



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2488512 B1**

NORGE

(19) NO

(51) Int Cl.

C07D 401/12 (2006.01)

A61K 31/4704 (2006.01)

A61K 31/473 (2006.01)

A61K 31/4745 (2006.01)

A61K 31/4747 (2006.01)

A61K 31/517 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61K 31/551 (2006.01)

A61P 11/06 (2006.01)

A61P 25/06 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 471/10 (2006.01)

C07D 471/20 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2014.03.24
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2013.11.27
(86)	Europeisk søknadsnr	10768347.6
(86)	Europeisk innleveringsdag	2010.10.13
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2012.08.22
(30)	Prioritet	2009.10.14, US, 251477 P
(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 RS SE SI SK SM TR
(73)	Innehaver	Bristol-Myers Squibb Company, Route 206 & Province Line Road, Princeton, NJ 08543-4000, US-USA
(72)	Oppfinner	LUO, Guanglin, c/o Bristol-Myers Squibb Company5 Research ParkwayWallingford, Connecticut 06492, US-USA DUBOWCHIK, Gene M., c/o Bristol-Myers Squibb Company5 Research ParkwayWallingford, Connecticut 06492, US-USA MACOR, John E., c/o Bristol-Myers Squibb Company5 Research ParkwayWallingford, Connecticut 06492, US-USA
(74)	Fullmektig	Tandbergs Patentkontor AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	Cgrp-reseptorantagonister
(56)	Anførte publikasjoner	EP-A1- 1 726 590 WO-A1-2006/044504 WO-A2-2006/047196 WO-A2-2009/126530 PRASAD ET AL: "Enantioselective synthesis of aminobenzazepinones", TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 48, no. 15, 15 March 2007 (2007-03-15), pages 2661-2665, XP005924239, ISSN: 0040-4039, DOI: DOI:10.1016/J.TETLET.2007.02.078

Beskrivelse

BAKGRUNN FOR OPPFINNELSEN

[0001] Denne offentliggjøringen vedrører generelt de nye forbindelsene med formel I, inkludert farmasøytisk akseptable salter, som er CGRP-reseptorantagonister.

Offentliggjøringen vedrører også farmasøytiske sammensetninger og fremgangsmåter for anvendelse av forbindelsene ved behandling av CGRP-relaterte lidelser, inkludert migrenehodepiner, nevrogen vasodilasjon, nevrogen inflammasjon, termal skade, kretsløpssjokk, hetetokter assosiert med overgangsalderen, luftveisinflammatoriske sykdommer, slik som astma og kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS).

[0002] Calcitonin gen-relatert peptid (CGRP) er et naturlig forekommende 37-aminosyre-peptid først identifisert i 1982 (Amara, S. G. et al, Science 1982, 298, 240-244). To former av peptidet uttrykkes (α CGRP og β CGRP) som avviker med én og tre aminosyrer hos henholdsvis rotter og mennesker. Peptidet er vidt distribuert i både det perifere (PNS) og i sentralnervesystemet (CNS), lokalisert hovedsakelig i sensorisk afferente og sentrale neuroner, og viser en rekke biologiske effekter, deriblant vasodilatasjon.

[0003] Når frigjort fra cellen, binder CGRP til spesifikke celleoverflate G-proteinkoblede reseptorer, og utøver sin biologiske virkning hovedsakelig ved aktivering av intracellulær adenylatsyklase (Poyner, D. R. et al, Br J Pharmacol 1992, 105, 441-7; Van Valen, F. et al, Neurosci Lett 1990, 119, 195-8.). To klasser av CGRP-reseptorer, CGRP1 og CGRP2, har blitt foreslått basert på de antagonistiske egenskapene til peptidfragmentet CGRP (8-37) og evnen til lineære analoger av CGRP å aktivere CGRP2-reseptorer (Juaneda, C. et al. TiPS 2000, 21, 432-438). Men det er mangel på molekylære bevis for CGRP2-reseptoren (Brain, S. D. et al, TiPS 2002, 23, 51-53). CGRP1-reseptoren har tre komponenter: (i) en 7-transmembran calcitoninreseptorlignende reseptor (CRLR), (ii) enkelt transmembranreseptoraktivitet som modifiserer proteintype én (RAMP1); og (iii) det intracellulære reseptorkomponentproteinet (RCP) (Evans B. N. et al., J Biol Chem. 2000, 275, 31438-43). RAMP1 er nødvendig for transport av CRLR til plasmamembranen og for ligandbinding til CGRP-reseptoren (McLatchie, L. M. et al, Nature 1998, 393, 333-339). RCP er nødvendig for signaltransduksjon (Evans B. N. et al., J Biol Chem. 2000, 275, 31438-43). Det er kjente artsspesifikke forskjeller i binding av små molekylantagonister til CGRP-reseptoren med typisk større affinitet sett for antagonismen av den humane reseptoren enn for andre arter (Brain, S. D. et al, TiPS 2002, 23, 51-53). Aminosyresekvensen til RAMP1 bestemmer artsselektivitet, særlig er aminosyreresten Trp74 ansvarlig for fenotypen til den humane reseptoren (Mallee et al. J Biol Chem 2002, 277, 14294-8).

[0004] Inhibitorer på reseptornivået til CGRP er postulert å være nyttige i patofysiologiske tilstander der overdreven CGRP-reseptoraktivering har funnet

sted. Noen av disse inkluderer nevrogen vasodilasjon, nevrogen inflammasjon, migrene, kløsterhodepine og andre hodepiner, termisk skade, kretsløpssjokk, menopausale hetetokter og astma. CGRP-reseptoraktivering har blitt innblandet i patogenesen av migrenehodepine (Edvinsson L. CNS Drugs 2001;15(10):745-53; Williamson, D. J. Microsc. Res. Tech. 2001, 53, 167-178.; Grant, A. D. Brit. J. Pharmacol. 2002, 135, 356-362.). Serumnivåer av CGRP er forhøyet under migrene (Goadsby PJ, et al. Ann Neurol 1990; 28:183-7) og behandling med antimigrenemidler returnerer CGRP-nivåer til normalt sammenfallende med lindring av hodepine (Gallai V. et al. Cephalalgia 1995;15: 384-90). Migrenepasienter viser forhøyede basale CGRP-nivåer sammenlignet med kontroller (Ashina M, et al., Pain 2000, 86(1-2):133-8, 2000). Intravenøs CGRP-infusjon gir varig hodepine hos personer med migrene (Lassen LH, et al. Cephalalgia 2002 februar;22(1):5461). Prekliniske studier av hund og rotte rapporterte at systemisk CGRP-blokkade med peptidantagonisten CGRP (8-37) ikke endrer hvilende systemisk hemodynamikk ei heller regional blodstrøm (Shen, Y-T. et al, J Pharmacol Exp Ther 2001, 298, 551-8). Dermed kan CGRP-reseptorantagonister presentere en ny behandling for migrene som unngår kardiovaskulære forpliktelser av aktiv vasokonstriksjon forbundet med ikke-selektive 5-HT1B/1D-agonister, 'triptaner' (f.eks. sumatriptan).

[0005] CGRP-antagonister har vist effekt i humane kliniske forsøk. Se Davis CD, Xu C. Curr Top Med Chem. 2008 8(16):1468-79; Benemei S, Nicoletti P, Capone JG, Geppetti P. Curr Opin Pharmacol. 2009 9(1):9-14. E-pub. 20. jan. 2009; Ho TW, Ferrari MD, Dodick DW, Galet V, Kost J, Fan X, Leibensperger H, Froman S, Assaid C, Lines C, Koppen H, Winner PK. Lancet. 2008 372:2115. E-pub. 25. nov. 2008; Ho TW, Mannix LK, Fan X, Assaid C, Furtek C, Jones CJ, Lines CR, Rapoport AM; Neurology 2008 70:1304. E-pub. 3. okt. 2007.

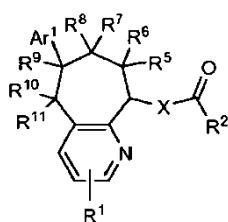
[0006] CGRP-reseptorantagonister har blitt offentliggjort i PCT-publikasjoner WO 2004/092166, WO 2004/092168, og WO 2007/120590.

[0007] Oppfinnelsen tilveiebringer tekniske fordeler, for eksempel er forbindelsene nye og inhiberer CGRP. I tillegg tilveiebringer forbindelsene fordeler for farmasøytisk anvendelse, for eksempel med hensyn til én eller flere av deres virkningsmekanismer, binding, inhiberingseffekt, målselektivitet, løselighet, sikkerhetsprofiler eller biotilgjengelighet.

BESKRIVELSE AV OPPFINNELSEN

[0008] Foreliggende oppfinnelse omfatter en serie av CGRP-antagonistforbindelser, inkludert farmasøytisk akseptable salter, sammensetninger, fremgangsmåter for fremstilling av disse og anvendelse av dem i terapeutisk behandling.

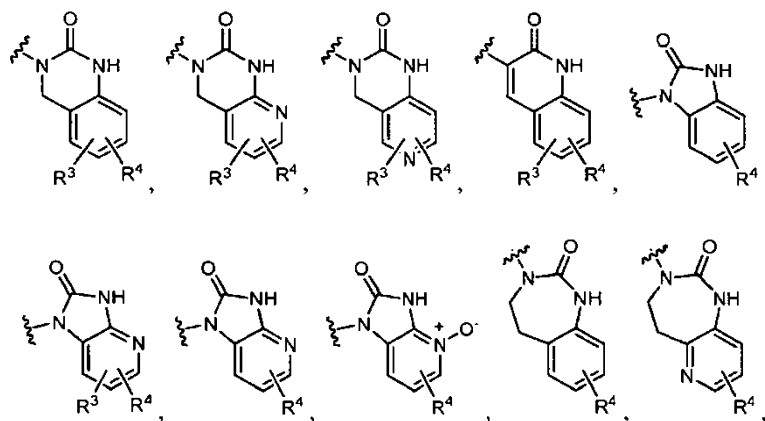
[0009] Ett aspekt ved oppfinnelsen er en forbindelse med formel I



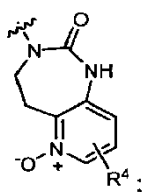
I

der:

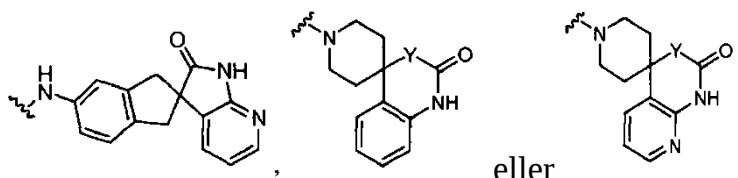
- 5 R^1 er hydrogen, cyano, halo, alkyl, haloalkyl, alkoksy, amino, alkylamino, dialkylamino, azetidinyll, pyrrolidinyll eller piperidinyll;
 R^2 er piperidinyll substituert med 1 substituent valgt fra gruppen bestående av



og



eller R^2 er



eller

;

R^3 er hydrogen, halo, cyano, alkyl, haloalkyl, alkoksy eller haloalkoksy;

20 R^4 er hydrogen, halo, cyano, alkyl, haloalkyl, alkoksy eller haloalkoksy;

R^5 er hydrogen, hydroksy, alkoksy, haloalkoksy, azido, amino, alkylamino eller dialkylamino;

R^6 er hydrogen, hydroksy, alkoksy, haloalkoksy, azido, amino, alkylamino eller dialkylamino;

R^7 er hydrogen, hydroksy, alkoksy, haloalkoksy, azido, amino, alkylamino eller dialkylamino;

R^8 er hydrogen, hydroksy, alkoksy, haloalkoksy, azido, amino, alkylamino eller dialkylamino;

5 R^9 er hydrogen, hydroksy, alkoksy, haloalkoksy, azido, amino, alkylamino eller dialkylamino;

R^{10} er hydrogen, hydroksy, alkoksy, haloalkoksy, azido, amino, alkylamino eller dialkylamino;

10 R^{11} er hydrogen, hydroksy, alkoksy, haloalkoksy, azido, amino, alkylamino, dialkylamino, alkoksykarbonyl eller benzyloksykarbonyl;

eller R^{10} og R^{11} tatt sammen er O eller N-OH;

forutsatt at minst én av R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} eller R^{11} ikke er hydrogen;

Ar^1 er fenyl substituert med 0-3 substituenten utvalgt fra gruppen bestående av cyano, halo, alkyl, haloalkyl, alkoksy, haloalkoksy og alkylSO₂;

15 X er O, CH₂ eller NH; og

Y er en binding, O, CH₂ eller NH;

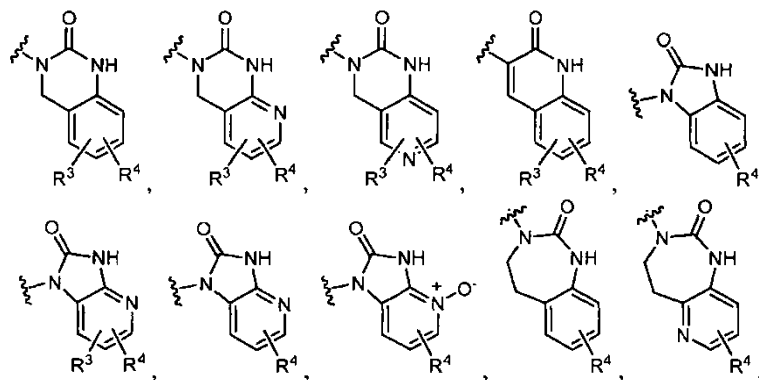
eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

[0010] Et annet aspekt ved oppfinnelsen er en forbindelse med formel I der:

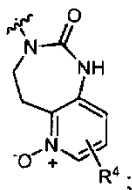
20 R^1 er hydrogen, cyano, halo, alkyl, haloalkyl, alkoksy, amino, alkylamino, dialkylamino, azetidiny, pyrrolidinyl eller piperidinyl;

R^2 er piperidinyl substituert med en substituent utvalgt fra gruppen bestående av

25

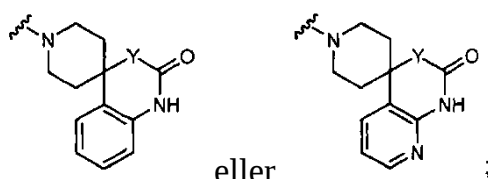


og



30

eller R^2 er



R^3 er hydrogen, halo, cyano, alkyl, haloalkyl, alkoksy eller haloalkoksy;

R^4 er hydrogen, halo, cyano, alkyl, haloalkyl, alkoksy eller haloalkoksy;

5 R^5 er hydrogen, hydroksy, alkoksy, haloalkoksy, azido, amino, alkylamino eller dialkylamino;

R^6 er hydrogen, hydroksy, alkoksy, haloalkoksy, azido, amino, alkylamino eller dialkylamino;

10 R^7 er hydrogen, hydroksy, alkoksy, haloalkoksy, azido, amino, alkylamino eller dialkylamino;

R^8 er hydrogen, hydroksy, alkoksy, haloalkoksy, azido, amino, alkylamino eller dialkylamino;

R^9 er hydrogen, hydroksy, alkoksy, haloalkoksy, azido, amino, alkylamino eller dialkylamino;

15 R^{10} er hydrogen, hydroksy, alkoksy, haloalkoksy, azido, amino, alkylamino eller dialkylamino;

R^{11} er hydrogen, hydroksy, alkoksy, haloalkoksy, azido, amino, alkylamino eller dialkylamino;

eller R^{10} og R^{11} tatt sammen er okso;

20 forutsatt at minst én av R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} eller R^{11} ikke er hydrogen;

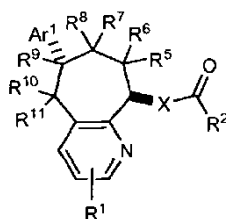
Ar^1 er fenyl substituert med 0-3 substituenten valgt fra gruppen bestående av cyano, halo, alkyl, haloalkyl, alkoksy, haloalkoksy og alkylSO₂;

X er O, CH₂ eller NH; og

Y er en binding, O, CH₂ eller NH;

25 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

[0011] Et annet aspekt ved oppfinnelsen er en forbindelse med formel I med den angitte stereokjemien.

