2\text{CO}_3$  og DMF, respektivt, med sterkt varierende utbytter, avhengig av substratene som anvendes. Det andre studium rapporterer syntese av 2-benzo[b]tiofenkarboksylisk syreestere fra 2-fluorbenzaldehyder med behandling med metyltioglykolat, med trietylamin eller NaH i DMSO, med tilsvarende variable temperaturer og utbytter, avhengig av substratene som benyttes. Selv om mellomprodukt (1) oppnås med denne prosess i et godt utbytte og god kvalitet så er prosessen ikke robust med hensyn til mindre tids- og temperaturforandringer eller variasjoner i rekkefølge av reagenset som tilsettes, og disse faktorer hindrer dets storskala applisering.

Igjen, med hensyn til syntese av 6-metyl-2-benzo[b]tiofenkarboksylisk syre, andre syntesemetoder er også rapportert i litteraturen, som generelle metoder for å oppnå 2-benzo[b]tiofenkarboksyliske syrer: a) J. Heterocyclic Chem. 1975, 12, 889-891 og J. Heterocyclic Chem. 1983, 20, 55-59, og i samsvar med dette hvor egnete funksjonaliserte benzaldehyder omdannes med rodanin og hydrolyseres under basiske betingelser med det korresponderende sinamiske merkaptosyrer, som induseres til å ringdanne til de korresponderende benzo[b]tiofener med varm oksideringsbehandling med jod i et egnet oppløsningsmiddel; b) WO03106462 og Org. Proc. Res. Dev, 2006, 10, 296-303 hvor forskjellig funksjonaliserte 2-benzo[b]tiofenkarboksyliske syrer kan oppnås (med karboksylering) fra de korresponderende benzotiofener, som er oppnådd fra benzentioler (funksjonalisert i meta- og paraposisjon) med alkylering med bromacetaldehyddietylacetal og påfølgende ringdannelse, for eksempel med polyfosforsyre i toluen; hvor disse synteser også er ikke-tilfredsstillende i industriell skala.

2-karboksy-benzo[b]tiofenhydrokloridforbindelsene i posisjon 3 er kjent i litteraturen, med utgangspunkt i korresponderende cinnamiske syrer, ved oksydering med tionylklorid i nærvær av katalytiske mengder av en base så som pyridin (J. Org. Chem. 1975,

40, 3037-3045) eller DIMAP (WO95/15323). Ingen studier vurderer muligheten for hydrodehalogenering av disse karboksylsyrer (som sådan, eller i form av salter) for å fjerne klorene som har blitt funnet; imidlertid, reduksjoner av estere eller amider som ofte involverer spesielt basiske betingelser (som ikke kan appliseres i storskala) er kjent, så som anvendelse av Ni Raney (på amider, WO9534551), Pd-sort som katalysator, eller høyt hydrogentrykk. For eksempel, reduksjon av 3-klor-2-benzotiofenkarboksylisk syreestere er rapportert i Helv. Chim. Acta, 1994, 77, 100-110, med hydrogenering Pd/C i nærvær av baser så som trietylamin eller AcONa, med svært lave utbytter.

- 10 På basis av funnene i litteraturen som er tilgjengelig til dato, så er syntese av forbindelsen ibodutant fortsatt beheftet med et antall problemer. Det er således et sterkt behov for å utvikle en ny syntesemetode som er egnet for industriell anvendelse.

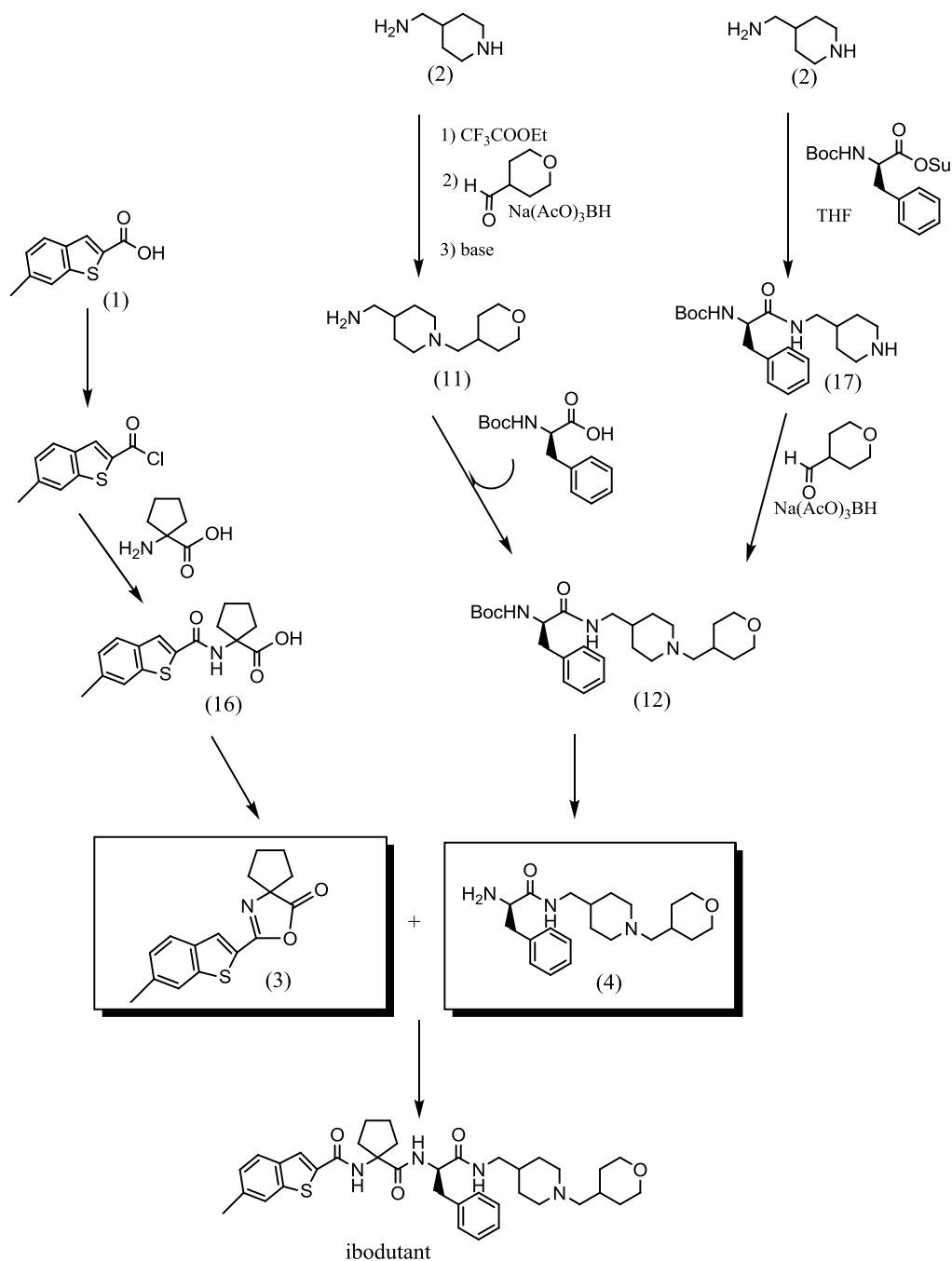
- 15 Oppfinnerne har nå overraskende funnet en ny og mer effektiv fremgangsmåte for syntese av ibodutant, som er summert i skjema 2.