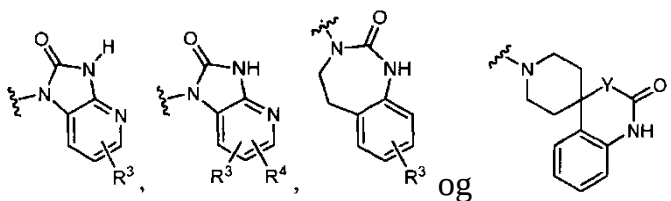


30

[0012] Et annet aspekt ved oppfinnelsen er en forbindelse med formel I der

R^1 er hydrogen, halo, cyano, amino, alkylamino eller dialkylamino,

R^2 er piperidinyl substituert med 1 substituent utvalgt fra gruppen bestående av



R^3 er hydrogen eller halo;

5 R^4 er hydrogen eller halo; eller

R^5 er hydrogen eller hydroksy;

R^6 er hydrogen;

R^7 er hydrogen;

R^8 er hydrogen;

10 R^9 er hydrogen eller hydroksy;

R^{10} er hydrogen, hydroksy, azido, amino, alkylamino eller dialkylamino;

R^{11} er hydrogen;

eller R^{10} og R^{11} tatt sammen er okso;

forutsatt at minst én av R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} eller R^{11} ikke er hydrogen;

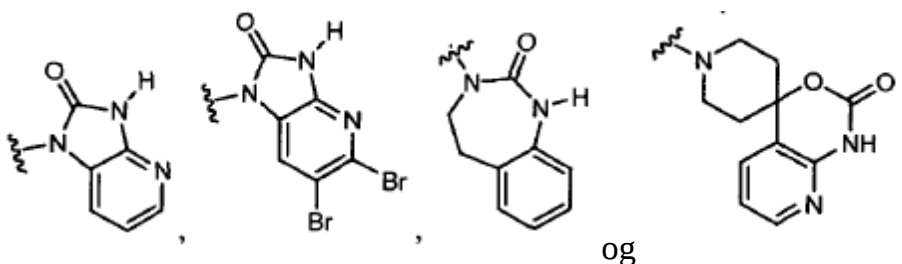
15 Ar^1 er fenyl substituert med 0-2 halosubstituent;

X er O, CH_2 eller NH; og

Y er O;

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

20 **[0013]** Et annet aspekt ved oppfinnelsen er en forbindelse med formel I der R^1 er hydrogen; R^2 er piperidinyll substituert med 1 substituent utvalgt fra gruppen bestående av



25

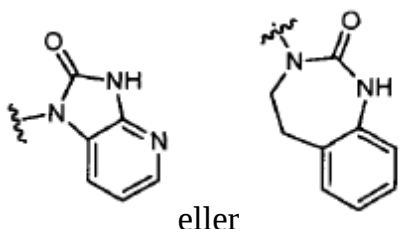
R^5 er hydrogen eller hydroksy; R^6 er hydrogen; R^7 er hydrogen, R^8 er hydrogen; R^9 er hydrogen eller hydroksy; R^{10} er hydroksy, azido eller amino; R^{11} er hydrogen; eller R^{10} og R^{11} tatt sammen er okso; forutsatt at minst én av R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} eller R^{11} ikke er hydrogen; Ar^1 er fenyl eller difluorfenyl; X er O, CH_2 eller NH; og Y er O, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

30

[0014] Et annet aspekt ved oppfinnelsen er en forbindelse med formel I der R^1 er hydrogen, cyano, halo, alkyl, haloalkyl, alkoksy, amino, alkylamino, dialkylamino,

azetidinyll, pyrrolidinyll eller piperidinyll.

[0015] Et annet aspekt ved oppfinnelsen er en forbindelse med formel I der R^2 er N-piperidinyll og er 4-substituert. Et annet aspekt ved oppfinnelsen er en forbindelse med formel I der substituenten er



[0016] Et annet aspekt ved oppfinnelsen er en forbindelse med formel I, der R^5 er hydrogen, R^6 er hydrogen, R^7 er hydrogen, R^8 er hydrogen, R^9 er hydrogen, R^{10} er hydroksy, azido eller amino, og R^{11} er hydrogen; eller der R^5 er hydrogen, R^6 er hydrogen, R^7 er hydrogen, R^8 er hydrogen, R^9 er hydrogen eller hydroksy, og R^{10} og R^{11} sammen er okso, eller der R^5 er hydrogen, R^6 er hydrogen, R^7 er hydrogen, R^8 er hydrogen, R^9 er hydroksy, R^{10} er hydrogen eller hydroksy, og R^{11} er hydrogen, eller der R^5 er hydroksy, R^6 er hydrogen, R^7 er hydrogen, R^8 er hydrogen, R^9 er hydrogen, R^{10} er hydrogen, og R^{11} er hydrogen.

[0017] Et annet aspekt ved oppfinnelsen er en forbindelse med formel I der Ar^1 er fenyl substituert med to halosubstituenten.

[0018] Et annet aspekt ved oppfinnelsen er en forbindelse med formel I der Ar^1 er 2,3-difluorfenyl.

[0019] Et annet aspekt ved oppfinnelsen er en forbindelse med formel I der X er O.

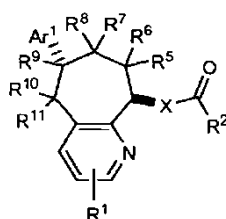
[0020] Omfanget for enhver forekomst av en variabel, inkludert R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^9 , R^{10} , R^{11} , Ar^1 , X, og Y kan anvendes uavhengig av hverandre med omfanget av enhver annen forekomst av en variabel substituent. Som sådan inkluderer oppfinnelsen kombinasjoner av de forskjellige aspektene.

[0021] Med mindre annet er angitt har disse begrepene følgende betydning. "Alkyl" betyr en rett eller forgrenet alkylgruppe som har 1 til 6 karboner, fortrinnsvis 1 til 3 karboner. "Alkenyl" betyr en rett eller forgrenet alkylgruppe som består av 2 til 6 karboner med minst én dobbeltbinding. "Sykloalkyl" betyr et monosyklisk ringsystem som består av 3 til 7 karboner. "Hydroksyalkyl," "alkoksy" og andre begreper med en substituert alkyl del inkluderer rettkjedede og forgrenede isomerer som består av 1 til 6 karbonatomer for alkyl delen. "Haloalkyl" og "haloalkoksy" inkluderer alle halogenerte isomerer fra monohalosubstituert alkyl til perhalosubstituert alkyl. "Aryl" inkluderer karbonykliske og heterosykliske aromatiske ringsystemer. "Amino" inkluderer primære, sekundære og tertiære amin deler. "Karbonyl" betyr CO. "Oksy" betyr -O-. "Aminokarbonyl" betyr -N(R)C(=O)-. "Oksykarbonyl" betyr -OC(=O).

"Metylenkarbonyl" betyr -CH₂CO(=O). "Amino(cyano)iminometyl" betyr -NHC(=NCN)-. Begreper i parentes og flere parenteser er ment å klargjøre bindingsforholdene for fagfolk på området. For eksempel betyr et begrep som for eksempel ((R)-alkyl) en alkylsubstituent ytterligere substituert med substituenten R.

[0022] Oppfinnelsen inkluderer alle farmasøytisk akseptable saltformer av forbindelsene. Farmasøytisk akseptable salter er de hvorved ionene ikke bidrar vesentlig til den fysiologiske aktiviteten eller toksisiteten til forbindelsene, og som sådan fungerer som farmakologiske ekvivalenter. Disse saltene kan lages i henhold til vanlige organiske teknikker ved å benytte kommersielt tilgjengelige reagenser. Noen anioniske saltformer inkluderer acetat, acistrat, besylat, bromid, klorid, citrat, fumarat, glukouronat, hydrobromid, hydroklorid, hydrojodid, jodid, laktat, maleat, mesylat, nitrat, pamoat, fosfat, suksinat, sulfat, tartrat, tosylat og xinofoat. Noen kationiske saltformer inkluderer ammonium, aluminium, benzatin, bismuth, kalsium, kolin, dietylamin, dietanolamin, litium, magnesium, meglumin, 4-fenylsykloheksylamin, piperazin, kalium, natrium, trometamin og sink.

[0023] Noen forbindelser ifølge oppfinnelsen kan eksistere i stereoisomere former, ett eksempel på dette er vist nedenfor. Oppfinnelsen inkluderer alle stereoisomere og tautomere former av forbindelsene.



[0024] Oppfinnelsen er ment å inkludere alle isotoper av atomer som forekommer i de foreliggende forbindelsene. Isotoper inkluderer de atomene som har samme atomnummer, men forskjellig massetall. Som et generelt eksempel og uten begrensning, inkluderer isotopene av hydrogen deuterium og tritium. Isotoper av karbon inkluderer ¹³C og ¹⁴C. Isotopisk-merkede forbindelser ifølge oppfinnelsen kan generelt fremstilles ved konvensjonelle teknikker kjent for fagfolk innen teknikken, eller ved fremgangsmåter analoge med de som er beskrevet i dette dokumentet, ved hjelp av en hensiktsmessig isotopisk merket reagens i stedet for den ikke-merkede reagensen som benyttes ellers. Slike forbindelser kan ha en rekke mulige anvendelser, for eksempel som standarder og reagenser for å bestemme biologisk aktivitet. I tilfellet med stabile isotoper, kan slike forbindelser ha potensiale til å fordelaktig modifisere biologiske, farmakologiske, eller farmakokinetiske egenskaper.

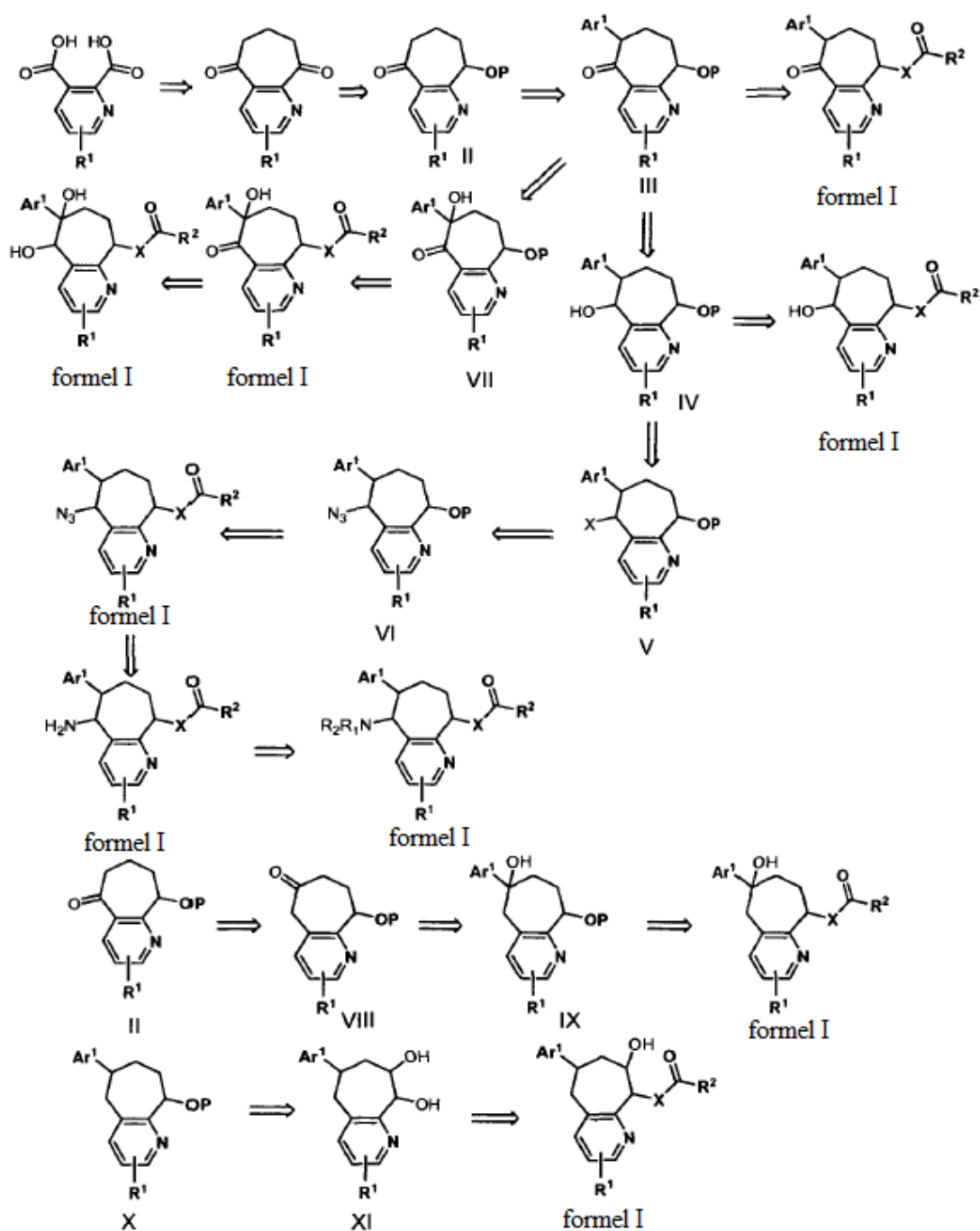
Syntetiske fremgangsmåter

[0025] Forbindelsene kan fremstilles ved fremgangsmåter kjent innen teknikken, inkludert de som er beskrevet nedenfor, og inkludert variasjoner innenfor teknikkens stand. Noen reagenser og mellomprodukter er kjent innen teknikken. Andre reagenser og mellomprodukter kan fremstilles ved fremgangsmåter kjent innen teknikken ved anvendelse av lett tilgjengelige materialer. De følgende fremgangsmåtene er ment for illustrerende formål og er ikke ment å begrense omfanget av oppfinnelsen. Det vil forstås av fagfolk innen teknikken at det finnes en rekke fremgangsmåter tilgjengelige for syntese av disse forbindelsene, og at syntesen av disse ikke er begrenset til fremgangsmåter tilveiebrakt i de følgende eksemplene. Variasjoner av forbindelsene og prosedyrene for å fremstille disse som ikke er illustrert er innenfor kjent teknikk. Variablene som beskriver de generelle strukturformlene og funksjonene i synteseskjemaene er forskjellig fra, og må ikke forveksles med variablene i patentkravene, eller resten av beskrivelsen. Disse variablene er bare ment å illustrere hvordan man kan fremstille noen av forbindelsene ifølge oppfinnelsen.

[0026] Forkortelser anvendt i skjemaene følger generelt konvensjonene som anvendes innen teknikken. Kjemiske forkortelser anvendt i beskrivelsen og eksemplene er definert som følger: "NaHMDS" for natrium-bis(trimetylsilyl)amid; "DMF" for N,N-dimetylformamid; "MeOH" for metanol; "NBS" for N-bromsuksinimid; "TFA" for trifluoreddiksyre; "LAH" for litiumaluminiumhydrid; "BOC", "DMSO" for dimetylsulfoksid, "h" for timer, "rt" for romtemperatur eller retensjonstid (sammenhengen vil angi dette), "min" for minutter; "EtOAc" for etylacetat, "THF" for tetrahydrofuran, "EDTA" for etylendiamintetraeddiksyre; "Et₂O" for dietyleter; "DMAP" for 4-dimetylaminopyridin; "DCE" for 1,2-dikloretan; "ACN" for acetonitril; "DME" for 1,2-dimetoksyetan; "HOBt" for 1-hydroksybenzotriazolhydrat, "DIEA" for diisopropyletylamin, "Nf" for CF₃(CF₂)₃SO₂-; og "TMOF" for trimetylortoformat.

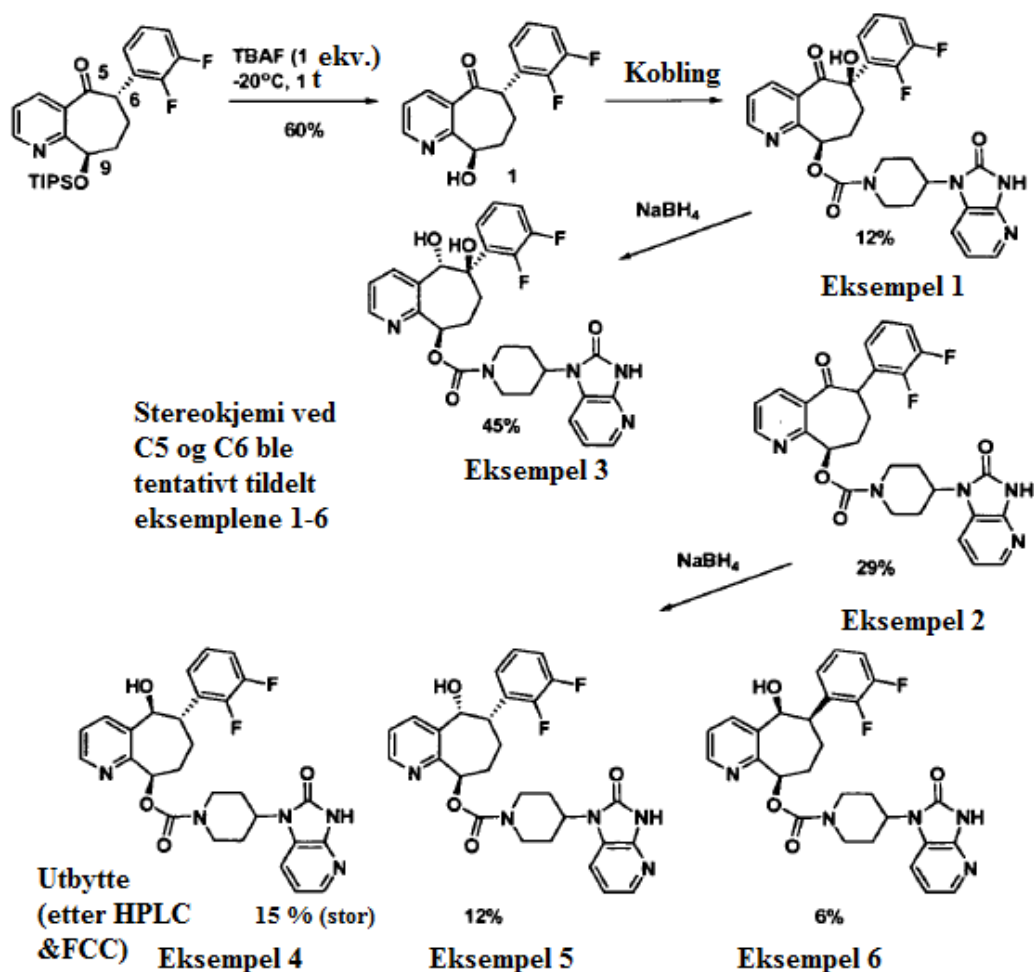
[0027] Noen av formel I-forbindelsene kan syntetiseres ved hjelp av følgende generelle skjemaer. Tidligere kjent struktur II kunne aryleres med forskjellig arylbromid for å generere III. III kan avbeskyttes og ytterligere prosesseres til keto-analoger med formel I. Ketongruppen i III kan være alfa-hydroksylert til VII, som videre kan omdannes til hydroksylketon og diolderivater med formel I. Alternativt kan ketongruppen til III reduseres til alkoholen IV, som kan enten direkte omdannes til hydroksylanaloger med formel I, eller omdannes til halogenerte analoger V. V kan omdannes til halogenerte mellomprodukter V. Gjennom azidmellomprodukter VI, kan forskjellige azid, aminderivater fremstilles. Ketongruppen av den tidligere kjente II kan overføres til ketonmellomproduktene VIII, og forskjellige arylgrupper kan tilsettes for å generere mellomprodukter IX, som deretter kan omdannes til hydroksylanaloger med formel I.

Tidligere kjente strukturer X kan dehydreres og di-hydroksyleres til mellomprodukter XI, som kan omdannes til stillingsmessige OH-analoger med formel I.



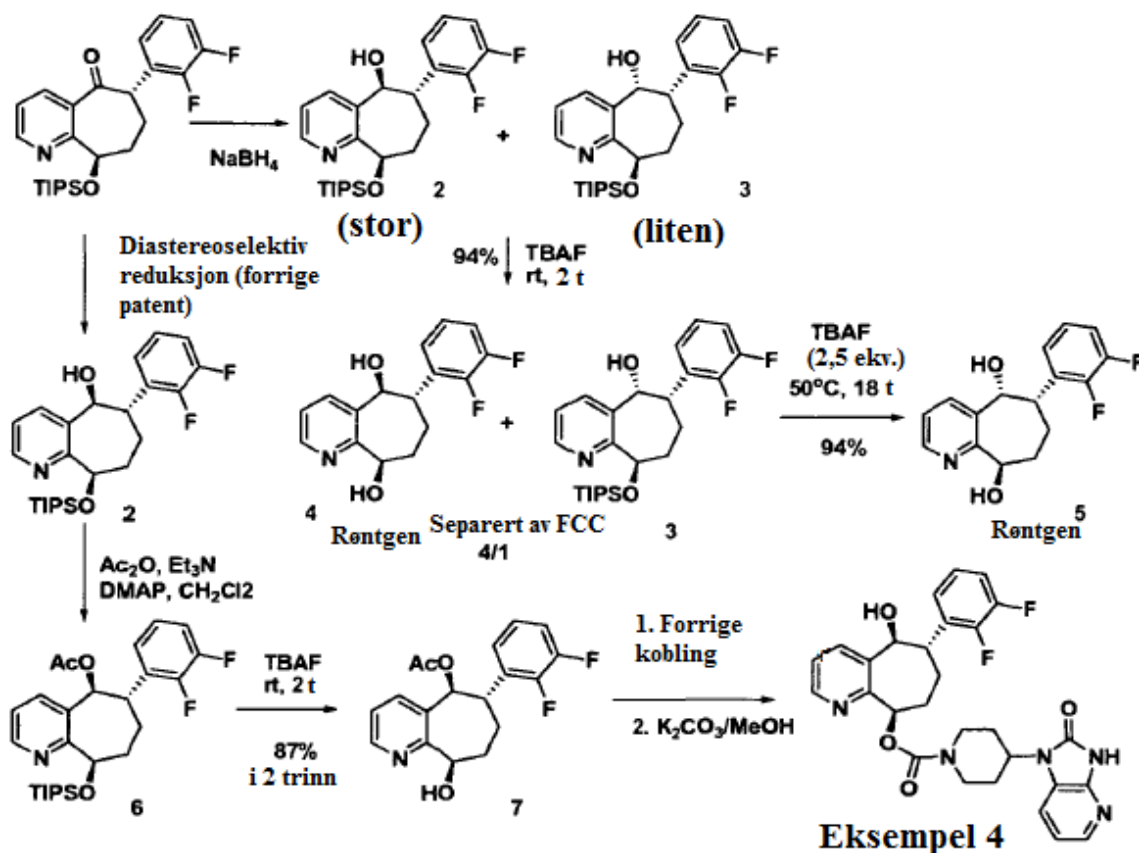
[0028] Som vist i skjema 1, etter avbeskyttelse av en tidligere beskrevet forbindelse, ble mellomprodukt 1 generert, som under standard koblingsbetingelser, genererte to forbindelser, eksemplene 1 og 2 (hydroksylgruppen ble sannsynligvis generert ved auto-oksidasjon av enolformen med restoksygen). Ketongruppene i 1 og 2 ble redusert for å generere eksemplene 3-6 etter grundig separering, rensing og karakterisering.

Skjema 1



[0029] Stereokjemien i eksempel 4 ble bevist og dets stereospesifikke syntese ble oppnådd ved forsøk vist i skjema 2. Enkel reduksjon av ketonet med natriumborhydrid ga to forbindelser, 2 og 3. Behandling av blandingen med TBAF ved romtemperatur avbeskyttet kun hovedkomponenten 2 til forbindelse 4, som lett ble skilt fra 3. Enkle krystaller ble oppnådd for røntgenanalyse, der cis-diolen ble bekreftet. Behandling av 3 med TBAF under forhøyet temperatur genererte trans-diol 5, hvis struktur også ble bekreftet ved røntgenanalyse. Diastereoselektiv reduksjon av ketongruppen ble oppnådd, og etter acetatbeskyttelse og TIPS-avbeskyttelse kunne mellomproduktet 7 omdannes til eksempel 4, hvis spektroskopiske egenskaper avstemte med de fra tidligere ikke-stereospesifikk syntese.

Skjema 2:

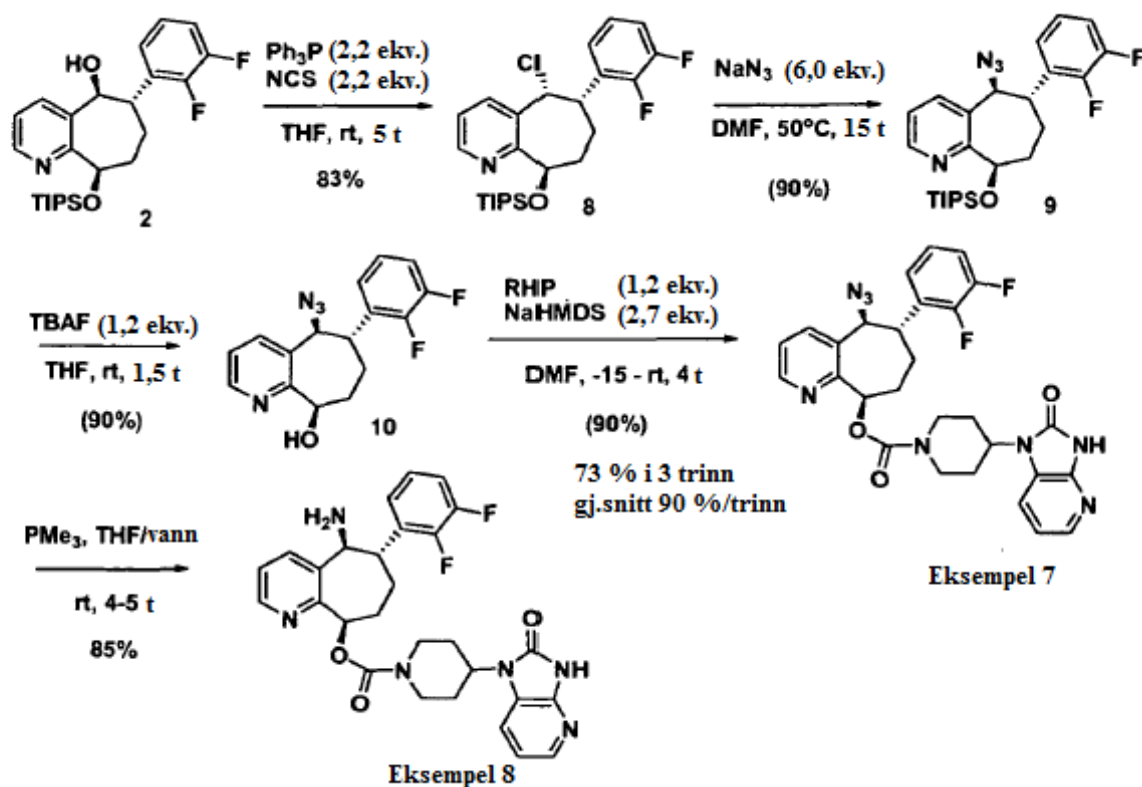


5

[0030] Som vist i skjema 3 kunne forbindelse 2 omdannes til kloridet 8 i 83 % utbytte ved behandling med trifenylfosfin og NCS. Kloridet 8 kunne omdannes til azid-mellomprodukt 9. Forbindelsene 8 og 9 var begge enkle stereoisomerer og reaksjonene gikk sannsynligvis gjennom dobbelt inversjon i det hydroksyl-bærende karbonsenteret. Etter avbeskyttelse med TBAF, ble forbindelse 10 oppnådd. Deretter, etter en standard koblingsreaksjon, ble eksempel 7 oppnådd med godt utbytte. Behandling av eksempel 7 med trifenylfosfin i THF ga aminoanalogen, eksempel 8.

10

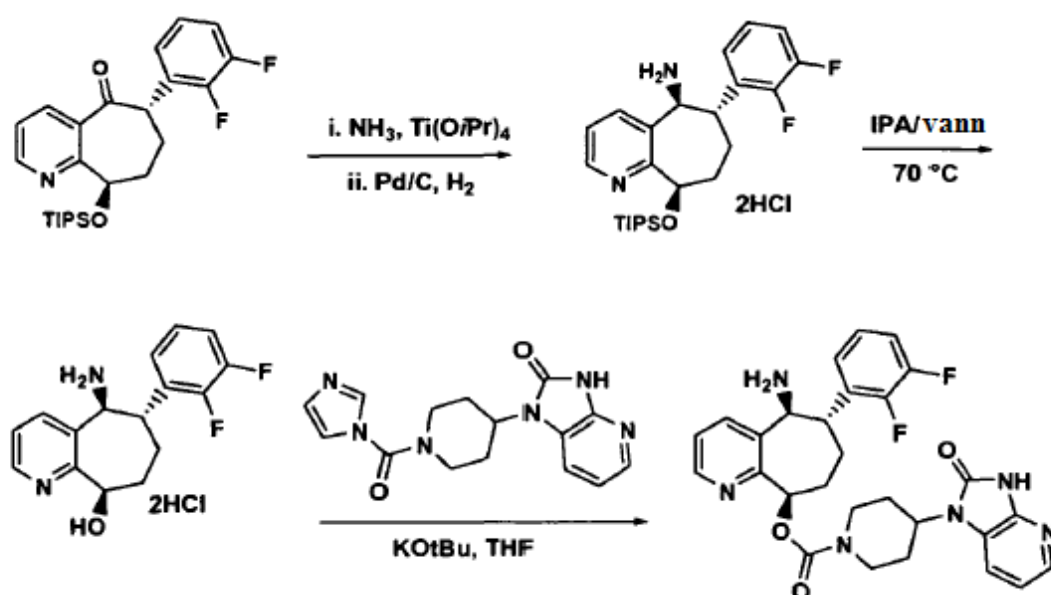
Skjema 3:



5

[0031] Skjema 3a viser en alternativ syntese av eksempel 8.

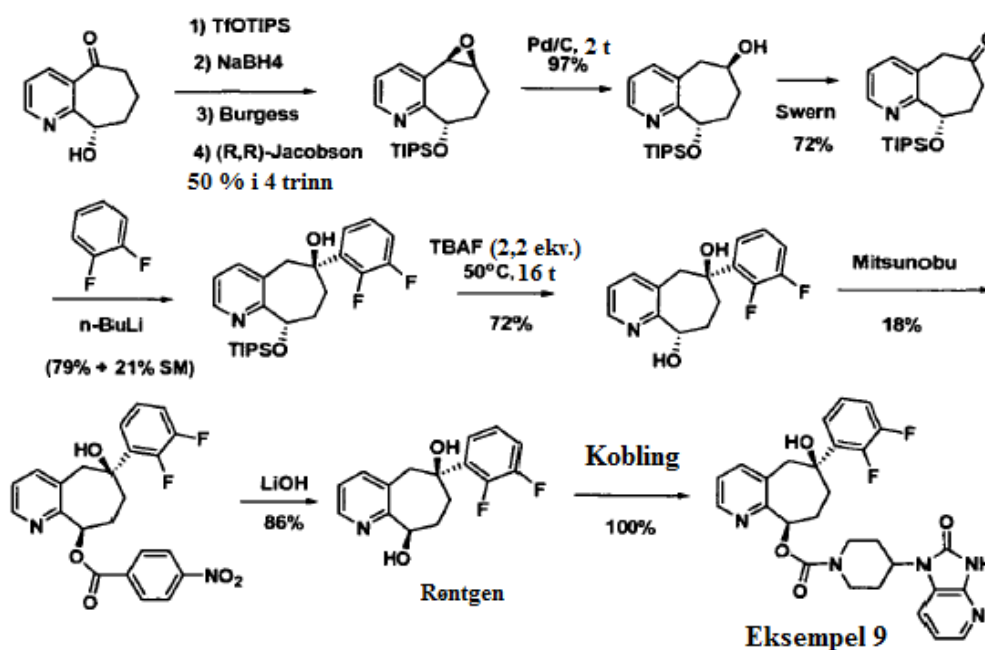
Skjema 3a:



10

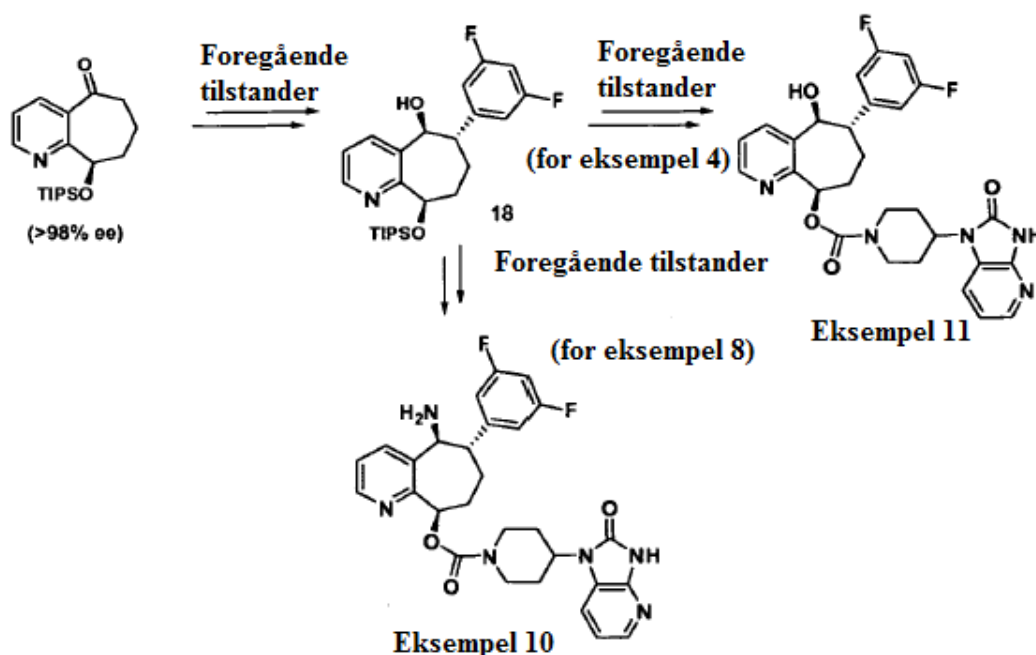
[0032] Som vist i skjema 4 ble et tidligere kjent (S)-hydroksylketon omdannet til det kirale epoksidet 11 i fire trinn med 50 % samlet utbytte. Hydrogenering åpnet epoksidet til alkoholen 12 i 97 % utbytte. Swern-oksidasjon ga keton 13, som ble omsatt med 2,3-difluorfenyllitium for å gi den tertiære alkoholen 14 i 79 % utbytte med en viss utvinning av utgangsmaterialet Etter avbeskyttelse med TBAF ble trans-diolen omdannet til cis-diolen 17 under Mitsunobu-betingelser gjennom et estermellomprodukt 16. Enkle krystaller av 17 ble oppnådd, og den relative stereokjemien til cis-diolet i 17 ble bekreftet ved røntgenstudier. Til slutt ble forbindelse 17 omdannet til eksempel 9 under standard koblingsbetingelser i kvantitativt utbytte.

Skjema 4:



[0033] Variasjon av arylgruppene er eksemplifisert i skjema 5. Mellomprodukt 18 ble syntetisert ved hjelp av tidligere beskrevne betingelser. Syntese av eksemplene 10 og 11 ble oppnådd etter prosedyre beskrevet for henholdsvis eksemplene 8 og 4, som er beskrevet i detalj i forsøksdelen.