Nevnte fremgangsmåte eliminerer ulempene som allerede er beskrevet for tidligere kjente synteseruter, som følger:

- 20 i) den reduserer det store antall syntesetrinn: mellomprodukt (4) oppnås med kun 3 trinn (i stedet for 7 eller 6), den utføres med høyt utbytte, og produserer således en åpenbar fordel med hensyn til økonomi i hele synteseprosessen som fører til ibodutant. Mellomprodukt (12) oppnås med utbytter på mellom 95 % og 80 %, mot 45 % som tidligere beskrevet (se J. Med. Chem, 2007, 50, 4793-4807). Produktet som således oppnås er også kvalitativt bedre.
- 25 ii) den begrenser anvendelse av oppløsningsmidler som ikke er ideelle for industriell syntese så som DMF, som er teratogenisk, høyt kokende og blandbar med vann (refluks), og anvender til fordel oppløsningsmidler som er harmløse, så som isopropanol, lavt kokende, så som THF, og/eller ublandbare med vann, så som DCM eller AcOEt (etylacetat).
- 30 iii) den unngår behov for anvendelse av sterkt farlig hydridreduksjonsmiddel så som  $\text{BH}_3$  i THF eller  $\text{LiAlH}_4$ , og erstatter de for å oppnå forbindelse (12), med mer behandlingsbare  $\text{Na}(\text{AcO})_3\text{BH}$  med reduktiv amineringsreaksjon.
- 35 iv) den eliminerer passasje gjennom diamid mellomprodukt (skjema 1, forbindelse (10)), som er sterkt løselig i vann, og derfor vanskelig å ekstrahere, isolere og analysere.

5

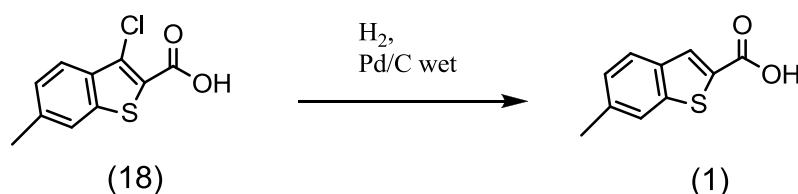
v) i tilfellet asylering av diamin (11), så unngås anvendelse av Boc-D-Phe-OSu med substituering med korresponderende ikke-aktiverede aminosyrer og aktivering *in situ* ved anvendelse av metoder som er godt kjent for de fagkyndige, så som isobutylklorformat eller karbonyldiimidazol, og produserer en betydelig kostnadsbesparelse som har en signifikant effekt på de totale kostnader av hele fremstillingsprosessen av den aktive ingrediens.



Skjema 2

vi) overraskende, 6-metyl-2-benzo[b]tiofenkarboksylisk syre (1) kan fremstilles med katalytisk hydrogenering direkte fra den korresponderende 3-klor syre (18) med høye utbytter, og fremgangsmåter og reagenser som er egnet for produksjon i industriell skala (skjema 3)

vii) og til slutt, den konvergerende syntese som således utføres produserer ibodutant med utbytter som langt overgår de som oppnås med systemer som tidligere beskrevet (utbytte av mellomparti 12): fremgangsmåte i samsvar med J. Med. Chem, 2007, 50, 4793-4807: 60 %; fremgangsmåte beskrevet med analogi i WO03037916: <55 %; fremgangsmåten ifølge foreliggende oppfinnelse: mellom 85 % og 90 %).



**Skjema 3**

Den foreliggende oppfinnelse vedrører derfor en fremgangsmåte for å oppnå en forbindelse ibodutant som er egnet for industriell anvendelse, karakterisert ved kopling av to mellomprodukter (3) og (4), hvor mellomprodukt (3) oppnås fra 6-metyl-benzo-tiofenkarboksylisk syre, og som kun valgfritt isoleres, og mellomprodukt (4) oppnås med avbeskyttelse av forbindelse (12), som hensiktsmessig kan oppnås fra 4-amino-metylpiperidin (2).

Diamin (11) oppnås fra 4-aminometylpiperidin (2), ved anvendelse av en én-karsprosedyre, ved selektiv beskyttelse av den primære aminfunksjon, reduktiv aminering med 4-tetrahydropyranaldehyd, og hydrolyse under basiske betingelser. Diaminet som således oppnås omdannes med aminet aktivert med Boc-D-Phe-OH for å gi mellomprodukt (12), som avbeskyttes til mellomprodukt (4).

Alternativt, forbindelse (4) kan oppnås, igjen fra 4-aminometylpiperidin (2), med selektiv asylering med Boc-D-Phe-OSu etterfulgt av reduktiv aminering med 4-tetrahydropyranaldehyd for å gi mellomprodukt 12, som avbeskyttes til mellomprodukt 4.

Et annet aspekt ved foreliggende oppfinnelse er syntese av forbindelse (1) med utgangspunkt i 3-klor-benzotiofen-2-karboksylik syre (18) med enkel hydrohalogenering katalysert med Pd/C.

## 5 DETALJERT BESKRIVELSE AV OPPFINNELSEN.

I samsvar med foreliggende oppfinnelse, forbindelsen ibodutant oppnås med fremgangsmåten beskrevet i skjema 2, med utgangspunkt i mellomproduktene (3) og (4).

Mellomprodukt (4) oppnås fra 4-aminometylpiiperidin (2), fortrinnsvis i samsvar med følgende prosedyre: diamin (2) oppløses i et oppløsningsmiddel valgt blant DCM, EtOH, iPrOH (isopropanol), CH<sub>3</sub>CN, DME (dimetoksyetan) og dioksan, blant hvilke iPrOH er foretrukket, løsningen som oppnås opprettholdes ved en temperatur på mellom -20°C og +20°C, fortrinnsvis mellom -10 og +5°C, og enda mer foretrukket ved 0°C, og etyltrifluoracetat (1-1,2 ek, fortrinnsvis 1,1 ek) tilsettes. Idet beskyttelsen er komplett, tilsettes 4-formyl-tetrahydropyran (1-1,7 ek., fortrinnsvis 1-1,2 ek), og løsningen fortynnes og deretter reflusoppvarmes for å muliggjøre evaporering av etanolet og delvis av vannet som er tilstede som biprodukter av asyleringen og kondenseringen mellom aminet og aldehydet respektivt. Dette betyr at påfølgende operasjoner med å tilsette reduserende middel og redusere overskuddet av reduserende middel som er nødvendig for å effektivere komplett omdanning er mer behandlingsbare. Natriumtriacetoksyborhydrid (NaBH(AcO)<sub>3</sub>, 1-2 ek., fortrinnsvis 1-1,2 ek) tilsettes deretter i porsjoner til løsningen, ved en temperatur av mellom -20°C og +60°C. Løsningen justeres deretter til omgivelsestemperatur og i det alkyleringen er komplett, tilsettes vandig NaOH for å nøytralisere det reduserende middel og hydrolyserer trifluoracetamidet til mellomprodukt (11). Blandingen reflusoppvarmes og konsentreres deretter. Mellomprodukt (11) ekstraheres i DCM og kan isoleres med evaporering, eller fortrinnsvis anvendes direkte i det neste trinn, og valgfritt med et enkelt oppkonsentreringstrinn eller bytting av oppløsningsmiddel.

For å oppnå mellomprodukt (12) er det tilstrekkelig å omdanne en aktivert form av aminosyre Boc-D-Phe-OH, med fremgangsmåter kjent for den fagkyndige, med mellomprodukt (11) beskrevet over. Prosedyren beskrives, ved hjelp av et eksempel som ikke er begrensende, og involverer å suspendere Boc-D-Phe-OSu i et ikke-protisk organisk oppløsningsmiddel, fortrinnsvis valgt blant DCM og THF, og tilsette dette porsjonsvis ved en temperatur på mellom -10° og +30°C, fortrinnsvis mellom +10° og +20°C, til løsningen av (11), også oppløst i et egnet oppløsningsmiddel, fortrinnsvis

valgt blant DCM og THF.

Alternativt, Boc-D-Phe-OH kan aktiveres, igjen i samsvar med fremgangsmåter kjent for de fagkyndige, med isobutylklorformat (IBCF) i nærvær av en organisk base valgt  
5 blant N-metylmorfolin (NMM), diisopropyletylamin (DIPEA) og  $\text{NEt}_3$  (trietylamin), fortrinnsvis med NMM, ved en temperatur på mellom  $-30$  og  $+10^\circ\text{C}$ , fortrinnsvis mellom  $-10^\circ\text{C}$  og  $+5^\circ\text{C}$ , enda mer foretrukket mellom  $-5^\circ\text{C}$  og  $0^\circ\text{C}$ , i et ikke-protisk organisk oppløsningsmiddel fortrinnsvis valgt blant DCM og THF, eller med karbonyldiimidazol (CDI) i de samme oppløsningsmidler ved en temperatur på mellom  $-10^\circ\text{C}$  og  $+5^\circ\text{C}$ ,  
10 fortrinnsvis  $0^\circ\text{C}$ . Mellomprodukt (11), oppløst i DCM, tilsettes til Boc-fenylalanin som således aktiveres og oppløses, fortrinnsvis i DCM; alternativt, den aktiverte aminosyreløsning kan tilsettes til den avkjølte løsning av (11).