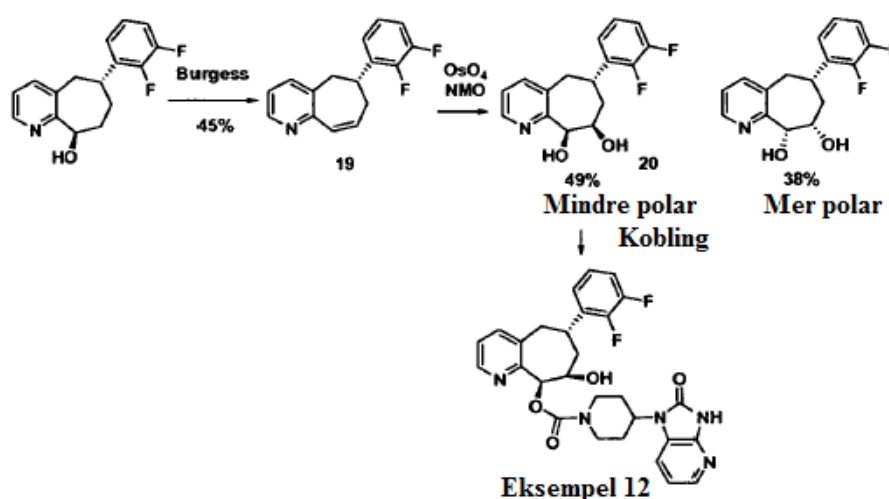
Skjema 5:



- 5 **[0034]** Som avbildet i skjema 6 ble forbindelse 19 oppnådd fra alkoholen vist ved behandling med Burgess-reagens. Standard di-hydroksylering ga to separerbare diastereomere dioler, der den mindre polare transforbindelsen 20 ble omdannet til eksempel 12.

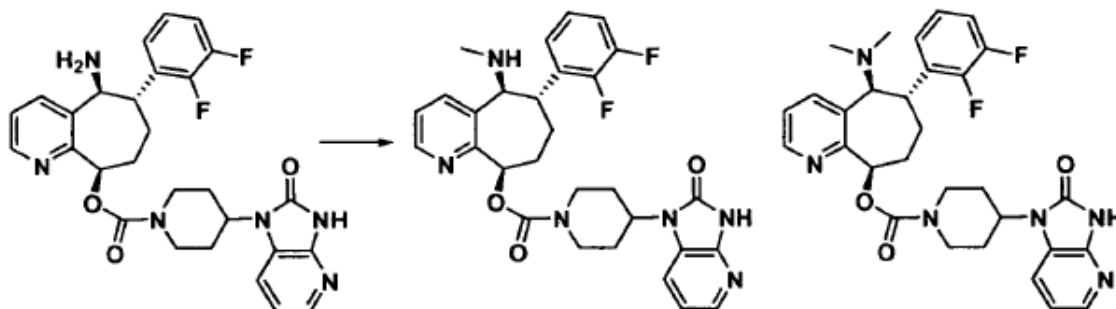
10

Skjema 6:



- 15 **[0035]** Som vist i skjema 7 ble mono- og bis-metylatdaminanaloger ganske enkelt laget ved å behandle aminoanalogen i eksempel 8 med formaldehyd og NaBH_3CN .

Skjema 7:



5

Eksempel 8

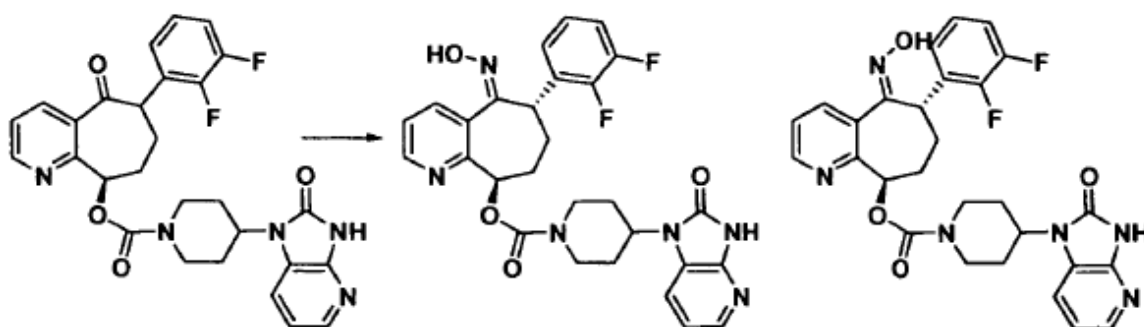
Eksempel 13

Eksempel 14

[0036] Behandlingen av eksempel 2 med hydroksylamin ga oksimproduktene som vist i skjema 8.

10

Skjema 8:



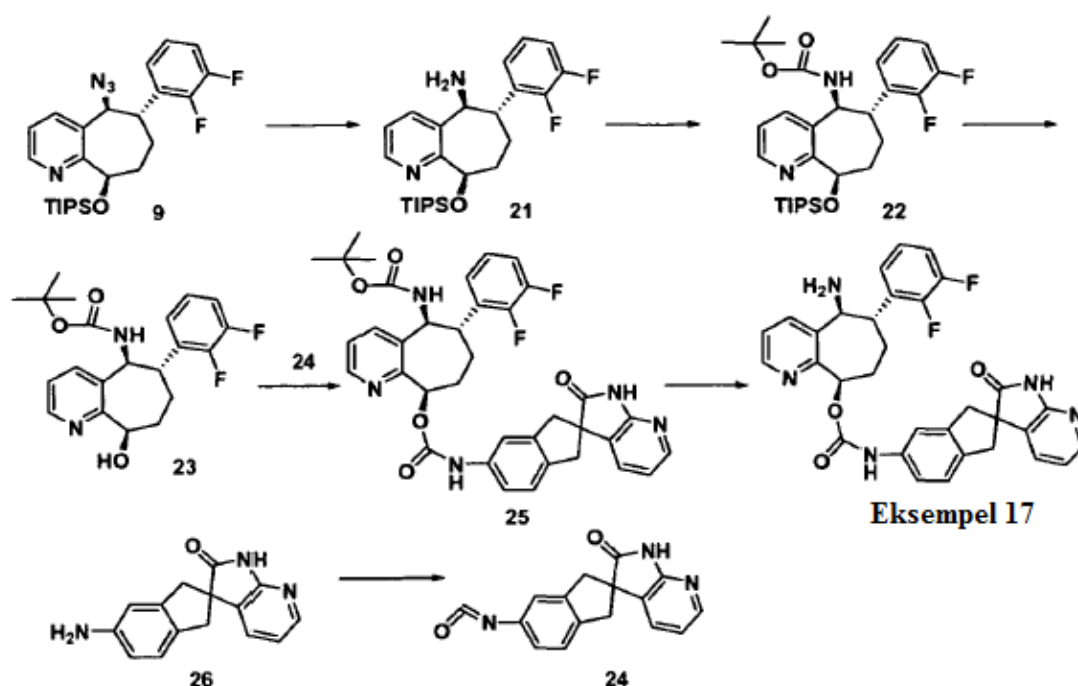
Eksempel 2

Eksempel 15

Eksempel 16

[0037] Azid-gruppen til mellomprodukt 9 kunne reduseres til amin 21 og beskyttes med Boc som vist i skjema 9. Etter avbeskyttelse, kan alkoholgruppen omsettes med isocyanater som for eksempel 24, som ble fremstilt i et trinn fra kjent anilin 26, for å gi karbamatmellomprodukt 25. Etter avbeskyttelse kan eksempel 17 oppnås.

Skjema 9:

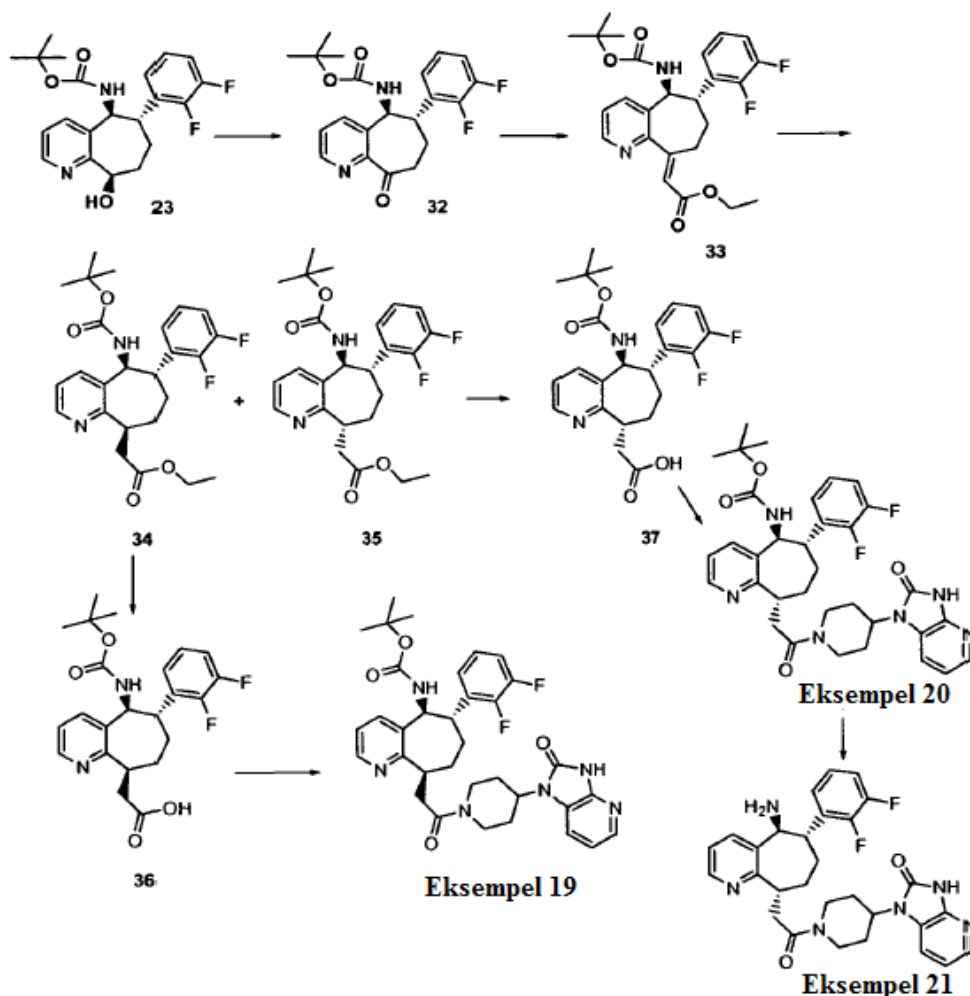


[0038] Som vist i skjema 10 ble mellomprodukt 23 omdannet til 27 ved Mitsunobu-reaksjonen. Den andre Mitsunobu-reaksjonen reverserte alkohol-kiralt senter for å gi 28, som etter behandling med hydrazin, ga det mono-beskyttede diaminet 29. Gjennom tidligere kjente reaksjonsbetingelser og reaksjon med kjent reagens 30, ble forbindelse 31 oppnådd. Eksempel 18 ble oppnådd etter avbeskyttelse av Boc-gruppen.

The reaction scheme illustrates the synthesis of compound 18. It begins with compound 23, which is a bicyclic system with a pyridine ring fused to a cyclooctane ring. The cyclooctane ring has a hydroxyl group (HO) and a tert-butoxycarbonyl (Boc) group. The pyridine ring has a 2-fluorophenyl group. Compound 23 is converted to compound 27, which is a similar bicyclic system but with a different stereochemistry. Compound 27 is then converted to compound 28, which is a bicyclic system with a pyridine ring fused to a cyclooctane ring. The cyclooctane ring has a hydroxyl group (HO) and a tert-butoxycarbonyl (Boc) group. The pyridine ring has a 2-fluorophenyl group. Compound 28 is then converted to compound 29, which is a bicyclic system with a pyridine ring fused to a cyclooctane ring. The cyclooctane ring has a hydroxyl group (HO) and a tert-butoxycarbonyl (Boc) group. The pyridine ring has a 2-fluorophenyl group. Compound 29 is then converted to compound 30, which is a bicyclic system with a pyridine ring fused to a cyclooctane ring. The cyclooctane ring has a hydroxyl group (HO) and a tert-butoxycarbonyl (Boc) group. The pyridine ring has a 2-fluorophenyl group. Compound 30 is then converted to compound 31, which is a bicyclic system with a pyridine ring fused to a cyclooctane ring. The cyclooctane ring has a hydroxyl group (HO) and a tert-butoxycarbonyl (Boc) group. The pyridine ring has a 2-fluorophenyl group. Compound 31 is then converted to compound 18, which is a bicyclic system with a pyridine ring fused to a cyclooctane ring. The cyclooctane ring has a hydroxyl group (HO) and a tert-butoxycarbonyl (Boc) group. The pyridine ring has a 2-fluorophenyl group.

5 **[0039]** Som vist i skjema 11 kunne mellomprodukt 23 også omdannes til
ketonmellomprodukt 32 via Swern-oksidasjon. Ketonet ble omdannet til den umettede
esteren 33 ved hjelp av Wittig-reaksjonen. Mellomprodukt 33 ga, etter hydrogenering,
to separable isomerer 34 og 35. Både 34 og 35 ble hydrolysert med vandig LiOH for å
gi henholdsvis mellomproduktsyrene 36 og 37. Etter standardkoblingsbetingelser ble
10 mellomprodukt 36 og 37 omdannet til henholdsvis eksemplene 19 og 20. Eksempel 20
ble omdannet til eksempel 21 ved behandling med TFA.

Skjema 11:



5 Biologiske fremgangsmåter

In vitro-farmakologi.

[0040] *Vevskultur.* SK-N-MC-celler ble dyrket ved 37 °C i 5 % CO₂ som et monolag i et medium bestående av MEM med Earles-salter og L-glutamin (Invitrogen) supplert med 10 % føtalt bovint serum (Invitrogen).

10 **[0041]** *Membranfremstilling.* Urene membraner ble fremstilt fra SK-N-MC-celler som uttrykket CGRP-reseptorer. Cellene ble rensert to ganger med fosfatbufret saltløsning (155 mM NaCl, 3,3 mM Na₂HPO₄, 1,1 mM KHYDROGENPO₄, pH 7,4) og inkubert i 5-10 min ved 4 °C i hypoton lyseringsbuffer bestående av 10 mM Tris (pH 7,4) og 5 mM EDTA. Cellene ble overført fra plater til polypropylenrør (16 x 100 mm) og
15 homogenisert ved anvendelse av polytron. Homogenater ble sentrifugert ved 32 000 x g i 30 min. Pelletene ble resuspendert i kald hypotonisk lyseringsbuffer med 0,1 % pattedyrproteaseinhibitorcocktail (Sigma) og analysert for proteinkonsentrasjon. SK-N-MC-homogenatet ble aliquotert og lagret ved -80 °C.

[0042] Radioligandbindingsanalyse. Forbindelsene ifølge oppfinnelsen ble

løseliggjort og ført gjennom seriefortynninger med 100 % DMSO. Alikvoter fra forbindelsesseriefortynningene ble ytterligere fortynnet 25 ganger i analysebuffer (50 mM Tris-Cl pH 7,5, 5 mM MgCl₂, 0,005 % Triton X-100) og overført (volum 50 µl) til 96-brønners analyseplater. [¹²⁵I]-CGRP (GE Healthcare eller Perkin-Elmer) ble fortynnet til 72 pM i analysebuffer og et volum på 50 µl ble tilsatt til hver brønn. SK-N-MC-membraner ble tint, fortynnet i analysebuffer med fersk 0,1 % pattedyrproteaseinhibitorcocktail (Sigma), og re-homogenisert. SK-N-MC-homogenat (7 µg/brønn) ble tilsatt i et volum på 100 µl. Analyseplatene ble deretter inkubert ved romtemperatur i 2 timer. Analyser ble stoppet ved tilsetning av overskudd av kald vaskebuffer (50 mM Tris-Cl pH 7,5, 0,1 % BSA) umiddelbart etter filtrering over glassfiberfiltere (Whatman GF/B) på forhånd fuktet i 0,5 % PEI. Ikke-spesifikk binding ble definert med 1 µM beta-CGRP (Bachem). Proteinbundet radioaktivitet ble bestemt ved anvendelse av en gamma- eller scintillasjonsteller. De resulterende dataene ble analysert ved hjelp av en fire-parameters konkurrerende bindingsligning (XLfit v2.0) og IC₅₀ ble definert som konsentrasjonen av en forbindelse ifølge oppfinnelsen nødvendig for å fortrenge 50 % av radioligandbinding. Endelige analysekonsentrasjon av [¹²⁵I]-CGRP var 18 pM. Gjennomsnittlig K_d for [¹²⁵I]-CGRP var 25,4 pM. Alle forbindelsene ifølge oppfinnelsen ble undersøkt i minst to separate forsøk. Se tabell I for dataoppsummering.

Tabell 1. Human CGRP-binding

Eksempel	Human CGRP-reseptor IC ₅₀ (nM)
1	410
2	28
3	500
4	0,16
5	1,3
6	8,6
7	0,13
8	0,04
9	na
10	0,20
11	0,89
12	12
13	0,19
14	2,0

Eksempel	Human CGRP-reseptor IC ₅₀ (nM)
15	28
16	40
17	1,2
18	0,80
19	na
20	na
21	> 1000

Farmasøytiske sammensetninger

[0043] Forbindelsene med formel I inhiberer CGRP-reseptoren. Som sådan er de nyttige for behandling av tilstander eller forstyrrelser forbundet med avvikende CGRP-nivåer eller der modulerende CGRP nivåer kan ha terapeutisk fordel.

[0044] Følgelig er et annet aspekt av oppfinnelsen en farmasøytisk sammensetning omfattende en forbindelse med formel I med en farmasøytisk akseptabel adjuvans, bærer eller fortynningsmiddel.

[0045] Forbindelser gis generelt som farmasøytiske sammensetninger omfattende en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse med formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt, og en farmasøytisk akseptabel bærer, og kan inneholde konvensjonelle eksipienser. En terapeutisk effektiv mengde er mengden som trengs for å gi en meningsfull pasientfordel som bestemt av fagfolk på området. Farmasøytisk akseptable bærere er de konvensjonelt kjente bærerne som har akseptable sikkerhetsprofiler.

Sammensetninger omfatter alle vanlige faste og flytende former, inkludert kapsler, tabletter, lozenger og pulvere, så vel som flytende suspensjoner, siruper, eliksirer og løsninger. Faste sammensetninger kan dannes i tidsbestemte eller vedvarende frigivende formuleringer. Sammensetninger fremstilles ved hjelp av vanlige formuleringsteknikker og konvensjonelle eksipienser (for eksempel bindings- og fuktemidler) og vehikler (for eksempel vann og alkoholer).

[0046] Faste sammensetninger formuleres normalt i doseringsenheter for å gi fra omtrent 1 til omtrent 1 000 mg av den aktive bestanddelen per dose. Noen eksempler på faste doseringsenheter er 0,1 mg, 1 mg, 10 mg, 100 mg, 500 mg og 1000 mg. Flytende sammensetninger er generelt i et enhetsdoseringsområde på 1-100 mg/ml. Noen eksempler på flytende doseringsenheter er 0,1 mg/ml, 1 mg/ml, 10 mg/ml, 25 mg/ml, 50 mg/ml, og 100 mg/ml.

[0047] Offentliggjøringen omfatter alle konvensjonelle administreringsmåter, inkludert orale, parenterale, intranasale, sublinguale, og transdermale fremgangsmåter.

Vanligvis vil den daglige dosen være 0,01-100 mg/kg kroppsvekt daglig. Generelt er mer forbindelse nødvendig oralt og mindre parenteralt. Det spesifikke doseringsregimet bør imidlertid bestemmes av en lege ved hjelp av sunn medisinsk vurdering.

[0048] Inhibitorer på reseptornivået til CGRP er postulert til å være nyttige i patofysiologiske tilstander der overdreven CGRP-reseptoraktivering har funnet sted. Noen av disse inkluderer nevrogen vasodilasjon, nevrogen inflammasjon, migrene, kløsterhodepine og andre hodepiner, termisk skade, kretsløpssjokk, menopausale hetetokter og astma. CGRP-reseptoraktivering har vært innblandet i patogenesen av migrenehodepine (Edvinsson L. CNS Drugs 2001, 15(10),745-53; Williamson, D. J. Microsc. Res. Tech. 2001, 53, 167-178.; Grant, A. D. Brit. J. Pharmacol. 2002, 135, 356-362.). Serumnivåene til CGRP er forhøyet under migrene (Goadsby P. J. et al. Ann. Neurol. 1990, 28, 183-7) og behandling med antimigrenemedikamenter returnerer CGRP-nivåer til normale som er sammenfallende med lindring av hodepine (Gallai V. et al. Cephalalgia 1995, 15, 384-90). Migraincurs utviser forhøyede basale CGRP-nivåer sammenlignet med kontroller (Ashina M. et al., Pain 2000, 86(1-2), 133-8). Intravenøs CGRP-infusjon produserer varig hodepine hos personer med migrene (Lassen L.H. et al. Cephalalgia. 2002, 22(1), 54-61). Prekliniske studier i hund og rotte rapporterte at systemisk CGRP-blokkade med peptidantagonisten CGRP(8-37) ikke endrer hvilende systemisk hemodynamikk ei heller regional blodstrøm (Shen, Y-T. et al. J. Pharmacol. Exp. Ther. 2001, 298, 551-8). Dermed kan CGRP-reseptorantagonistene utgjøre en ny behandling for migrene som unngår kardiovaskulære forpliktelser i aktiv vakokonstriksjon forbundet med ikke-selektive 5-HT_{1B/1D}-agonister, "triptaner" (f.eks. sumatriptan).

[0049] Et annet aspekt ved oppfinnelsen er en forbindelse ifølge oppfinnelsen for anvendelse i en fremgangsmåte for inhibering av CGRP-reseptoren som omfatter å bringe CGRP-reseptoren i kontakt med en forbindelse med formel I eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

[0050] Et annet aspekt ved oppfinnelsen er en forbindelse ifølge oppfinnelsen for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av tilstander forbundet med avvikende nivåer av CGRP omfattende administrering av en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse med formel I til en pasient.

[0051] Et annet aspekt ved oppfinnelsen er anvendelse av en forbindelse av formel I i fremstillingen av et medikament for behandling av tilstander relatert til avvikende nivåer av CGRP.

[0052] Et annet aspekt ved oppfinnelsen er en forbindelse ifølge oppfinnelsen for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av migrene eller hodepine.

[0053] Et annet aspekt av oppfinnelsen vedrører en forbindelse ifølge oppfinnelsen for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av inflammasjon (særlig neurogen inflammasjon), smerte, termisk skade, kretsløpssjokk, diabetes, Reynauds syndrom,

perifer arteriell utilstrekkelighet, subaraknoid/hjerneblødning, tumorvekst, hetetokter forbundet med overgangsalderen, og andre tilstander der behandlingen kan effektueres av antagonismen til CGRP-reseptoren ved administreringen av farmasøytiske sammensetninger omfattende forbindelsene med formel (I) som definert i dette dokumentet.

[0054] Et annet aspekt av oppfinnelsen vedrører en forbindelse ifølge oppfinnelsen for anvendelse i fremgangsmåter utvalgt fra gruppen bestående av (a) immunregulering i tarmslimhinnen (b) beskyttende effekt mot kardial anafylaktisk skade (c) stimulerende eller forebyggende interleukin-1b(IL-1b)-stimulering av benresorpsjon (d) modulering av ekspresjon av NK1-reseptorer i spinale nevroner og (e) luftveis-inflammatoriske sykdommer og kronisk obstruktiv pulmonær sykdom inkludert astma. Se

(a) Calcitonin Receptor-Like Receptor Is Expressed on Gastrointestinal Immune Cells. Hagner, Stefanie; Knauer, Jens; Haberberger, Rainer; Goeke, Burkhard; Voigt, Karlheinz; McGregor, Gerard Patrick. Institute of Physiology, Philipps University, Marburg, Germany. *Digestion* (2002), 66(4), 197-203; (b) Protective effects of calcitonin gene-related peptide-mediated evodiamine on guinea-pig cardiac anaphylaxis. Rang, Wei-Qing; Du, Yan-Hua; Hu, Chang-Ping; Ye, Fcng; Tan, Gui-Shan; Deng, Han-Wu; Li, Yuan-Jian. School of Pharmaceutical Sciences, Department of Pharmacology, Central South University, Xiang-Ya Road 88, Changsha, Hunan, Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology (2003), 367(3), 306-311; (c) The experimental study on the effect calcitonin gene-related peptide on bone resorption mediated by interleukin-1. Lian, Kai; Du, Jingyuan; Rao, Zhenyu; Luo, Huaican. Department of Orthopedics, Xiehe Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Peop. Rep. China. *Journal of Tongji Medical University* (2001), 21(4), 304-307, (d) Calcitonin gene-related Peptide regulates expression of neurokinin 1 receptors by rat spinal neurons. Seybold VS, McCarron KE, Mermelstein PG, Groth RD, Abrahams LG. *J. Neurosci.* 2003 23 (5): 1816-1824. Department of Neuroscience, University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota 55455, and Department of Pharmacology, Toxicology, and Therapeutics, University of Kansas Medical Center, Kansas City, Kansas 66160 (e) Attenuation of antigen-induced airway hyperresponsiveness in CGRP-deficient mice. Aoki-Nagase, Tomoko; Nagase, Takahide; Oh-Hashi, Yoshio; Shindo, Takayuki; Kurihara, Yukiko; Yamaguchi, Yasuhiro; Yamamoto, Hiroshi; Tomita, Tetsuji; Ohga, Eiijiro; Nagai, Ryoza; Kurihara, Hiroki; Ouchi, Yasuyoshi. Department of Geriatric Medicine, Graduate School of Medicine, University of Tokyo, Tokyo, Japan. *American Journal of Physiology* (2002), 283(5,Pt. 1), L963-L970; (f) Calcitonin gene-related peptide as inflammatory mediator. Springer, Jochen; Geppetti, Pierangelo; Fischer, Axel; Groneberg, David A. Charite Campus-Virchow, Department of Pediatric Pneumology and Immunology, Division of Allergy Research, Humboldt-University Berlin, Berlin,

Germany. Pulmonary Pharmacology & Therapeutics (2003), 16(3), 121-130; og
 (g) Pharmacological targets for the inhibition of neurogenic inflammation. Helyes,
 Zsuzsanna; Pinter, Erika; Nemeth, Jozsef; Szolcsanyi, Janos. Department of
 Pharmacology and Pharmacotherapy, Faculty of Medicine, University of Pecs, Pecs,
 5 Hung. Current Medicinal Chemistry: Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents
 (2003), 2(2), 191-218.

[0055] Et annet aspekt ved denne oppfinnelsen vedrører kombinasjoner av
 forbindelser med formel I med ett eller flere midler utvalgt fra gruppen bestående av
 COX-2-inhiberere, NSAIDS, aspirin, acetaminofen, triptaner, ergotamin og koffein for
 10 anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av migrene.

[0056] "Migrene", "hodepine", og beslektede begreper er som forstått av medisinsk
 personell. Migrene omfatter alle klasser av migrene inkludert vanlige, klassiske,
 kløster, fulgurerende, hemiplegiske, oftalmoplegiske og oftomalmiske
 (eng.: ophthalmic).

15 **[0057]** "Terapeutisk effektiv" betyr at det er en meningsfull pasientfordel som forstått
 av medisinsk personell.

[0058] "Pasient" betyr en person som kan ha fordel av behandling som bestemt av
 medisinsk personell.

20 **BESKRIVELSE AV SPESIFIKKE UTFØRELSESFORMER**

[0059] Forkortelser følger generelt konvensjoner anvendt innen teknikken. Kjemiske
 forkortelser anvendt i beskrivelsen og eksemplene er definert som følger: "NaHMDS"
 for natrium-bis(trimetylsilyl)amid; "DMFE" for N,N-dimetylformamid; "MeOH" for
 metanol; "NBS" for N-bromsuksinimid; "TFA" for trifluoreddiksyre; "LAH" for
 25 litiumaluminiumhydrid; "BOC", "DMSO" for dimetylsulfoksid; "t" for timer; "rt" for
 romtemperatur eller retensjonstid (sammenhengen vil angi dette); "min" for minutt;
 "EtOAc" for etylacetat; "THF" for tetrahydrofuran; "EDTA" for
 etylendiamintetraeddiksyre; "Et₂O" for dietyleter; "DMAP" for 4-dimetylaminopyridin;
 "DCE" for 1,2-dikloretan; "ACN" for acetonitril; "DME" for 1,2-dimetoksyetan;
 30 "HOBt" for 1-hydroksybenzotriazolhydrat; "DIEA" for diisopropyletylamin, "Nf" for
 CF₃(CF₂)₃SO₂-; og "TMOF" for trimetylortoformat.

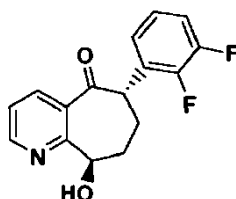
[0060] Forkortelser som anvendes i dette dokumentet er definert som følger: "1 x" for
 én gang, "2 x" for to ganger, "3 x" for tre ganger, "°C" for grader Celsius, "ekv." for
 ekvivalent eller ekvivalenter, "g" for gram, "mg" for milligram, "l" for liter, "ml" for
 35 milliliter, "µl" for mikroliter, "N" for normal, "M" for molar, "mmol" for millimol,
 "min" for minutt eller minutter, "t" for time eller timer, "rt" for romtemperatur, "RT"
 for retensjonstid, "atm" for atmosfære, "psi" for pund per kvadrattomme, "kons." for
 konsentrat, "met." for mettet, "MW" for molekylvekt, "smp." for smeltepunkt, "ee" for
 enantiomert overskudd, "MS" eller "Masse Spec" for massespektrometri, "ESI" for

elektrosprayioniseringsmassespektroskopi, "HR" for høy løsnings, "HRMS" for høyløsningsmassespektroskopi, "LCMS" for væskechromatografimassespektrometri, "HPLC" for høytrykksvæskechromatografi, "RP HPLC" for omvendt fase HPLC, "TLC" eller "tlc" for tynnsjiktchromatografi, "NMR" for kjernemagnetisk
 5 resonansspektroskopi, "¹H" for proton, "δ" for delta, "s" for singlet, "d" for dublett, "t" for triplett, "q" for kvartett, "m" for multipllett "br" for bred, "Hz" for hertz, og "α", "β", "R", "S", "E" og "Z" er stereokjemiske angivelser kjent for fagfolk på området.

[0061] Protonmagnetisk resonans (1H NMR)-spektre ble opptatt på en Bruker AC 300 eller AC 500. Alle spektrene ble bestemt i de angitte løsningsmidlene, og kjemisk
 10 skift er rapportert i δ-enheter nedfelt fra den interne standarden tetrametylsilan (TMS), og interprotonkoblingskonstanter er rapportert i Hertz (Hz). Splittmønstre er angitt som følger: s, singlett; d, dublett; t, triplett; q, kvartett; m, multipllett; br = bred topp. Lavløsningsmassespektra (MS), og det tydelige molekulære (MH⁺) eller (M-H)⁺ ble bestemt på en Micromass-plattform. Elementanalysene ble rapportert som vektprosent.
 15 Produktene ble rensert ved Prep HPLC ved anvendelse av kolonnen YMC S5 ODS (30 x 100 mm) ved en strømningshastighet på 40,0 ml/min, og gradienttid på 8,0 min med start fra løsnings sammensetning på 40 % metanol-60 %-vann-0,1 % TFA, og slutter med løsningsmiddelsammensetning på 95 % metanol-5 % vann-0,1% TFA. Produktene ble analysert ved hjelp av et HPLC-instrument ved hjelp av en XTERA-
 20 kolonne (3,0 x 50 mm S7) med start fra løsningsmiddel A (10 % metanol-90 % vann-0,1 % trifluoreddiksyre (TFA)) og nådde løsningsmiddel B (10 % vann-90 % metanol-0,1 % TFA) i løpet av en gradienttid på 2 min. Strømningshastigheten var 5 ml/min og retensjonstiden (R_f) til produktet ble målt ved en bølgelengde på 220 nm.

25 Mellomprodukt 1

[0062]



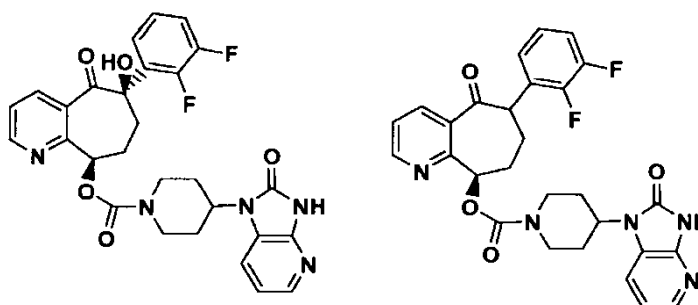
30 **[0063]** (6S,9R)-6-(2,3-difluorfenyl)-9-hydroksy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-syklohepta[b]pyridin-5-on.

I en 250 ml rundbunnet kolbe ble det løst (9R)-6-(2,3-difluorfenyl)-9-(triisopropylsilyloksy)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-syklohepta[b]pyridin-5-on (0,218 g, 0,49 mmol) i tetrahydrofuran (5 ml) for å gi en fargeløs løsning. Etter avkjøling til
 35 -15 °C (is-metanol-bad) under nitrogen, ble TBAF (0,490 ml, 0,490 mmol) tilsatt og den resulterende klare gule løsningen ble omrørt ved -15 °C i 1 time (12:00). Den ble

quenched med natriumbikarbonatløsning og fortynnet med etylacetat. Lagene ble separert og det vandige laget ble ekstrahert med etylacetat. De kombinerte organiske lagene ble vasket med saltløsning, tørket og konsentrert for å gi en brun olje. FCC (25 g silikagelkolonne) opptil 100 % etylacetat/heksan ga det ønskede produktet (112 mg, 62 %).

¹H NMR (400 MHz, Kloroform-d) δ ppm 8,53 (dd, *J*=4,91, 1,64 Hz, 1 H) 7,85 (dd, *J*=7,68, 1,64 Hz, 1 H) 7,34 (dd, *J*=7,68, 4,91 Hz, 1 H) 7,00 - 7,16 (m, 3 H) 5,32 (s, 1 H) 4,94 - 5,04 (m, 1 H) 4,48 (dd, *J*=11,83, 3,02 Hz, 1 H) 2,14 - 2,48 (m, 4 H); ¹⁹F NMR (376 MHz, Kloroform-d) δ ppm -138,24 - -138,07 (m, 1 F) -140,70 - -140,50 (m, 1 F).