I samsvar med foreliggende oppfinnelse, mellomprodukt (12) kan alternativt oppnås  
15 ved å omdanne 4-aminometylpiperidin (2) oppløst i THF med den aktiverte aminosyre Boc-D-Phe-OSu, også suspendert i THF, ved en temperatur på mellom  $-20^\circ\text{C}$  og  $+10^\circ\text{C}$ , fortrinnsvis mellom  $-5^\circ\text{C}$  og  $0^\circ\text{C}$ . Under disse betingelser ble det overraskende mulig å asylere den primære aminfunksjon med høy selektivitet, for å gi hovedsakelig mellomprodukt (17), som kan isoleres med presipitering fra egnete oppløsnings-  
20 blandinger, spesielt fra toluen/sykloheksan, og omdannes til derivat (12) under reduktive amineringsbetingelser, som allerede beskrevet, med omdanning med 4-formyl-tetrahydropyran og en egnet hydridreducerer, fortrinnsvis  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ , i et oppløsningsmiddel fortrinnsvis valgt blant DCM (diklormetan), THF og  $\text{CH}_3\text{CN}$ , og enda mer foretrukket i DCM.

25 Mellomprodukt (12), oppnådd i samsvar med fremgangsmåten beskrevet ifølge foreliggende oppfinnelse, kan krystalliseres fra metyletylketon, AcOR, iPrOH, MeOH, MeOH/ $\text{H}_2\text{O}$ , 2-metyl-tetrahydrofuran, 1,2-dimetoksyetan og toluen; hvor R angir en alkyl R1-R4, rettkjedet eller forgrenet, og fortrinnsvis valgt blant metyl, etyl, propyl,  
30 isopropyl, butyl, sec-butyl, tert-butyl; fortrinnsvis fra AcOEt.

Mellomprodukt (4) oppnås fortrinnsvis med avbeskyttelse av Boc i en bifasisk blanding ( $\text{H}_2\text{O}/\text{DCM}$ ) med behandling med HCl og påfølgende ekstrahering av den vandige fase, gjort basisk med tilsetning av en organisk eller uorganisk base, og fortrinnsvis med  
35 tilsetning av NaOH (32 %), med ublandbare organiske oppløsningsmidler, fortrinnsvis

DCM. Forbindelse (4) kan krystalliseres fra oppløsningsmidler så som metyl-tert-butyl-eter, sykloheksan, etylacetat og blandinger derav, fra blandinger av heptan/AcOEt, og fortrinnsvis fra sykloheksan/etylacetat-blandinger, fortrinnsvis i forholdet 6/1.

- 5 Mellomprodukt (3) oppnås fra 6-metyl-benzotiofenkarboksylisk syre (1). Karboksylfunksjonen aktiveres med dannelse av det korresponderende asyklorid med fremgangsmåter godt kjent for de fagkyndige innen feltet, inkluderende, som et eksempel men som ikke begrensende, behandling med oksalyl klorid og katalytisk DMF i et egnet oppløsningsmiddel, fortrinnsvis toluen. Nevnte løsning av de aktiverte former tilsettes til en
- 10 løsning, muligens avkjølt, av sykloleucin aktivert med silylering med kjente metoder, så som behandling med bis-trimetylsilyl acetamid (BSA). Adduktet hydrolyseres deretter og isoleres med utstrakt opparbeidelse. Karboksylsyre (16) kondenseres til det korresponderende oksazon (3) med metoder som er kjent inkluderende, for eksempel, behandling med etyl dimetyl aminopropylkarbodiimid hydroklorid (EDAC) og DIPEA i
- 15 THF/CH<sub>3</sub>CN eller behandling med IBCF og NEt<sub>3</sub>, fortrinnsvis i DCM eller EtOH. Forbindelse (3) kan isoleres eller anvendes uten isolering direkte for omdanning med (4).

De to mellomprodukter (3) og (4), oppnås som beskrevet over, omdannes i et egnet oppløsningsmiddel valgt fra DMF og AcOR, hvor R angir en alkyl R1-R5, rettkjedet eller

20 forgrenet, fortrinnsvis valgt blant metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, sec-butyl og tert-butyl, og enda mer foretrukket i AcOEt, i en temperatur av mellom 20 og 100°C, og fortrinnsvis ved en temperatur av 76-78°C, i en tid på mellom 10 og 30 timer.

Forbindelsen ibodutant oppnås på denne måte med utbytter på mellom 70 og 90 % i det siste trinn.

25

Dersom nødvendig, forbindelsen kan rekrystalliseres fra EtOH, EtOAc og blandinger derav, eller blandinger av EtOH og MEK (metyl-etyl-keton), fortrinnsvis EtOH.

- Den foreliggende oppfinnelse vedrører også en fremgangsmåte for å oppnå mellom-
- 30 produkt (1) med katalytisk hydrogenering av 3-klor-6-metyl-benzotiofen karboksylisk syre (18). Prosedyren involverer anvendelse av en Pd/C-katalysator, fortrinnsvis 5 %, fortrinnsvis våt, i en egnet oppløsningsblanding som garanterer at reagenset og produktet vil forbli i løsning, fortrinnsvis med MeOH/H<sub>2</sub>O-blandinger, muligens med tilsetning av et ikke-protisk polart oppløsningsmiddel så som DMF eller THF, og i
- 35 nærvær av en organisk eller uorganisk base, fortrinnsvis et hydroksid av et alkalimetall,

enda mer foretrukket NaOH. Hydrogen kan erstattes av et reagens kjent for den fagkyndige som en hydrogentransferor, og fortrinnsvis av ammoniumformat. Nevnte prosess muliggjør at mellomprodukt (1), med et utmerket utbytte og renhet, kan oppnås i et enkelt trinn fra et kostnadsbillig, kommersielt tilgjengelig produkt, ved anvendelse av reagenser egnet for industriell produksjon.

## Eksempler

### Eksempel 1. C-(1-(tetrahydropyran-4-ylmetyl)-piperidin-4-yl)-metylamin (11)

4-(aminometyl)-piperidin (2) (11,5 g) oppløses i isopropanol og avkjøles til mellom -10°C og -5°C; 15,5 g av etyltrifluoracetat tilsettes deretter i porsjoner, hvor den indre temperatur opprettholdes ved under 0°C. Idet tilsetningen er komplett, settes reaksjonsblandingen til henstand under omrøring ved 0°C i 1 time. 11,6 g 4-formyl-tetrahydropyran og ytterligere isopropanol tilsettes deretter hurtig, fremdeles ved 0-5°C.

Reaksjonsblandingen refluxoppvarmes, og deler av oppløsningsmiddelet destilleres deretter. Etter avkjøling til 10°C, tilsettes 23,4 g natriumtriacetoksyborhydrid i porsjoner, og temperaturen opprettholdes ved under 20°C. Reaksjonsblandingen opprettholdes under omrøring ved omgivelsestemperatur i 2 timer; 52,2 g 32 % NaOH-løsning og 14 g vann tilsettes deretter. Reaksjonsblandingen refluxoppvarmes i 2 timer og evaporeres ved lavt trykk, og eliminerer deler av destillatet.

Blandingen avkjøles ved omgivelsestemperatur, og mer vann og metylenklorid tilsettes. Etter ekstrahering med metylenklorid vaskes de kombinerte organiske faser med 2M NaOH og evaporeres delvis ved lavt trykk. Løsning (11) som oppnås (innhold av (11) utgjør en teoretisk verdi på 21,4 g) anvendes normalt «som den er» i påfølgende fremstilling av forbindelse (12).

En prøve av produkt (11) oppnådd med evaporering inntil tørrhet har blitt karakterisert som rapportert nedenfor.

**MS** (ESI, positive ioner), m/z: 213 [M+H]<sup>+</sup>; (CAD MS/MS), m/z: 196.99

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ (ppm) 0,98-1,36 (m, 6H), 1,49-1,95 (m, 6H), 2,04-2,21 (m, 2 H), 2,44-2,61 (m, 2 H), 2,73-2,93 (m, 2 H), 3,22-3,45 (m, 2 H), 3,83-4,01 (m, 2 H).

Eksempel 2. (2-fenyl-1-(R)-((1-(tetrahydropyran-4-ylmetyl)-piperidin-4-yl-metyl)-karbamoyl)-etyl)-karbamisk syre tert-butyl ester (12). (Metode A)

- 36,5 g Boc-D-Phe-OSu suspenderes i metylenklorid (125 ml); suspensjonen omrøres ved en temperatur på ca. 15°C og diklormetanløsningen av produkt (11) (21,4 g), fremstilles som beskrevet i eksempel 1, tilsettes i porsjoner, hvor temperaturen opprettholdes under 20°C.

- Etter 2 timers omrøring ved omgivelsestemperatur tilsettes en 8 % løsning NaOH til reaksjonsblandingen. Etter 30 minutters omrøring og separering av fasene vaskes den organiske fase med vann (2 x) for å oppnå en diklormetanløsning som inneholder 43,4 g produkt (12).

HPLC-renhet: 94,1 %

#### 15 Krystallisering av forbindelse (12)

- En utbytting av oppløsningsmiddel utføres på den ubearbeidete diklormetanløsning av (12) ved atmosfærisk trykk med etylacetat, og produktet krystalliseres varmt fra etylacetat ved utsåing. Suspensjonen som oppnås med avkjøling til omgivelsestemperatur avkjøles ytterligere til 0°C i tilnærmet 2 timer og filtreres. Faststoffet på filteret vaskes med en 1:1 (v/v) blanding av etylacetat/MTBE (metyltertiarybutyleter) oppløsningsmidler. Faststoffet tørkes deretter under vakuum for å oppnå 39,4 g av (12). Utbytte = 85,1 % (startende fra 4-aminometyl piperidin)

Renhet (HPLC) 100 %

- 25 HPLC: Zorbax Eclipse XDB-CN kolonne, 3,5 µm, 150 x 4,6 mm, mobil fase: preformet KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 20 mM ved pH 7 / CH<sub>3</sub>CN: 62/38. Strømningshastighet: 1 ml/min, detektor: UV, λ = 214 nm, injeksjonsvolum: 20 µl, temperatur: 25°C; RT (12) = 13,8 minutter
- <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): d (ppm) 1,02-1,79 (m, 12 H), 1,31 (s, 9H), 2,07 (d, 2H), 2,74-2,78 (m, 2H), 2,88-2,96 (m, 3H), 3,22-3,33 (m, 3H), 3,80-3,83 (m, 2H), 4,01-4,20 (m, 1H), 6,88 (dd, 1H), 7,18-7,26 (m, 5H), 7,82 (bred singlet, 1H).

Eksempel 3. (R)-tert-butyl 1-okso-3-fenyl-1-(piperidin-4-ylmetylamin)propan-2-yl-karbamat (17)

- 35 4-aminometyl piperidin (2) (6,365 g) oppløses i tetrahydrofuran. Løsningen som oppnås

avkjøles til mellom -5°C og 0°C, og en løsning inneholdende 10 g Boc-D-Phe-OSu tilsettes under omrøring, i porsjoner, i tilnærmet 2,5 timer. 30 minutter etter slutten av tilsetningen, idet fravær av Boc-D-Phe-OSu har blitt verifisert, tillates temperaturen å stige til omgivelsestemperatur og toluen tilsettes, vaskende med 10 % 10 % aq.

5 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 x).

Et løsemiddelbytte utføres deretter; ved lavt trykk, hvor deler av toluenet evaporeres, sykloheksan tilsettes (til et toluen/sykloheksan forhold av 2:3), og blandingen avkjøles ved 0°C i 2 timer. Suspensjonen som oppnås filtreres og vaskes med sykloheksan, og faststoffet ovntørkes under vakuum ved 45°C for å oppnå 9,18 g av forbindelse (17).

Utbytte 92,0 %

HPLC renhet: 95,2 %

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 200 MHz): d (ppm) 0,84-0,98 (m, 2H), 1,24 (bs, 1H, NH), 1,30 (s, 9H), 1,35-1,55 (m, 3H), 2,28-2,41 (m, 2H), 2,70-2,78 (dd, 1H), 2,80-3,00 (m, 5H), 4,07-4,17 (m, 1H), 6,88 (d, 1H), 7,1-7,3 (m, 5H), 7,82 (brt, 1H)

MS: m/z: 191 (M+H)<sup>+</sup>

Eksempel 4. (2-fenyl-1-(R)-((1-(tetrahydropyran-4-ylmetyl)-piperidin-4-ylmetyl)-karbamoyl)-etyl)-karbamisk syre tert-butylester (12). (Metode B)

Forbindelse (17) (8,50 g) oppløses i diklormetan under en svak nitrogenstrømning, og 3,10 g 4-formyl tetrahydropyran tilsettes til løsningen oppnådd under omrøring, ved omgivelsestemperatur. Etter tilnærmet 15 minutter, tilsettes 6,21 g natrium triacetoksyborhydrid i porsjoner.

Blandingens holdes under omrøring ved omgivelsestemperatur natten over; en løsning av 4M NaOH tilsettes deretter til reaksjonsblandingen ved omgivelsestemperatur. Etter tilnærmet 20 minutters omrøring separeres den organiske fase og vaskes med vann (2 x). Et oppløsningsmiddelbytte effektueres deretter ved atmosfærisk trykk med etylacetat, og løsningen utsås med krystallinsk forbindelse (12) og gradvis avkjøles natten over. Etter avkjøling ved 0°C i 2 timer filtreres suspensjonen og vaskes med sykloheksan. Faststoffet tørkes, for å oppnå 9,55 g av forbindelsen (12). Utbytte 88,4 %;

HPLC renhet: 99,1 %

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): d (ppm) 1,02-1,79 (m, 12 H), 1,31 (s, 9H), 2,07 (d, 2H), 2,74-2,78 (m, 2H), 2,88-2,96 (m, 3H), 3,22-3,33 (m, 3H), 3,80-3,83 (m, 2H), 4,01-4,20

(m, 1H), 6,88 (dd, 1H), 7,18-7,26 (m, 5H), 7,82 (bred singlet, 1H).

Eksempel 5. (2-fenyl-1-(R)-((1-(tetrahydropyran-4-ylmetyl)-piperidin-4-ylmetyl)-karbamoyl)-etyl)-karbamisk syre tert-butylester (12) (Metode C)

5

En løsning av 10 g Boc-D-Phe-OH, 4,6 ml N-metylmorfolin og 80 ml diklormetan avkjøles til mellom -5°C og 0°C, og en løsning av 5,4 ml isobutyl klorformat i 20 ml DCM dryppes inn i denne med en hastighet slik at den indre temperatur ikke overstiger 5°C. Reaksjonsblandingen holdes under omrøring ved 0°C i 1,5 timer. En løsning av 10 8,7 g forbindelse (11) i 20 ml diklormetan tilsettes deretter i en hastighet slik at den indre temperatur ikke overstiger 5°C. Løsningen som oppnås settes til henstand i tilnærmet 1 t ved 0°C, og tilnærmet 2 t ved omgivelsestemperatur.

15 100 ml 1M NaOH tilsettes til reaksjonsblandingen, og de to faser separeres etter omrøring. Den organiske fase vaskes med H<sub>2</sub>O (2 x), og etter en lavtrykks oppløsningsmiddelbytting med etylacetat, isoleres forbindelse (12) og renses med krystallisering fra etylacetat, for å oppnå 14,44 g av et hvitt faststoff. Utbytte 84 %.  
HPLC renhet: 98 %.