Eksempel 1, 2 [0064]



[0065] (6R,9R)-6-(2,3-difluorfenyl)-6-hydroksy-5-okso-6,7,8,9-tetrahydro-5H-syklohepta[b]pyridin-9-yl 4-(2-okso-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)piperidin-1-karboksylat (eksempel 1) og (9R)-6-(2,3-difluorfenyl)-5-okso-6,7,8,9-tetrahydro-5H-syklohepta[b]pyridin-9-yl 4-(2-okso-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)piperidin-1-karboksylat (eksempel 2). I en ovnstørket 100 ml rundbunnet kolbe ble (6S,9R)-6-(2,3-difluorfenyl)-9-hydroksy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-syklohepta[b]pyridin-5-on (112,45 mg, 0,389 mmol) (azeotropbehandlet med tørr benzen) og 4-nitrofenyl 4-(2-okso-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)piperidin-1-karboksylat (224 mg, 0,583 mmol) ble suspendert i dimetylformamid (3 ml). Etter avkjøling til -15 °C (is-metanol-bad), ble NaHMDS (1,555 ml, 1,555 mmol) tilsatt dråpevis (kl. 10:30). Den resulterende gule løsningen ble omrørt under nitrogen ved -15 °C i 1 time (varmet opp til -10 °C, skiftet til dyp rød løsning/suspensjon). Etter ytterligere 30 min (oppvarmet til -5 °C), ble reaksjonen quenched med natriumbikarbonatløsning og fortynnet med etylacetat. Lagene ble separert og det vandige laget ble ekstrahert med etylacetat to ganger. De kombinerte organiske lagene ble vasket med saltløsning, tørket med natriumsulfat og konsentrert for å gi en gul olje. Rensing ved FCC opptil 10 % metanol/metylenklorid ga det ønskede produktet (eksempel 2, 60 mg, 29 %, en blanding av diastereomerer) samt et

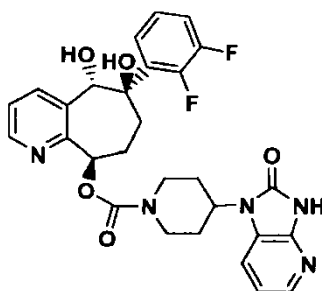
oksidert produkt (eksempel 1, 25,5 mg, 12 %, en enkelt diastereomer), begge som hvite faststoffer.

[0066] Eksempel 2: MS(ESI)[M+H⁺] = 534,40; ¹H NMR (400 MHz, Kloroform-*d*) δ ppm 11,35 (br. s., 1 H) 8,76 (br. s., 1 H) 8,00 - 8,17 (m, 1 H) 7,88 - 8,00 (m, 1 H) 7,29 - 7,55 (m, 2 H) 6,82 - 7,19 (m, 4 H) 6,20 (br. s., 1 H) 4,58 (br. s., 1 H) 4,24 - 4,51 (m, 2 H) 4,12 (q, *J*=7,22 Hz, 1 H) 2,75 - 3,17 (m, 2 H) 2,02 - 2,68 (m, 6 H) 1,89 (br. s., 2 H).

[0067] Eksempel 1: MS(ESI)[M+H⁺] = 550,43; ¹H NMR (400 MHz, Kloroform-*d*) δ ppm 10,77 (br. s., 1 H) 8,72 (br. s., 1 H) 8,06 (d, *J*=5,04 Hz, 1 H) 7,75 - 7,88 (m, 1 H) 7,32 - 7,53 (m, 3 H) 7,07 - 7,23 (m, 2 H) 6,99 (br. s., 1 H) 6,22 (br. s., 1 H) 4,40 (br. s., 4 H) 2,94 (d, *J*=17,88 Hz, 2 H) 2,66 (t, *J*=14,35 Hz, 2 H) 2,10 - 2,52 (m, 4 H) 1,89 (d, *J*=11,33 Hz, 2 H); ¹⁹F NMR (376 MHz, Kloroform-*d*) δ ppm -135,79 - -135,42 (m, 1 F) -138,22 (d, *J*=18,96 Hz, 1 F).

Eksempel 3

[0068]

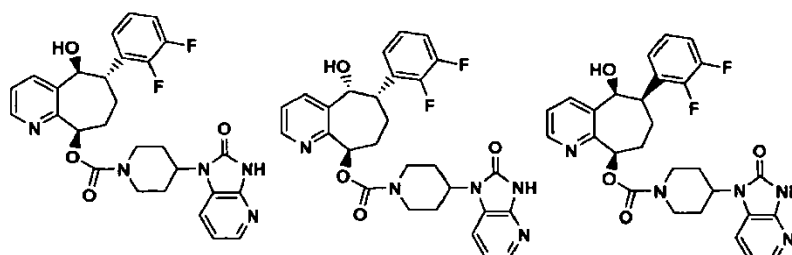


[0069] (5*S*, 6*R*, 9*R*)-6-(2,3-difluorfenyl)-5,6-dihydroksy-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-syklohepta[*b*]pyridin-9-yl-4-(2-okso-2,3-dihydro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-1-yl)piperidin-1-karboksylat.

I en 100 ml rundbunnet kolbe ble det løst (6*R*,9*R*)-6-(2,3-difluorfenyl)-6-hydroksy-5-okso-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-syklohepta[*b*]pyridin-9-yl-4-(2-okso-2,3-dihydro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-1-yl)piperidin-1-karboksylat (eksempel 1, 25,5 mg, 0,046 mmol) i metanol (1 ml) for å gi en fargeløs løsning. Natriumborhydrid (3,51 mg, 0,093 mmol) ble tilsatt, og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 30 min. LCMS indikert fullstendig omdanning til en mer polar forbindelse. Blandingen ble konsentrert og direkte rensed ved prep-HPLC. Mettet natriumbikarbonat ble tilsatt for å gjøre løsningen basisk, og de flyktige komponentene ble fjernet under høyt vakuum. De gjenværende faststoffene ble vasket gjentatte ganger med metylenklorid og filtrert. Løsningen ble konsentrert for å gi et hvitt faststoff (12,2 mg, 45 %). Forbindelsen var en enkelt diastereomer, men den relative stereokjemien ble ikke etablert.

MS(ESI)[M+H⁺] = 552,44; ¹H NMR (400 MHz, Kloroform-d) δ ppm 10,36 (br. s., 1 H) 8,49 - 8,61 (m, 1 H) 8,05 (d, J=5,04 Hz, 1 H) 7,71 (d, J=7,30 Hz, 1H) 7,31 - 7,50 (m, 2 H) 7,24 - 7,30 (m, 1 H) 6,91 - 7,18 (m, 3 H) 6,14 (br. s., 1 H) 4,96 (br. s., 1 H) 4,56 (br. s., 1 H) 4,41 (br. s., 2 H) 3,71 - 3,94 (m, 1 H) 2,98 (br. s., 2 H) 2,50 (br. s., 1 H) 2,33 (br. s., 3 H) 1,90 (br. s., 5 H);
¹⁹F NMR (376 MHz, Kloroform-d) δ ppm - 135,86, -138,16.

Eksempel 4, 5, 6 [0070]



[0071] (5*S*,6*S*,9*R*)-6-(2,3-difluorfenyl)-5-hydroksy-6,7,8,9-tetrahydro-25H-syklohepta[*b*]pyridin-9-yl-4-(2-okso-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-*b*]pyridin-1-yl)piperidin-1-karboksolat (eksempel 4); (5*R*,6*S*,9*R*)-6-(2,3-difluorfenyl)-5-hydroksy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-syklohepta[*b*]pyridin-9-yl-4-(2-okso-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-*b*]pyridin-1-yl)piperidin-1-karboksylat (eksempel 5); og (5*S*,6*R*,9*R*)-6-(2,3-difluorfenyl)-5-hydroksy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-syklohepta[*b*]pyridin-9-yl 4-(2-okso-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-*b*]pyridin-1-yl)piperidin-1-karboksylat.

I en 100 ml rundbunnet kolbe ble det løst (9*R*)-6-(2,3-difluorfenyl)-5-okso-6,7,8,9-tetrahydro-5H-syklohepta[*b*]pyridin-9-yl 4-(2-okso-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-*b*]pyridin-1-yl)piperidin-1-karboksylat (44,4 mg, 0,083 mmol) (eksempel 2) i metanol (1 ml) for å gi en fargeløs løsning. Natriumborhydrid (6,30 mg, 0,166 mmol) ble tilsatt, og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 30 min. LCMS indikerte fullstendig omdanning til tre komponenter (formodentlig diastereomerer), alle med ønsket MW (M+H = 536). Blandingen ble konsentrert og direkte renset ved prep-HPLC (0,1 % TFA-metanol-vann-system.) for å gi tre forbindelser (evalueringsrekkefølge: eksempel 4 > 5 > 6, bare rene fraksjoner samlet). Direkte konsentrasjon (sur løsning) under høyvakuum ga noe spaltning (ved LCMS og NMR-er). De ble individuelt behandlet med natriumbikarbonat og konsentrert til tørrhet. Restene ble gjentatte ganger vasket med metylenklorid for å oppnå de individuelle frie basene. De ble deretter individuelt renset ved FCC (en gradient opptil 10 % metanol/metylenklorid), for å gi produktene eksempel 4 (6,7 mg, 14 %), eksempel 5 (5,5 mg, 12 %), og eksempel 6 (3,0 mg, 6 %) som hvite faststoffer. Den relative stereokjemien ble strengt tatt ikke tildelt. Eksempel 4:

¹H NMR (400 MHz, Kloroform-*d*) δ ppm 10,21 (br. s., 1 H) 8,52 (d, $J=3,53$ Hz, 1 H) 7,97 - 8,16 (m, 2 H) 7,47 (br. s., 1 H) 7,27 - 7,37 (m, 1 H) 6,90 - 7,22 (m, 4 H) 5,97 (d, $J=10,32$ Hz, 1 H) 5,32 (d, $J=10,4$ Hz, 1 H) 4,26 - 4,74 (m, 3 H) 2,55 - 3,29 (m, 3 H) 2,18 - 2,49 (m, 4 H) 2,07 - 2,17 (m, 1 H) 1,59 - 2,02 (m, 4 H);

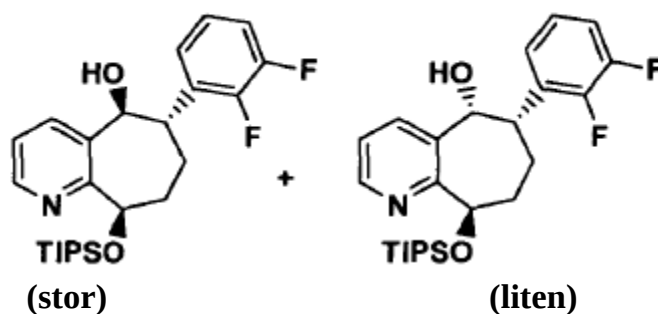
¹⁹F NMR (376 MHz, Kloroform-*d*) δ ppm -137,26 - -136,84 (m, 1 F) -142,46 - -142,13 (m, 1 F).

[0072] Eksempel 5: ¹H NMR (400 MHz, Kloroform-*d*) δ ppm 10,04 (br. s., 1 H) 8,60 (dd, $J=4,78, 1,26$ Hz, 1 H) 8,05 (br. s., 1 H) 7,66 (d, $J=6,55$ Hz, 1 H) 7,31 (dd, $J=7,43, 4,91$ Hz, 3 H) 7,03 - 7,17 (m, 2 H) 6,91 - 7,03 (m, 1 H) 6,25 (d, $J=5,79$ Hz, 1 H) 4,80 (d, $J=8,56$ Hz, 1 H) 4,18 - 4,66 (m, 3 H) 3,38 - 3,58 (m, 2 H) 3,02 (d, $J=6,29$ Hz, 2 H) 2,68 (d, $J=13,60$ Hz, 2 H) 2,05 - 2,45 (m, 3 H) 1,93 (br. s., 3 H); ¹⁹F NMR (376 MHz, Kloroform-*d*) δ ppm -138,28 (m, 1 F) 143,94 (m, 1 F).

[0073] Eksempel 6: ¹H NMR (400 MHz, Kloroform-*d*) δ ppm 9,47 (br. s., 1 H) 8,50 (dd, $J=4,78, 1,26$ Hz, 1 H) 8,03 (dd, $J=5,16, 1,13$ Hz, 1 H) 7,35 - 7,55 (m, 3 H) 7,04 - 7,15 (m, 3 H) 7,00 (dd, $J=7,55, 5,29$ Hz, 1 H) 6,58 (br. s., 1 H) 4,85 (s, 1 H) 4,61 (br. s., 3 H) 3,36 (br. s., 1 H) 2,55 - 3,15 (m, 3 H) 2,35 (br. s., 1 H) 1,83 - 2,04 (m, 3 H) 1,57 - 1,80 (m, 4 H); ¹⁹F NMR (376 MHz, Kloroform-*d*) δ ppm -138,49 (br. s., 1 F) -144,30 (m, 1 F).

Mellomprodukter 2, 3

[0074]

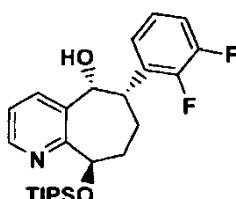


[0075] (5*S*,6*S*,9*R*)-6-(2,3-difluorfenyl)-9-(triisopropylsilyloksy)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-syκλοhepta[b]pyridin-5-ol og (5*R*,6*S*,9*R*)-6-(2,3-difluorfenyl)-9-(triisopropylsilyloksy)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-syκλοhepta[b]pyridin-5-ol.

I en 100 ml rundbunnet kolbe ble det løst (9*R*)-6-(2,3-difluorfenyl)-9-(triisopropylsilyloksy)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-syκλοhepta[b]pyridin-5-on (510 mg, 1,144 mmol) (hovedsakelig trans-isomer) i metanol (5 ml) for å gi en fargeløs løsning. Natriumborhydrid (87 mg, 2,29 mmol) ble tilsatt, og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 time. LCMS indikerte fullstendig omdanning. Metanol ble

fjernet under vakuum, og resten ble fordelt mellom vann og etylacetat. Lagene ble separert. Det organiske laget ble vasket med saltløsning, tørket og konsentrert for å gi en lysegul olje (492 mg, 96 %).

5 **Mellomprodukt 4**
[0076]



10 **[0077]** (5*S*,6*S*,9*R*)-6-(2,3-difluorfenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-syklohepta[*b*]pyridin-5,9-diol.

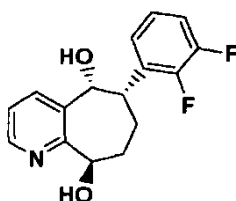
I en 100 ml rundbunnet kolbe ble det løst (9*R*)-6-(2,3-difluorfenyl)-9-(triisopropylsilyloksy)-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-syklohepta[*b*]pyridin-5-ol (blanding av mellomproduktene 2 og 3, 224,3 mg, 0,501 mmol) i tetrahydrofuran (4 ml) for å gi en fargeløs løsning. TBAF (0,752 ml, 0,752 mmol) ble tilsatt, og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer. LCMS indikerte fullstendig omdanning av hovedkomponenten mens den mindre ikke forandret seg. Tetrahydrofuran ble fjernet under vakuum, og resten ble fordelt mellom vann og etylacetat. Lagene ble separert og det vandige laget ble ekstrahert med etylacetat. Det kombinerte organiske laget ble vasket med saltløsning, tørket med natriumsulfat og konsentrert for å gi en brun olje. FCC opptil 50 % etylacetat/heksan ga mellomprodukt 3 uendret (38 mg, 17 %) som et hvitt, krystallinsk faststoff, og mellomprodukt 4 (95 mg, 65 %) i form av en fargeløs olje (størknet ved henstand). Mellomprodukt 4 ble ytterligere krystallisert og enkle krystaller ble oppnådd. Dets relative stereokjemi ble påvist ved røntgenstudier.

25 **[0078]** Mellomprodukt 3: MS(ESI)[$M+H^+$] = 448,43; 1H NMR (400 MHz, Kloroform-*d*) δ ppm 8,34 - 8,48 (m, 1 H) 7,62 (d, $J=7,55$ Hz, 1 H) 7,15 (dd, $J=7,81$, 4,78 Hz, 1 H) 6,89 - 7,05 (m, 1 H) 6,67 - 6,82 (m, 1 H) 6,24 (br. s., 1 H) 5,81 (br. s., 1 H) 5,38 (d, $J=4,78$ Hz, 1 H) 3,93 (br. s., 1 H) 2,59 (br. s., 1 H) 2,31 (d, $J=4,53$ Hz, 1 H) 2,13 - 2,25 (m, 1 H) 2,01 - 2,12 (m, $J=14,20$, 7,07, 7,07, 3,65 Hz, 1 H) 1,85 - 2,01 (m, 1 H) 1,10-1,23 (m, 3 H) 1,02 - 1,08 (m, 9 H) 0,93 - 1,00 (m, 9 H).

35 **[0079]** Mellomprodukt 4: MS(ESI)[$M+H^+$] = 292,26; 1H NMR (400 MHz, Kloroform-*d*) δ ppm 8,45 (dd, $J=4,78$, 1,26 Hz, 1 H) 8,10 (d, $J=7,81$ Hz, 1 H) 7,24 - 7,36 (m, 1 H) 6,97 - 7,18 (m, 3 H) 5,77 - 6,44 (m, 1 H) 5,08 (d, $J=10,07$ Hz, 1 H) 4,70 - 4,84 (m, 1 H) 2,93 - 3,08 (m, 1 H) 2,55 (br. s., 1 H) 2,17 - 2,38 (m, 2 H) 2,04 - 2,13 (m, 1 H) 1,39 - 1,58 (m, 1 H); ^{19}F NMR (376 MHz, Kloroform-*d*) δ ppm -137,35 - -136,88 (m, 1 F) -142,50 - -142,13 (m, 1 F); ^{13}C NMR (101 MHz, Kloroform-*d*)

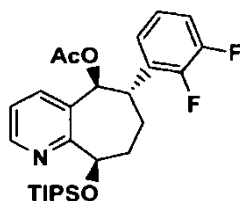
δ ppm 157,58 (s, 1 C) 150,05 - 152,35 (dd, $J = 12,5$ og 199 Hz, 1 C) 147,63 - 149,87 (dd, $J = 13,0$ og 197 Hz, 1 C) 145,43 (s, 1 C) 136,62 (s, 1 C) 133,15 (s, 1 C) 132,69 (d, $J=11,56$ Hz, 1 C) 124,36 - 124,79 (m, 1 C) 123,71 (br. s., 1 C) 122,74 (s, 1 C) 115,75 (d, $J=16,96$ Hz, 1 C) 71,37 (s, 1 C) 71,12 (s, 1 C) 46,21 (br. s., 1 C) 35,70 (s, 1 C) 32,83 (s, 1 C).