20 Eksempel 6. (2-fenyl-1-(R)-((1-(tetrahydropyran-4-ylmetyl)-piperidin-4-ylmetyl)-karbamoyl)-etyl)-karbamisk syre tert-butylester (12) (Metode D)

En løsning som består av 10 g Boc-D-Phe-OH, 40 ml diklormetan og 4,6 ml N-metylmorfolin dryppes langsomt over i en løsning av 5,4 ml isobutyl klorformat i 60 ml diklormetan avkjølt til 0°C, i en hastighet slik at den indre temperatur ikke overstiger 5°C. 25 Den resulterende blanding opprettholdes under omrøring ved 0°C i 1 time. En løsning som består av 8,0 g av (11) i 20 ml diklormetan dryppes inn i reaksjonsblandingen i en hastighet slik at temperaturen ikke overstiger 5°C. Løsningen opprettholdes under omrøring ved 0°C i 1 time, og ved omgivelsestemperatur i 5 timer. Etter en prosess- 30 kontroll tilsettes 100 ml 1M NaOH til blandingen, de to faser separeres, den organiske fase vaskes med vann (2 x), og etter et lavtrykks oppløsningsmiddelbytte med etylacetat krystalliseres forbindelse (12) fra etylacetat, for å oppnå 14,29 g av et hvitt faststoff. Utbytte 83 %.  
HPLC renhet 98 %.

35

Eksempel 7. (2-fenyl-1-(R)-((1-(tetrahydropyran-4-ylmetyl)-piperidin-4-yl metyl)-karbamoyl)-etyl)-karbamisk syre tert-butylester (12) (Metode E)

- En løsning bestående av 10 g Boc-D-Phe-OH, 40 ml tetrahydrofuran og 4,6 ml N-metyl-  
 5 morfolin dryppes langsomt over i en løsning av 5,4 ml isobutylklorformat i 60 ml tetrahydrofuran avkjølt til 0°C, i en hastighet slik at den indre temperatur ikke overstiger 5°C. Den resulterende blanding opprettholdes under omrøring ved i 0,5 timer. En  
 løsning som består av 8,0 g (11) i 20 ml tetrahydrofuran dryppes over i reaksjonsblanding i en hastighet slik at temperaturen ikke overstiger 5°C. Løsningen opprettholdes under omrøring ved 0°C i 1 time, og ved omgivelsestemperatur i 5 timer. 100 ml  
 10 1M NaOH tilsettes til blandingen, og tetrahydrofuran evaporeres ved lavt trykk. Resten opptas med diklormetan og vann; den organiske fase vaskes med vann (2 x), og etter et oppløsningsmiddelbytte med etylacetat ved lavt trykk, krystalliseres forbindelse (12) fra etylacetat for å oppnå 15 g hvitt faststoff. Utbytte 87 %.
- 15 HPLC renhet 97 %.

Eksempel 8. (2-fenyl-1-(R)-((1-(tetrahydropyran-4-ylmetyl)-piperidin-4-yl metyl)-karbamoyl)-etyl)-karbamisk syre tert-butyl ester) (12) (Metode F)

- 20 6,7 g karbonyldiimidazol tilsettes til en løsning av 10 g Boc-D-Phe-OH i 80 ml diklormetan, avkjøles til 0°C. Den resulterende løsning opprettholdes under omrøring ved 0°C i 1 time. En løsning som består av 8,0 g av (11) i 20 ml diklormetan dryppes deretter inn i reaksjonsblanding i en hastighet slik at temperaturen ikke overstiger 5°C. Løsningen opprettholdes ved omrøring ved 0°C i 1 time, og ved omgivelses-  
 25 temperatur i 2 timer. 100 ml 1M NaOH tilsettes til blandingen, de to faser separeres, den organiske fase vaskes med vann (2 x), og etter et lavtrykks oppløsningsmiddelbytte med etylacetat, krystalliseres forbindelse (12) fra etylacetat for å oppnå 14,64 g av et hvitt faststoff. Utbytte 85 %.
- HPLC purity 98 %.

30

Eksempel 9. (2-fenyl-1-(R)-((1-(tetrahydropyran-4-ylmetyl)-piperidin-4-ylmetyl)-karbamoyl)-etyl)-karbamisk syre tert-butyl ester) (12) (Metode G)

- 35 6,7 g karbonyldiimidazol tilsettes til en løsning av 10 g Boc-D-Phe-OH i 80 ml tetrahydrofuran, avkjølt til 0°C. Den resulterende løsning opprettholdes under omrøring ved

0°C i 1 time. En løsning bestående av 8,0 g (11) i 20 ml tetrahydrofuran dryppes inn i reaksjonsblandingen med en hastighet slik at temperaturen ikke overstiger 5°C. Løsningen opprettholdes under omrøring ved 0°C i 1 time, og ved omgivelsestemperatur i 1 time. 100 ml 1M NaOH tilsettes til blandingen, og tetrahydrofuranet evaporeres ved lavt trykk. Diklormetan og vann tilsettes til resten; de to faser separeres, den organiske fase vaskes med vann (2 x), og etter et lavtrykks oppløsningsmiddelbytte med etylacetat, krystalliseres forbindelse (12) fra etylacetat og oppnår 14,73 g hvitt faststoff. Utbytte 85 %.

HPLC renhet 96 %.

10

Eksempel 10. (2-(R)-amino-3-fenyl-N-(1(tetrahydropyran-4-ylmetyl)-piperidin-4-ylmetyl)-propionamid (4)

35 g av produkt (12) tilsettes til 110 ml metylen klorid, og 155 ml forkjølt 3M HCl tilsettes i porsjoner til suspensjonen som oppnås. Den bifasiske blanding holdes under omrøring natten over. Den vandige fase samles og vaskes ytterligere med metylenklorid. Metylenklorid (65 ml) tilsettes deretter til den vandige fase, og etter avkjøling til tilnærmet 0°C, tilsettes 65 g 32 % NaOH i porsjoner, hvor temperaturen opprettholdes ved under 20°C. Den separerte vandige fase ekstraheres ytterligere med metylenklorid (2 x), og de kombinerte organiske faser vaskes med vann (2 x).

Den organiske fase undergår deretter et oppløsningsmiddelbytte med sykloheksan ved atmosfærisk trykk til et volum på ca 250 ml. 35 ml varm etylacetat tilsettes deretter til sykloheksanløsningen, og, etter såing, reduseres temperaturen gradvis til omgivende verdier.

Suspensjonen opprettholdes deretter under omrøring ved 0°C i 2 timer, og filtreres. Faststoffet vaskes med forkjølt 1:6 (v/v) blanding av etylacetat/sykloheksan-oppløsningsmidler og tørkes, for å oppnå 26 g krystallisert (4). Utbytte = 94,7 %.

HPLC renhet = 100 %.

HPLC: kolonne: Zorbax Eclipse XDB-CN, 3,5 µm, 150 x 4,6 mm, mobil fase: preformet KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 20 mM ved pH 7 / CH<sub>3</sub>CN: 62/38. Strømningsrate: 0,8 ml/min, detektor: UV, λ = 214 nm, injeksjons volum: 20 µl, temperatur: 25°C; RT (12) = 8 minutter.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): d (ppm) 0,92-1,78 (m, 14 H), 2,06 (d, 2H), 2,56-3,01 (m, 6H), 3,20-3,39 (m, 3H), 3,77-3,84 (m, 2H), 7,13-7,29 (m, 5H), 7,78 (bt, 1H).

TLC: Silica gel plate, elueringsmiddel: metylen klorid/2M NH<sub>3</sub> i MeOH, 9:1 (v/v),

deteksjon av flekker med jod damp. R<sub>f</sub> (12) = 0,4

[α]<sub>D</sub> = + 31° (C = 1 %, Aceton)

Smeltepunkt: 98-100°C (Kofler)

5

Eksempel 11. 1-[(6-metyl-benzo[b]tiofen-2-karbonyl)-amino]-syklopentankarboksylik syre (16)

100 g forløper (1) oppløses varm i vannfrigjort toluen, og 0,4 ml N,N-dimetylformamid  
10 tilsettes i en inert atmosfære. Blandingen som oppnås avkjøles til omgivelses-  
temperatur, og 72,6 g oksalyklorid dryppes i en hastighet slik at temperaturen ikke  
overstiger 30°C.

Reaksjonsblandingen omrøres deretter ved omgivelsestemperatur i minst 2 timer og  
15 konsentreres igjen, fortynnes med fersk toluen og konsentreres straks igjen, for å  
oppnå en toluenløsning av syrekloridet av forbindelse (1).

I en andre flaske suspenderes 73,4 g syklroleucin i vannfri toluen, og 219 g bis-  
trimetylsilyl acetamid (BSA) tilsettes langsomt i en hastighet slik at temperaturen ikke  
20 overstiger 30°C. Etter 30 minutter ved omgivelsestemperatur avkjøles reaksjons-  
blandingen til 0°C og toluen løsningen av syrekloridet av forbindelse (1) tilsettes.  
Reaksjonsblandingen holdes under omrøring ved omgivelsestemperatur i minst 5 timer,  
avkjøles deretter til 0°C, og 1,6 liter av en fortynnet løsning av NaOH (inneholdende 121  
g NaOH) tilsettes langsomt i en hastighet slik at den indre temperatur ikke overstiger  
25 30°C. Den bifasiske blanding omrøres ved omgivelsestemperatur i 30 minutter. Den rike  
vandige fase vaskes med toluen (3 x) og avkjøles til 0°C, og 0,46 liter 6N HCl tilsettes  
langsomt i en hastighet slik at temperaturen ikke overstiger 20°C. Suspensjonen som  
dannes omrøres ved omgivelsestemperatur i minst 15 timer og ved 0°C i 1 time,  
sentrifugeres deretter og vaskes med vann (3 x) og isopropylalkohol. 146 g av  
30 forbindelse (16) i form av et hvitt faststoff oppnås etter tørking. Utbytte: 93 %.

HPLC renhet: 95,2 %

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): d (ppm) 1,65-1,80 (m, 4 H), 2,0-2,2 (m, 4 H), 2,42 (s, 3 H),  
7,25 (d, 1 H), 7,75-7,85 (m, 2 H), 8,12 (s, 1 H), 8,70 (s, 1 H), 12-13,5 (bred singlet, 1H).

MS (ESI, positive ions), m/z: 326 [M+Na]<sup>+</sup>, 304 [M+H]<sup>+</sup>, 258, 175

35 Smeltepunkt: 214-217°C (Kofler)

Eksempel 12. 2-(6-metylbenzo[b]tiofen-2-yl)-3-oksa-1-azaspiro[4,4]non-1-en-4-on (3)  
(Metode A)

- 5 Forbindelse (16) (58 g) oppløses i tetrahydrofuran (575 ml), og N-(3-dimetylamino-propyl)-N'-etylkarbodiimidhydroklorid (EDAC) (39,8 g), acetonitril (575 ml) og N,N-diisopropyletyl amin (DIPEA) (26,8 g) tilsettes. Reaksjonsblandingen omrøres ved omgivelsestemperatur i 20 timer, og et oppløsningsmiddelbytte utføres med acetonitril til et finalt volum på tilnærmet 330-380 ml. Suspensjonen som oppnås omrøres ved
- 10 0°C i 3 timer og sentrifugeres, og faststoffet vaskes med 100 ml acetonitril for å oppnå 51 g av forbindelse (3) i form av et hvitt faststoff. Utbytte 94,4 %.

Krystallisering av forbindelse (3)

- Forbindelse (3) som oppnås (51 g) suspenderes i etylacetat og blandingen oppvarmes
- 15 til 55°C; oppløsningsmiddelet evaporeres deretter delvis ved lavt trykk til et restvolum på tilnærmet 160 ml. Suspensjonen avkjøles til 0°C i 1 time og sentrifugeres. Suspensjonen vaskes deretter med etylacetat og tørkes under vakuum ved 40°C for å gi forbindelse (3) i form av et hvitt faststoff. Utbytte: 87 %.
- HPLC renhet = 99,96 %.
- 20 HPLC: Symmetri, C18, 3,5 µm, 100 x 4,6 mm, Mobil fase A = CH<sub>3</sub>CN, Mobil fase B = 10 mM K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> pH = 6. Gradient eluering utføres ved følgende protokoll:

| Tid (min) | % ACN | % H <sub>2</sub> O |
|-----------|-------|--------------------|
| 0         | 30    | 70                 |
| 20        | 80    | 20                 |
| 24        | 80    | 20                 |
| 25        | 30    | 70                 |
| 30        | 30    | 70                 |

- Strømningsrate: 1 ml/min, detektor: UV, λ = 280 nm, injeksjons volum: 20 µl,
- 25 temperatur: 30°C, RT (3) = 19 minutter
- Smeltepunkt: 161-163°C (Kofler)

Eksempel 13. 2-(6-metylbenzo[b]tiofen-2-yl)-3-oksa-1-azaspiro[4,4]non-1-en-4-on (3)  
(Metode B)

- 9,0 g forbindelse (16) suspenderes i en flaske 117 ml diklormetan, og 4,95 ml trietyl-  
5 amin tilsettes; løsningen som oppnås avkjøles til tilnærmet 0°C, og 5,81 ml isobutyl  
klorformat tilsettes langsomt. Etter 30 minutters omrøring ved 0°C returneres reak-  
sjonsblandingen til omgivelsestemperatur og vaskes med 25 ml 0,5 M HCl, 25 ml  
mettet NaHCO<sub>3</sub> og 25 ml vann. Den organiske løsning evaporeres ved lavt trykk inntil  
tørighet, for å oppnå 8,07 g av (3) i form av et hvitt faststoff. Utbytte 95,4 %.
- 10 HPLC renhet: 99,4 %

Eksempel 14. 2-(6-metylbenzo[b]tiofen-2-yl)-3-oksa-1-azaspiro[4,4]non-1-en-4-on (3)  
(Metode C)

- 15 10,0 g av forbindelse (16) suspenderes i 100 ml absolutt etanol; suspensjonen som  
oppnås avkjøles til 0°C, og 6,0 ml trietylamin og 5,2 ml isobutyl klorformat tilsettes i en  
hastighet slik at den indre temperatur ikke overstiger 5°C. Etter 1,5 timer filtreres  
suspensjonen og faststoffet vaskes med absolutt etanol (2 x) og tørkes for å gi 8,36 g  
av forbindelse (3) i form av et hvitt krystallinsk faststoff. Utbytte: 88,9 %.
- 20 HPLC-renhet: 98,9 %.

Eksempel 15: 6-metyl-benzo(b)tiofen-2-karboksylik syre (1) (Metode A)

- 8,5 g palladium på 5 % våt trekull (50 % vann) tilsettes i en indre atmosfære til en  
25 blanding av 11,33 g 3-klor-6-metyl-benzo(b)tiofen-2-karboksylik syre (18), 135 ml N,N-  
dimetylformamid, 15 ml 3,3 M NaOH og 40 ml metanol/vann 9/1. Etter repeterte  
vakuumhydrogensykluser opprettholdes suspensjonen under omrøring i en hydrogen-  
atmosfære ved omgivelsestemperatur i 20-24 timer. Blandingen behandles inert, og  
filtreres gjennom en Celite-pute, og katalysatoren vaskes med 150 ml metanol. Filtratet  
30 evaporeres inntil tørighet: 500 ml vann og 40 ml 1N HCl tilsettes, og løsningen opprett-  
holdes under omrøring i 1 time. Suspensjonen filtreres og faststoffet vaskes med 200  
ml vann og tørkes. Etter tørking oppnås 8,71 g av forbindelse (1) i form av et hvitt  
faststoff; utbytte = 90,6 %. HPLC-renhet= 99,3 %.