Mellomprodukt 5 [0080]



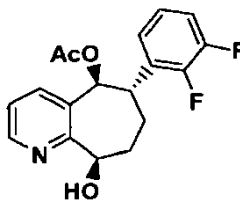
[0081] ((5R,6S,9R)-6-(2,3-difluorfenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-syklohepta[b]pyridin-5,9-diol. I en 100 ml rundbunnet kolbe ble det løst (5R,6S,9R)-6-(2,3-difluorfenyl)-9-(triisopropylsilyloksy)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-syklohepta[b]pyridin-5-ol (91 mg, 0,203 mmol) (mellomprodukt 3) i tetrahydrofuran (2 ml) for å gi en fargeløs løsning. TBAF (0,407 ml, 0,407 mmol) ble tilsatt, og blandingen ble oppvarmet ved 50 °C over natten i 16 timer. LCMS viste fullstendig omdanning. Blandingen ble fortynnet med etylacetat og vann. Lagene ble separert og det vandige laget ble ekstrahert med etylacetat. De kombinerte organiske lagene ble vasket med saltløsning, tørket med natriumsulfat og konsentrert for å gi en brun olje. FCC opptil 50 % etylacetat/heksan ga det ønskede produktet (55,5 mg, 94 %) som et hvitt, krystallinsk, faststoff. Mellomprodukt 5 ble ytterligere krystallisert og enkle krystaller ble oppnådd. Dets relative stereokjemi ble fastsatt ved røntgenstudier.

MS(ESI)[$M+H^+$] = 292,26; 1H NMR (400 MHz, Kloroform- d) δ ppm 8,37 (dd, $J=5,04$, 1,51 Hz, 1 H) 7,52 (dd, $J=7,55$, 1,51 Hz, 1 H) 7,37 - 7,49 (m, 1 H) 7,19 (dd, $J=7,30$, 5,04 Hz, 1 H) 7,00 - 7,15 (m, 2 H) 5,96 (br. s., 1 H) 5,23 (dd, $J=11,58$, 2,27 Hz, 1 H) 4,78 (s, 1 H) 3,22 - 3,32 (m, 1 H) 3,10 (br. s., 1 H) 2,74 - 2,89 (m, 1 H) 2,29 (dddd, $J=13,60$, 5,16, 2,77, 2,64 Hz, 1 H) 1,77 - 1,91 (m, 1H) 1,47 - 1,67 (m, 1 H); ^{19}F NMR (376 MHz, Kloroform- d) δ ppm -138,73 - -138,11 (m, 1 F) - 144,45 - -144,03 (m, 1 F); ^{13}C NMR (101 MHz, Kloroform- d) δ ppm 160,75 (s, 1 C) 149,14 - 151,82 (dd, $J = 14,0$ og 246 Hz, 1 C) 146,49 - 149,15 (dd, $J = 12,0$ og 244 Hz, 1 C) 146,14 (s, 1 C) 136,75 (s, 1 C) 135,45 (s, 1 C) 134,93 (d, $J=10,79$ Hz, 1 C) 123,79 - 124,30 (m, 1 C) 123,38 (s, 1 C) 122,20 (s, 1 C) 115,24 (d, $J=16,96$ Hz, 1 C) 77,94 (s, 1 C) 70,62 (s, 1 C) 40,42 (s, 1 C) 36,62 (s, 1 C) 26,81 (s, 1 C).

Mellomprodukt 6**[0082]**

(5S,6S,9R)-6-(2,3-difluorfenyl)-9-(triisopropylsilyloksy)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-syklohepta[b]pyridin-5-yl-acetat.

I en 250 ml rundbunnet kolbe ble det løst (5S,6S,9R)-6-(2,3-difluorfenyl)-9-(triisopropylsilyloksy)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-syklohepta[b]pyridin-5-ol (1,004 g, 2,243 mmol) i metylenklorid (20 ml) for å gi en fargeløs løsning. Eddiksyreanhydrid (0,423 ml, 4,49 mmol) og trietylamin (0,938 ml, 6,73 mmol) ble tilsatt, etterfulgt av DMAP (0,055 g, 0,449 mmol). Blandingen ble omrørt ved romtemperatur under nitrogen. 2t: LCMS viste fullstendig omdanning. Den ble quenched med natriumbikarbonatløsning og fortynnet med etylacetat. Lagene ble separert. Det organiske laget ble vasket med saltløsning, tørket og konsentrert for å gi en fargeløs olje (100 %), som ble direkte overført til neste reaksjon uten ytterligere rensning og karakterisering. MS (ESI) $[M + H^+] = 490,26$.

Mellomprodukt 7**[0084]**

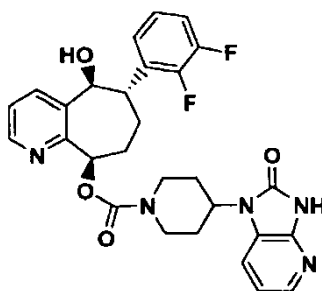
[0085] (5S,6S,9R)-6-(2,3-difluorfenyl)-9-hydroksy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-syklohepta[b]pyridin-5-yl-acetat.

I en 100 ml rundbunnet kolbe ble det løst (5S,6S,9R)-6-(2,3-difluorfenyl)-9-(triisopropylsilyloksy)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-syklohepta[b]pyridin-5-yl-acetat (1098 mg, 2,243 mmol) azeotropbehandlet med tørr benzen) i tetrahydrofuran (20 ml) for å gi en fargeløs løsning. TBAF (2,69 ml, 2,69 mmol) ble tilsatt, og den resulterende lysegule løsningen ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer (kl. 08:30). LCMS indikerte fullstendig omdanning. Tetrahydrofuran ble fjernet under vakuum, og resten ble fortynnet med vann og etylacetat. Lagene ble separert. Det organiske laget ble vasket med saltløsning, tørket og konsentrert for å gi en fargeløs olje. Rensing ved FCC opptil

70 % etylacetat/heksan ga det ønskede produktet (648 mg, 87 % i 2 trinn) i form av en fargeløs olje.

MS(ESI)[M+H⁺] = 334,21; ¹H NMR (400 MHz, Kloroform-*d*) δ ppm 8,47 (dd, *J*=4,78, 1,51 Hz, 1 H) 7,69 (d, *J*=7,30 Hz, 1 H) 7,28 (dd, *J*=7,81, 5,04 Hz, 1 H) 6,94 - 7,10 (m, 3 H) 6,20 (d, *J*=10,32 Hz, 1 H) 5,95 (br. s., 1 H) 4,95 (dd, *J*=11,21, 1,64 Hz, 1 H) 3,16 - 3,31 (m, 1 H) 2,27 - 2,41 (m, 2 H) 2,06 - 2,19 (m, 1 H) 1,80 (s, 3 H) 1,48 - 1,63 (m, 1 H); ¹³C NMR (101 MHz, Kloroform-*d*) δ ppm 168,96 (s, 1 C) 157,96 (s, 1 C) 149,66 - 151,75 (d, *J* = 12,6 og 199 Hz, 1 C) 147,21 - 149,29 (d, *J* = 13 og 198 Hz, 1 C) 146,00 (s, 2 C) 133,43 (s, 1 C) 132,23 (d, *J*=11,56 Hz, 1 C) 131,99 (s, 2 C) 123,90 - 124,24 (m, 2 C) 122,89 (br. s., 1 C) 122,66 (s, 2 C) 115,36 (d, *J*=16,95 Hz, 2 C) 72,77 (s, 2 C) 71,14 (s, 3 C) 42,12 (br. s., 1 C) 35,66 (s, 2 C) 32,68 (s, 2 C) 20,28 (s, 2 C); ¹⁹F NMR (376 MHz, Kloroform-*d*) δ ppm - 138,20 - - 137,93 (m, 1 F) -143,38 - -143,16 (m, 1 F).

Eksempel 4 [0086]

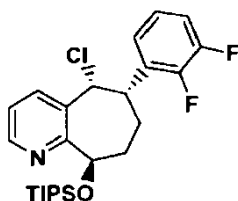


[0087] (5*S*,6*S*,9*R*)-6-(2,3-difluorfenyl)-5-hydroksy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-syklohepta[b]pyridin-9-yl 4-(2-okso-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)piperidin-1-karboksylat (eksempel 4).

I en ovnstørket 100 ml rundbunnet kolbe ble det suspendert (5*S*,6*S*,9*R*)-6-(2,3-difluorfenyl)-9-hydroksy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-syklohepta[b]pyridin-5-yl-acetat (96,7 mg, 0,290 mmol) (azeotropbehandlet med tørr benzen) og 4-nitrofenyl 4-(2-okso-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)piperidin-1-karboksylat (167 mg, 0,435 mmol) i dimetylformamid (3 ml) under nitrogen. Etter avkjøling til -15 °C (is-metanol-bad), ble NaHMDS (0,870 ml, 0,870 mmol) tilsatt dråpevis. Den resulterende mørke-røde løsningen ble omrørt under nitrogen ved -15 °C ~ 0 °C i 1 time. LCMS viste ønsket produkt og eventuelt over-hydrolysert produkt. Etter enda 1 time ved romtemperatur ble fullstendig hydrolyse ennå ikke oppnådd. Reaksjonen ble quenched med natriumbikarbonatløsning, og flyktige forbindelser ble fjernet. Blandingen ble fortynnet med etylacetat. Lagene ble separert og det vandige laget ble ekstrahert to ganger med etylacetat. De kombinerte organiske lagene ble vasket med saltløsning,

tørket med natriumsulfat og konsentrert for å gi en gul olje. Rensing ved FCC opptil 10 % metanol/metylenklorid ga det acetat- beskyttede produktet (andre topp, 51 mg, 30 % ikke ren), så vel som målalkoholen (tredje topp, 20 mg, 13 %). I en 250 ml rundbunnet kolbe ble (5S,6S,9R)-5-acetoksy-6-(2,3-difluorfenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-syklohepta[b]pyridin-9-yl 4-(2-okso-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)piperidin-1-karboksylat (51 mg, 0,088 mmol) (acetatbeskyttet produkt fra ovenfor) i metanol (1 ml) tilsatt for å gi en fargeløs løsning. Kaliumkarbonat (122 mg, 0,883 mmol) ble tilsatt, og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 time. LCMS indikerte fullstendig omdanning. Metanol ble fjernet under vakuum. Resten ble fordelt mellom vann og etylacetat. Lagene ble skilt fra hverandre (ikke noe produkt i vandige lag ved LCMS). Det organiske laget ble vasket med saltløsning, tørket og konsentrert for å gi et hvitt faststoff. Rensing ved FCC opptil 10 % metanol/metylenklorid ga ønsket produkt (28 mg, 56 %) som et lysegult faststoff. ¹H- og ¹⁹F NMR-spektra ble oppnådd og samsvarer med det i eksempel 4.

Mellomprodukt 8 [0088]

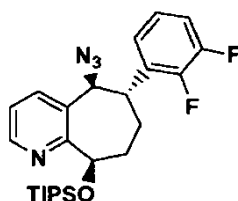


[0089] (5R,6S,9R)-5-klor-6-(2,3-difluorfenyl)-9-(triisopropylsilyloksy)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-syklohepta[b]pyridin.

I en ovnstørket 250 ml rundbunnet kolbe ble det suspendert NCS (0,751 g, 5,62 mmol) i tetrahydrofuran (15 ml). Trifenylfosfin (1,475 g, 5,62 mmol) ble tilsatt. Etter omrøring under nitrogen i 5 min ble (5S,6S,9R)-6-(2,3-difluorfenyl)-9-(triisopropylsilyloksy)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-syklohepta[b]pyridin-5-ol (1,007 g, 2,250 mmol) tilsatt i én porsjon til den grå suspensjonen. Den resulterende rødlige suspensjonen ble omrørt ved romtemperatur. Faststoffene ble gradvis løst for å gi en brun løsning. Etter 5 t indikerte LCMS fullstendig omdanning. Tetrahydrofuran ble fjernet under vakuum og den gjenværende røde oljen ble direkte rensed ved ISCO (240 g silikakolonne) opptil 60 % etylacetat/heksan. Ren etylacetat eluerte den ikke-polare komponenten og produktet ble eluert med 10 % metanol (med 2,0 M NH₄OH) i metylenklorid. Produktfraksjonene ble kombinert og rensed på nytt ved FCC opptil 50 % etylacetat/heksan for å gi det ønskede produktet i form av en fargeløs olje (869 mg, 83 %).

MS(ESI)[M+H⁺] = 466,22; 1 H NMR (400 MHz, Kloroform-*d*) δ ppm 8,55 (d, $J=3,53$ Hz, 1 H) 7,63 (br. s., 1 H) 7,20 (dd, $J=7,68, 4,91$ Hz, 1 H) 7,01 - 7,15 (m, 1 H) 6,90 - 7,01 (m, 1 H) 6,66 - 6,90 (m, 1 H) 5,55 - 5,85 (m, 1 H) 5,40 - 5,56 (m, 1 H) 3,96-4,33 (m, 1 H) 2,33 (br. s., 3 H) 2,09 - 2,20 (m, 1 H) 1,14 - 1,23 (m, 3 H) 1,04 - 1,14 (m, 9 H) 1,01 (d, $J=7,30$ Hz, 9 H).

Mellomprodukt 9 [0090]

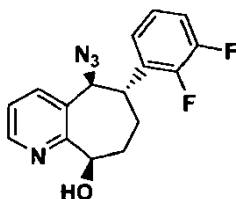


[0091] (5*S*,6*S*,9*R*)-5-azido-6-(2,3-difluorfenyl)-9-(triisopropylsilyloksy)-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-syklohepta[*b*]pyridin.

I en 100 ml rundbunnet kolbe ble det løst (5*R*,6*S*,9*R*)-5-klor-6-(2,3-difluorfenyl)-9-(triisopropylsilyloksy)-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-syklohepta[*b*]pyridin (566 mg, 1,214 mmol) i dimetylformamid (5 ml) for å gi en fargeløs løsning. Natriumazid (474 mg, 7,29 mmol) ble tilsatt, og blandingen ble omrørt ved romtemperatur under nitrogen i 2,5 timer. LCMS indikerte bare delvis reaksjon. Blandingen ble oppvarmet ved 50 °C over natten. Etter 15 t indikerte LCMS fullstendig omdanning med noe eliminert produkt. Blandingen ble fortynnet med vann og etylacetat. Lagene ble separert. Det organiske laget ble vasket med saltløsning, tørket og konsentrert for å gi en fargeløs olje. Det urene produktet ble videreført til neste reaksjon uten ytterligere rensning og karakterisering. Rensing i mindre skala ga en analytisk prøve:

MS(ESI)[M+H⁺] = 473,27; 1H NMR (400 MHz, Kloroform-*d*) δ ppm 8,52 - 8,63 (m, 1 H) 7,75 (d, $J=7,81$ Hz, 1 H) 7,23 - 7,36 (m, 1 H) 6,95 - 7,17 (m, 2 H) 6,89 (br. s., 1 H) 5,28 (d, $J=4,03$ Hz, 1 H) 4,90 (d, $J=9,07$ Hz, 1 H) 3,79 (t, $J=9,44$ Hz, 1 H) 1,86 - 2,23 (m, 4 H) 1,16 - 1,30 (m, 3 H) 0,98 - 1,15 (m, 18 H); 19F NMR (376 MHz, Kloroform-*d*) δ ppm -137,68 - -137,36 (m, 1 F) -141,78 - -141,54 (m, 1 F).

Mellomprodukt 10
[0092]



5

[0093] (5*S*,6*S*,9*R*)-5-azido-6-(2,3-difluorfenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-syklohepta[*b*]pyridin-9-ol.

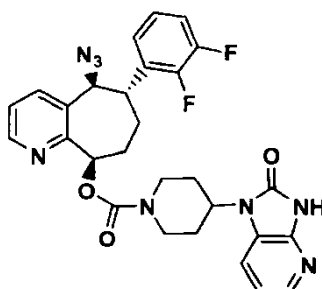
I en 100 ml rundbunnet kolbe ble det løst (5*S*,6*S*,9*R*)-5-azido-6-(2,3-difluorfenyl)-9-(triisopropylsilyloksy)-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-syklohepta[*b*]pyridin (0,732 g, 1,549 mmol) (uren) i tetrahydrofuran (8 ml) for å gi en fargeløs løsning. TBAF (1,859 ml, 1,859 mmol) ble tilsatt, og den resulterende lysegule løsningen ble omrørt ved romtemperatur i 1,5 timer. LCMS indikerte fullstendig omdanning.