MS m/z: 191 (M-H)<sup>-</sup>

- 35 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 600 MHz): d (ppm) 13,35 (broad singlet, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,88 (d,

1 H, J = 8,2), 7,84 (s, 1 H), 7,30 (dd, 1 H, J = 1,0 Hz, J = 8,2 Hz).

Eksempel 16. 6-metyl-benzo(b)tiofen-2-karboksylik syre (1) (Metode B)

- 5 En suspensjon av 0,745 g palladium på 5 % våt trekull (50 % vann) i 5 ml metanol tilsettes i en inert atmosfære til en blanding av 1,133 g 3-klor-6-metyl-benzo(b)tiofen-2-karboksylik syre (18) i 17,5 ml tetrahydrofuran, 5 ml 1N NaOH og 17,5 ml metanol. Suspensjonen opprettholdes deretter under omrøring i en hydrogenatmosfære ved omgivelsestemperatur i 18-20 timer. Blandingen gjøres inert og filtreres gjennom en
- 10 Celitepute, og katalysatoren vaskes ved 30 ml metanol. Filtratet evaporeres inntil tørrhet ved lavt trykk, og 30 ml 1N HCl og 150 ml etylacetat tilsettes til resten. Den organiske fase vaskes med saltløsning (2 x) og evaporeres inntil tørrhet. 0,927 g forbindelse (1) oppnås i form av et hvitt faststoff; HPLC-renhet = 97 %, utbytte = 96,4 %.

- 15 Eksempel 17. 6-metyl-benzo(b)tiofen-2-karboksylik syre (1) (Metode C) (MeOH/vann og ammonium format)

- En suspensjon av palladium på 5 % våt trekull (50 % vann) (1,065 g) og ammonium format (2,52 g) i metanol (30 ml) omrøres i 20 minutter i en inert atmosfære; en løsning
- 20 av 2,52 g ammonium format i 5 ml vann og en løsning bestående av 2,26 g 3-klor-6-metyl-benzo(b)tiofen-2-karboksylik syre (18), 70 ml metanol og 10 ml 1N NaOH tilsettes deretter. Blandingen holdes deretter under refluxomrøring i en inert atmosfære i 15 timer. 0,425 g Pd/C (5 % fukt) tilsettes deretter, og reaksjonsblandingen opprettholdes igjen under reflux i 24 timer. Blandingen avkjøles deretter, fortynnes
- 25 med metanol, filtreres gjennom en Celitepute, og katalysatoren vaskes med ytterligere metanol. Filtratet evaporeres deretter inntil tørrhet ved lavt trykk og resten behandles med 70 ml 1N HCl og 250 ml etylacetat. Den organiske fase vaskes med saltløsning (3 x) og evaporeres inntil tørrhet, for å oppnå 1,82 g forbindelse (1) i form av et hvitt faststoff HPLC -renhet= 98,2 %, utbytte = 94,7 %.

30

Eksempel 18. Ibodutant (Metode A)

- 4,43 g av (3), 5,64 g av (4) og 60 ml etylacetat introduseres inn i en 250 ml flaske i en inert atmosfære; og suspensjonen som oppnås oppvarmes deretter og holdes under
- 35 reflux i 15 timer. Suspensjonen filtreres og faststoffet vaskes med etylacetat (2 x) og

tørkes og gir 19,81 g av ibodutant i form av et hvitt faststoff. Korrigert utbytte: 98 %

HPLC-renhet: 99,7 %

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): d (ppm) 0,99-1,15 (m, 4H), 1,30-1,44 (m, 1H), 1,44-1,84 (m, 13H), 1,85-1,95 (m, 1H), 1,85-1,95 (m, 1H), 1,97-2,08 (d, 2H, J = 7,2 Hz), 2,24 (dt, 1H, J = 13,2 e 8 Hz), 2,46 (s, 3H), 2,65-2,77 (d, 2 H, J = 10,8 Hz), 2,85 (dd, 1H, J = 14,0 e 10,8 Hz), 2,91-3,01 (m, 2H), 3,19 (dd, 1H, J = 14,0 e 4,0 Hz), 3,22-3,31 (m, 2H), 3,81 (d, 2H, J = 10,8 Hz), 4,41-4,51 (m, 1H), 7,08-7,25 (m, 5H), 7,29 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,48 (t, 1H, J = 5,6 Hz), 7,82 (s, 1H), 7,84-7,90 (m, 2H), 8,24 (s, 1H), 8,82 (s, 1H).

HPLC: Symmetri, C18, 3,5 µm, 100 x 4,6 mm, Mobil fase A = CH<sub>3</sub>CN, Mobil fase B =

K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 20 mM pH = 2.2 / CH<sub>3</sub>CN 65/35. Gradienteluering utføres med følgende protokoll:

| Tid (min) | % A | % B |
|-----------|-----|-----|
| 0         | 0   | 100 |
| 7         | 0   | 100 |
| 20        | 77  | 23  |
| 25        | 77  | 23  |
| 26        | 0   | 100 |
| 30        | 0   | 100 |

Strømningsrate: 1 ml/min, detektor: UV, λ = 220 nm, injeksjonsvolum: 20 µl,

temperatur: 30°C, RT (ibodutant) = 5 minutter

Smeltepunkt: 193-195°C (Kofler)

MS (m/z): 645 (MH<sup>+</sup>, 100 %), 360 (20 %), 286 (10 %)

Enkeltkrystallrøntgenkrystallografi: se Altamura et al., Acta Crystallographica Section B, 2006, 62, 889-896.

#### Eksempel 19. Ibodutant (Metode B)

14,3 g (16), 57 ml N,N-dimetylformamid, 4,45 ml DIPEA og 9,9 g EDAC introduseres inn i en 100 ml flaske. Blandingen holdes under omrøring ved omgivelsestemperatur i 18 timer; 16,8 g av (4) og 4,05 ml DIPEA tilsettes deretter til flasken, og den

resulterende blanding omrøres ved omgivelsestemperatur i 21 timer.

Reaksjonsblandingen dryppes inn i en løsning av 0,5 M NaOH avkjølt til tilnærmet 10°C. Suspensjonen som oppnås opprettholdes under omrøring ved tilnærmet 10°C i 3 timer, filtreres deretter og faststoffet vaskes med vann.

- 5 Faststoffet knuses deretter med vann og filtreres igjen, vaskes med vann og tørkes. 27,1 g av ubearbeidet ibodutant i form av et hvitt faststoff oppnås; utbytte = 90,1 %, HPLC-renhet = 98 %.

#### Krystallisering av ibodutant

- 10 27 g ibodutant solubiliseres i absolutt etanol ved tilnærmet 70°C, og løsningen konsentreres deretter. Suspensjonen omrøres ved omgivelsestemperatur i tilnærmet 3 timer og ved 0°C i tilnærmet 15 timer, og filtreres; faststoffet vaskes med en etanol/ metyl-tert-butyleter-blanding = 1/3. Faststoffet tørkes deretter under vakuum ved 40°C til konstant vekt, og 25,1 g ibodutant oppnås. Krystalliseringsutbytte: 93 %.

- 15 Produktet, som korresponderer til karakteristika beskrevet i eksempel 18, har en HPLC-renhet på 99,85 %.

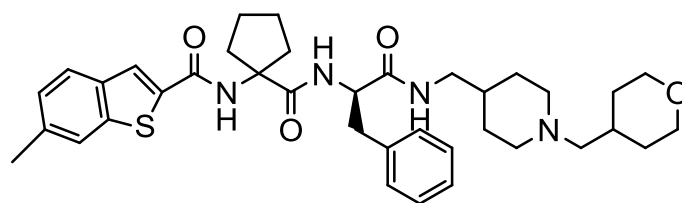
#### Eksempel 20. Ibodutant (Metode C)

- 20 3,0 g forbindelse (16) suspenderes i en 100 ml flaske i 39 ml diklormetan og 1,50 ml trietylamin tilsettes; løsningen som oppnås avkjøles til 0°C, og 1,45 ml isobutyl klorformat tilsettes. Etter 30 minutters omrøring ved 0°C, dannes det forbindelse (3), og HPLC-renhet som overstiger 99 %, ble observert. Reaksjonsblandingen returneres
- 25 deretter til omgivelsestemperatur og vaskes med 0,5 M HCl (2 x) og vann (2 x). Et oppløsningsmiddelbytte utføres med etylacetat ved atmosfærisk trykk til et restvolum på tilnærmet 40 ml; 3,56 g av forbindelse (4) tilsettes, og blandingen refluksoppvarmes i 9 timer og over natten ved 55°C. Suspensjonen avkjøles til omgivelsestemperatur og filtreres; faststoffet som oppnås vaskes med etylacetat (2 x) og ovenstørkes under
- 30 vakuum ved 40°C for å oppnå 4,60 g ibodutant, nemlig et utbytte på 72 %. Produktet, som korresponderer til karakteristika beskrevet i eksempel 18, har en HPLC-renhet på 99,9 %.

**KRAV**

1. Fremgangsmåte for fremstilling av forbindelsen ibodutant

5

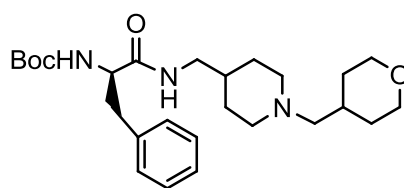


ibodutant

som omfatter:

- a) fremstilling av mellomprodukt (12)

10

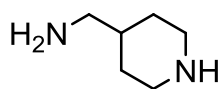


(12)

med følgende trinn:

15

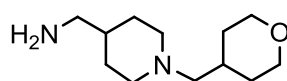
- a') beskyttelse av det primære amin av 4-aminometyl-piperidin (2)



(2)

20

med etyl-trifluoracetat, etterfulgt av reduktiv aminering av beskyttet 4-aminometyl-piperidin med 4-formyl-tetrahydropyran og en boran og med avbeskyttelse i basisk medium for å gi et mellomprodukt diamin (11)

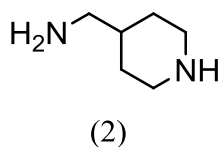


25

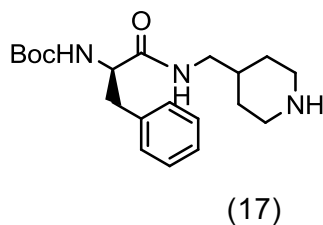
25

b') omdanning av diamin (11) med Boc-D-Phe for å gi mellomprodukt (12) eller alternativt gjennom følgende trinn:

a'') omdanning mellom 4-aminometyl-piperidin (2)

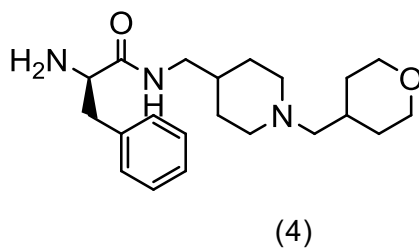


og Boc-D-Phe(OSu) for å gi mellomprodukt (17)

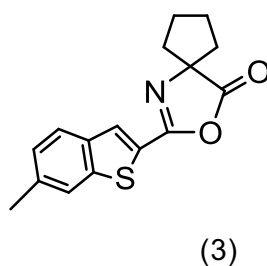


b'') reduktiv aminering av (17) med 4-formyl-tetrahydropyran og et boran for å gi mellomprodukt (12),

b) avbeskyttelse av mellomprodukt (12) for å gi (4)



c) omdanning mellom (4) og forbindelse (3)



for dermed å oppnå sluttproduktet.

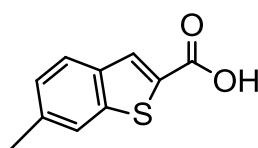
2. Fremgangsmåte i samsvar med krav 1, hvor omdanningen mellom forbindelser (3) og (4) i trinn c) utføres i AcOEt som oppløsningsmiddel, i en tid på 10 til 30 timer.

3. Fremgangsmåte i samsvar med krav 1, hvor nevnte boran  $\text{Na}(\text{AcO})_3\text{BH}$  anvendes i den reductive aminering av trinnene a') og b").

4. Fremgangsmåte i samsvar med krav 1, karakterisert ved at den ytterligere omfatter krystallisering av ibodutant i etanol.

5. Fremgangsmåte i samsvar med krav 1, karakterisert ved at den ytterligere omfatter følgende trinn for fremstilling av forbindelse (3):

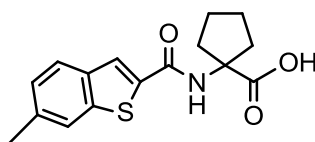
a) aktivering av 6-metyl-2-benzo[b]tiofenkarboksylisk syre av formel (1)



(1)

til det korresponderende acyl klorid;

b) reaksjon mellom (1) og 1-amin-alfa,alfa-syklopentan karboksylisk syre for å gi mellomproduktet (16)



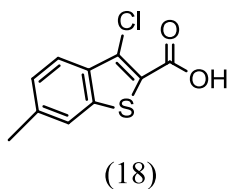
(16)

c) ringdannelse av (16) til det korresponderende oksazolon av forbindelse (3).

6. Fremgangsmåte i samsvar med krav 5, karakterisert ved at den ytterligere omfatter fremstilling av 6-metyl-2-benzo[b]tiofenkarboksylisk syre (1) ved

27

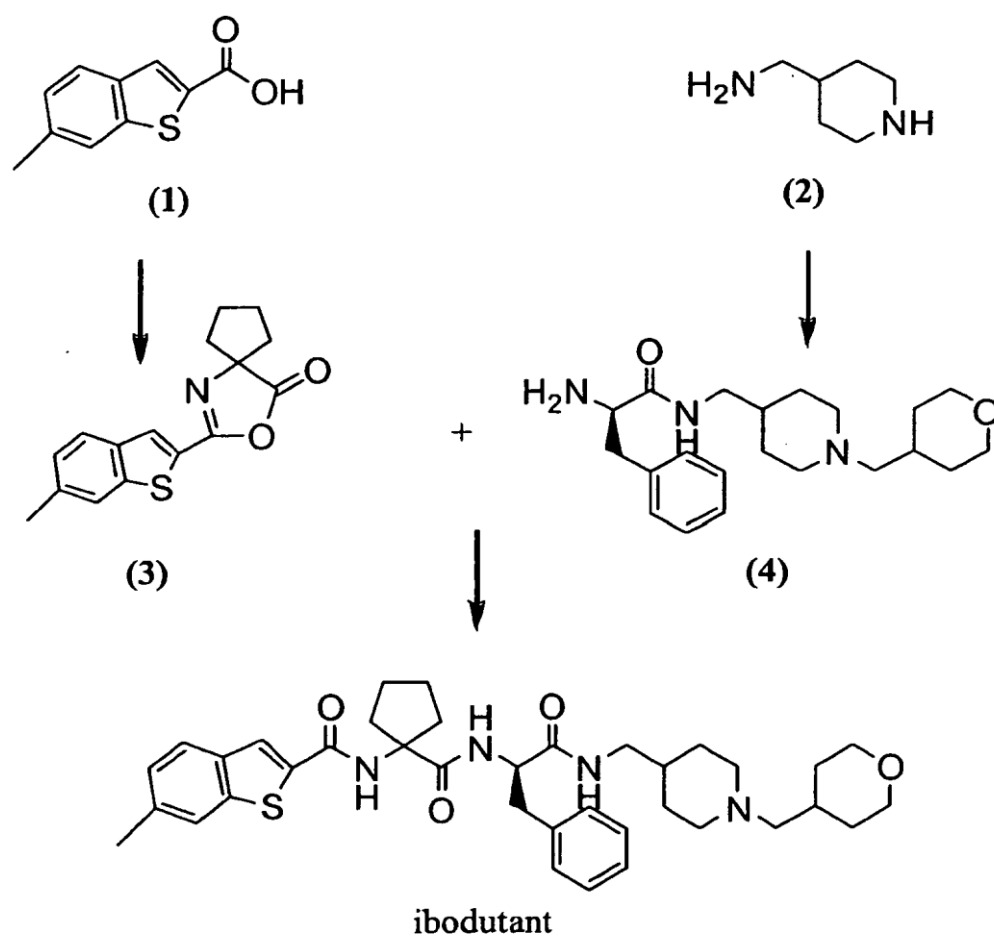
hjelp av katalytisk hydrodehalogenering på Pd/C av 3-klor-6-metyl-2-benzo[b]-tiofen-karboksylik syre (18)



5

7. Fremgangsmåte i samsvar med krav 1 og 5, hvor nevnte oksazolon av formel (3) oppnås fra (16) og omdannes umiddelbart, uten isolering og rensing, med mellomprodukt (4) for å gi et finale produkt ibodutant.

10



Figur