Tetrahydrofuran ble fjernet, og resten ble fortynnet med vann og etylacetat. Lagene ble separert. Det organiske laget ble vasket med saltløsning, tørket og konsentrert for å gi en lysegul olje. Rensing ved FCC opptil 60 % etylacetat/heksan ga det ønskede produktet (uren vekt: 480 mg) i form av en fargeløs olje. Rensing i mindre skala ga en analytisk prøve:

MS(ESI)[$M+H^+$] = 317,22; ¹H NMR (400 MHz, Kloroform-*d*) δ ppm 8,51 (dd, *J*=4,91, 1,38 Hz, 1 H) 7,99 (d, *J*=7,30 Hz, 1 H) 7,35 (dd, *J*=7,81, 5,04 Hz, 1 H) 7,06 - 7,20 (m, 2 H) 6,94 - 7,05 (m, 1 H) 5,91 (br. s., 1 H) 5,03 (d, *J*=10,32 Hz, 1 H) 4,92 (dd, *J*=11,21, 2,39 Hz, 1 H) 2,84 - 3,02 (m, 1 H) 2,37 - 2,49 (m, 1 H) 2,25 - 2,36 (m, 1 H) 2,07 - 2,17 (m, *J*= 14,3 8, 4,94, 3,05, 3,05 Hz, 1 H) 1,40 - 1,64 (m, 1 H); ¹³C NMR (101 MHz, Kloroform-*d*) δ ppm 158,48 (s, 1 C) 152,19 - 149,87 (dd, *J*=13,10 og 221Hz, 1 C) 149,72 - 147,42 (dd, *J*=13,87 og 219 Hz, 1 C) 146,16 (s, 3 C) 133,67 (s, 2 C) 133,23 (s, 1 C) 132,66 (d, *J*=10,79 Hz, 1 C) 124,43 (dd, *J*=6,94, 3,85 Hz, 2 C) 123,84 (br. s., 1 C) 122,89 (s, 2 C) 115,98 (d, *J*=17,73 Hz, 2 C) 70,94 (s, 3 C) 65,67 (s, 1 C) 45,43 (br. s., 1 C) 35,71 (s, 3 C) 33,45 (s, 2 C); ¹⁹F NMR (376 MHz, Kloroform-*d*) δ ppm -137,55 - -137,20 (m, 1 F) -142,28 - -141,89 (m, 1 F).

Eksempel 7

[0094]



5

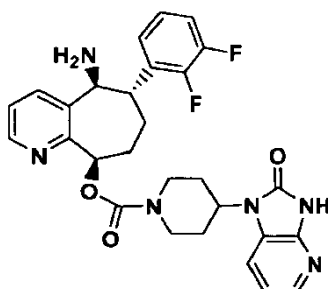
[0095] (5S,6S,9R)-5-azido-6-(2,3-difluorfenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-syklohepta[b]pyridin-9-yl 4-(2-okso-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)piperidin-1-karboksylat.

I en 100 ml rundbunnet kolbe ble det løst (5S,6S,9R)-5-azido-6-(2,3-difluorfenyl)-
 6,7,8,9-tetrahydro-5H-syklohepta[b]pyridin-9-ol (0,490 g, 1,549 mmol)
 (azeotropbehandlet med tørr benzen) og 4-nitrofenyl 4-(2-okso-2,3-dihydro-1H-
 imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)piperidin-1-karboksylat (0,713 g, 1,859 mmol) i
 dimetylformamid (8 ml) for å gi en lysegul suspensjon under nitrogen. Etter avkjøling
 til -15 °C (is-metanolbad), ble NaHMDS (4,18 ml, 4,18 mmol) tilsatt dråpevis. Den
 resulterende brune løsningen ble omrørt under nitrogen ved -10 °C ~ 0 °C i 2 timer og
 ved romtemperatur i 2 timer. LCMS viste fullstendig omdanning. Reaksjonen ble
 quenched med natriumbikarbonatløsning. Blandingen ble fortynnet med etylacetat.

Lagene ble separert og det vandige laget ble ekstrahert med etylacetat. De kombinerte
 organiske lagene ble vasket med vann, saltløsning, tørket med natriumsulfat og
 konsentrert for å gi en brun olje. Rensing ved FCC opptil 8 % metanol/metylenklorid
 ga det ønskede produktet (hovedtopp, 632 mg, 73 % i 3 trinn) som et lysegult skum.
 MS(ESI)[M+H⁺] = 561,27; ¹H NMR (400 MHz, Kloroform-d) δ ppm 11,50 (br.
 s., 1 H) 8,58 (d, J=3,78 Hz, 1 H) 8,11 (d, J=5,04 Hz, 1 H) 7,91 (d, J=7,30 Hz, 1 H)
 7,33 (br. s., 2 H) 7,07 - 7,19 (m, 2 H) 6,92 - 7,06 (m, 2 H) 6,10 (d, J=9,32 Hz, 1 H)
 5,23 (d, J=10,07 Hz, 1 H) 4,26 - 4,84 (m, 3 H) 2,46 - 3,34 (m, 4 H) 2,20 - 2,43 (m, 3 H)
 2,01 - 2,13 (m, 1 H) 1,94 (d, J=12,34 Hz, 3 H);
¹⁹F NMR (376 MHz, Kloroform-d) δ ppm -137,30 - -137,01 (m, 1 F) -142,32 - -
 142,03 (m, 1 F).

Eksempel 8

[0096]



5

[0097] (5S,6S,9R)-5-amino-6-(2,3-difluorfenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-syklohepta[b]pyridin-9-yl 4-(2-okso-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)piperidin-1-karboksylat.

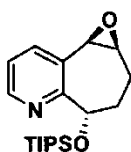
I en 100 ml rundbunnet kolbe ble det løst (5S,6S,9R)-5-azido-6-(2,3-difluorfenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-syklohepta[b]pyridin-9-yl 4-(2-okso-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)piperidin-1-karboksylat (620 mg, 1,106 mmol) (eksempel 7) i tetrahydrofuran (5 ml) for å gi en fargeløs løsning. Trimetylfosfin (3,32 ml, 3,32 mmol, 1,0 M i toluen) ble tilsatt. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur. Etter 2 timer viste LCMS intet utgangsmateriale. Vann (0,080 ml, 4,42 mmol) ble tilsatt, og blandingen ble omrørt i ytterligere 3 timer. LCMS viste fullstendig omdanning til det ønskede produktet. Flyktige komponenter ble fjernet under vakuum og resten ble direkte rensed ved FCC opptil 10 % metanol i metylenklorid for å gi produktet (510 mg, 85 %) som et hvitt faststoff.

MS(ESI)[M+H⁺] = 535,23; ¹H NMR (400 MHz, Kloroform-d) δ ppm 10,39 (br. s., 1 H) 8,52 (d, J=3,78 Hz, 1 H) 8,09 (d, J=5,04 Hz, 2 H) 7,46 (br. s., 1 H) 7,26 - 7,38 (m, 1 H) 7,06 - 7,20 (m, 3 H) 6,94 - 7,05 (m, 1 H) 6,06 - 6,23 (m, 1 H) 4,31 - 4,78 (m, 4 H) 4,05 (spt, J=6,13 Hz, 1 H) 2,57 - 3,25 (m, 3 H) 2,17 - 2,38 (m, 3 H) 1,42 - 2,04 (m, 6 H); ¹⁹F NMR (376 MHz, Kloroform-d) δ ppm -136,90 (br. s., 1 F) -142,48 - -142,21 (m, 1 F).

25

Mellomprodukt 11

[0098]



30

[0099] Epoksid. 1. I en ovnstørket 250 ml rundbunnet kolbe ble det løst 5(S)-9-hydroksy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-syklohepta[b]pyridin-5-on (3,16 g, 17,83 mmol) i metylenklorid (50 ml) for å gi en brun løsning. Etter avkjøling til 0 °C, ble TIPS-OTf

(4,84 ml, 17,83 mmol) og trietylamin (4,97 ml, 35,7 mmol) tilsatt via sprøyte, og blandingen ble omrørt ved 0 °C i 1 time. LCMS indikerte fullstendig omdanning.

Flyktige komponenter ble fjernet under vakuum og resten fordelt mellom natriumbikarbonatløsning og etylacetat. Lagene ble separert og det organiske laget ble vasket med saltløsning, tørket og konsentrert for å gi en brun olje. Det urene produktet ble anvendt direkte i den neste reaksjonen. MS(ESI)[M+H⁺] = 334,28.

2. I en 250 ml rundbunnet kolbe ble det løst (S)-9-(triisopropylsilyloksy)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-syklohepta[b]pyridin-5-on (5,95 g, 17,83 mmol) (uren) i metanol (50 ml) for å gi en brun løsning. Natriumborhydrid (0,675 g, 17,83 mmol) ble tilsatt, og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 time. LCMS indikerte fullstendig omdanning. Metanol ble fjernet under vakuum og resten ble fordelt mellom vann og etylacetat. Lagene ble separert. Det organiske laget ble vasket med saltløsning, tørket med natriumsulfat og konsentrert for å gi en brun olje, som ble videreført til neste reaksjon uten ytterligere rensning og karakterisering. MS(ESI) [M+H⁺] = 336,28 (LCMS viste to diastereomerer).

3. I en 250 ml rundbunnet kolbe ble det suspendert (9S)-9-(triisopropylsilyloksy)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-syklohepta[b]pyridin-5-ol (5,98 g, 17,83 mmol) og (metoksykarbonylsulfamoyl)trietylammmoniumhydroksid, indre salt (6,37 g, 26,7 mmol) i benzen (100 ml). Blandingen ble oppvarmet under tilbakeløp (forhåndsoppvarmet oljebad ved 85 °C) med omrøring under nitrogen i 5 timer. LCMS viste fullstendig omdanning. Flyktige komponenter ble fjernet under vakuum og resten ble fordelt mellom vann og etylacetat. Lagene ble separert. Det organiske laget ble vasket med saltløsning, tørket og konsentrert for å gi en brun olje (6,3 g), som ble anvendt direkte i den neste reaksjonen uten ytterligere rensing og karakterisering. MS(ESI) [M+H⁺] = 318,32.

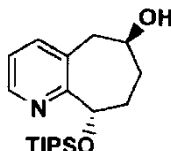
4. I en 2 l rundbunnet kolbe ble det tilsatt natriumhypokloritt (658 ml, 574 mmol). Natriumfosfat (bibasisk) (3,04 g, 21,40 mmol) ble tilsatt. Etter avkjøling til 0 °C ble (S,Z)-9-(triisopropylsilyloksy)-8,9-dihydro-7H-syklohepta[b]pyridin (5,66 g, 17,83 mmol) (uren) og mangan(III) 6,6'-(1E,1'E)-(1R,2R)-sykloheksan-1,2-diylbis(azan-1-yl-1-yliden)bis(metan-1-yl-1-yliden)bis(2,4-di-tert-butylfenolat)klorid (1,359 g, 2,140 mmol) løst i metylenklorid (140 ml) tilsatt dråpevis i løpet av 1 t. Den mørke reaksjonsblanding ble tillatt langsam oppvarming til romtemperatur og omrørt over natten i 20 timer. LCMS viste produkttopp uten utgangsmateriale. Blanding ble fortynnet med vann og eter. Lagene ble separert og det vandige laget ble ekstrahert med eter to ganger. De kombinerte organiske lagene ble vasket med vann, saltløsning, tørket med celitt, filtrert og konsentrert for å gi en mørk olje. Rensing ved FCC opptil 50 % etylacetat/heksan ga det ønskede produktet i form av en lysegul olje (2,98 g, 50 % i 4 trinn).

^1H NMR (400 MHz, Kloroform-*d*) δ ppm 8,25 - 8,44 (m, 1 H) 7,81 (d, $J=8,31$ Hz, 1 H) 7,13 (td, $J=7,05, 3,53$ Hz, 1 H) 4,94 - 5,16 (m, 1 H) 3,88 - 4,04 (m, 1 H) 3,25 - 3,48 (m, 1 H) 2,18 - 2,38 (m, 1 H) 1,89 - 2,11 (m, 2 H) 1,11 - 1,29 (m, 1 H) 0,62 - 1,10 (m, 21 H).

5

Mellomprodukt 12

[0100]



10

[0101] (6*S*,9*S*)-9-(triisopropylsilyloxy)-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-syκλοhepta[*b*]pyridin-6-ol.

I en 500 ml rundbunnet kolbe ble det løst mellomprodukt 11 (2,98 g, 8,93 mmol) i metanol (60 ml) for å gi en gul løsning. Pd/C (10 %, 0,475 g, 0,447 mmol) ble tilsatt.

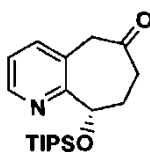
15

Blandingen ble omrørt under hydrogen (1 atm) ved romtemperatur i 2 timer. LCMS viste god omdanning. Etter ytterligere 1 time ble blandingen filtrert og vasket med metanol. Den kombinerte organiske løsningen ble konsentrert for å gi en lysegul olje, og videre tørket i 3 dager for å gi et lysegult faststoff (2,91 g, 97 %), som ble anvendt i neste trinn uten ytterligere rensning og karakterisering. MS(ESI)[$\text{M}+\text{H}^+$] = 336,35.

20

Mellomprodukt 13

[0102]



25

[0103] (*S*)-9-(triisopropylsilyloxy)-8,9-dihydro-5*H*-syκλοhepta[*b*]pyridin-6(7*H*)-on.

I en ovnstørket 250 ml rundbunnet kolbe ble det løst oksalyklorid (9,54 ml, 19,08 mmol) i metylenklorid (40 ml) for å gi en fargeløs løsning ved -55 °C under nitrogen. DMSO (2,71 ml, 38,2 mmol) ble dråpevis tilsatt langsomt i løpet av 2 min.

30

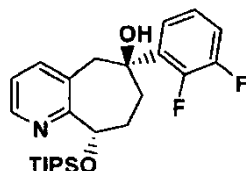
Etter at løsningen ble omrørt i ytterligere 30 min ble (6*S*,9*S*)-9-(triisopropylsilyloxy)-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-syκλοhepta[*b*]pyridin-6-ol (2,91 g, 8,67 mmol) (uren, azeotropbehandlet med tørr benzen) løst i 8 ml metylenklorid (pluss 8 ml rensing) tilsatt via kanyle i løpet av 5 min. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved -50 til -55 °C i ytterligere 40 min. Trietylamin (6,04 ml, 43,4 mmol) ble tilsatt via sprøyte ved -50 °C, og reaksjonsblandingen ble gradvis varmet opp til -20 °C i 30 min. TLC viste

35

fullstendig omdanning. Vann og etylacetat ble tilsatt, og lagene ble separert. Det vandige laget ble ekstrahert med etylacetat. De kombinerte organiske lagene ble tørket med natriumsulfat og konsentrert for å gi en brun olje. Rensing ved FCC opptil 50 % etylacetat/heksan ga det ønskede produktet i form av en lysegul olje (2,08 g, 72 %).

MS(ESI)[M+H⁺] = 334,35; ¹H NMR (400 MHz, Kloroform-*d*) δ ppm 8,39 (d, *J*=5,04 Hz, 1 H) 7,49 (d, *J*=7,55 Hz, 1 H) 7,19 (dd, *J*=7,55, 4,78 Hz, 1 H) 5,26 (dd, *J*=4,78, 2,27 Hz, 1 H) 4,69 (d, *J*=14,35 Hz, 1 H) 3,29 (d, *J*=14,35 Hz, 1 H) 3,02 (ddd, *J*=12,15, 9,00, 6,04 Hz, 1 H) 2,45 - 2,59 (m, 1 H) 2,31 - 2,45 (m, 1 H) 2,06 - 2,25 (m, *J*=8,53, 8,53, 5,98, 2,39 Hz, 1 H) 1,06 - 1,19 (m, 3 H) 1,01 (d, *J*=7,30 Hz, 9 H) 0,89 - 0,97 (m, 9 H).

Mellomprodukt 14 [0104]



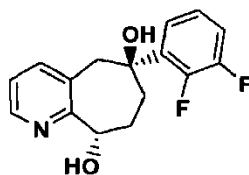
[0105] (6*S*,9*S*)-6-(2,3-difluorfenyl)-9-(triisopropylsilyloksy)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-syklohepta[*b*]pyridin-6-ol.

I en ovnstørket 250 ml rundbunnet kolbe ble det løst 1,2-difluorbenzen (0,680 ml, 6,90 mmol) i tetrahydrofuran (12 ml) under nitrogen. Etter avkjøling til -65 °C ble *n*-BuLi (1M i heksaner, 2,208 ml, 5,52 mmol) tilsatt dråpevis via sprøyte. Etter at blandingen ble omrørt mellom -65 og -60 °C i 30 min ble den avkjølt til -78 °C. En løsning av (S)-9-(triisopropylsilyloksy)-8,9-dihydro-5H-syklohepta[*b*]pyridin-6(7H)-on (920,5 mg, 2,76 mmol) (80304-043) i tetrahydrofuran (4 ml pluss 4 ml rensing) ble tilsatt via sprøyte (skiftet til gul) og reaksjonsblandingen ble omrørt ved -78 °C i 1 time (gul farge), og ved romtemperatur i 30 min (rød farge). LCMS indikerte god omdanning. Reaksjonen ble quenched ved mettet NH₄Cl-løsning. Tetrahydrofuran ble fjernet, og resten ble fordelt mellom vann og etylacetat. Lagene ble separert. Det organiske laget ble vasket med saltløsning, tørket med natriumsulfat og konsentrert for å gi en brun olje. Rensing ved FCC opptil 80 % etylacetat/heksan ga den gjenvunne SM (197 mg, 21 %) i form av en gul olje i tillegg til de ønskede produktene (977 mg, 79 %) i form av en fargeløs olje.

MS(ESI)[M+H⁺] = 448,33; ¹H NMR (400 MHz, Kloroform-*d*) δ ppm 8,26 (d, *J*=3,53 Hz, 1 H) 7,42 (t, *J*=6,42 Hz, 1 H) 7,35 (d, *J*=7,30 Hz, 1 H) 6,99 - 7,13 (m, 3 H) 5,16 (br. s., 1 H) 4,63 (d, *J*=13,85 Hz, 1 H) 3,02 - 3,28 (m, 1 H) 2,71 (d, *J*=14,10 Hz, 1 H) 2,34 (d, *J*=4,03 Hz, 1 H) 2,02 - 2,15 (m, 2 H) 1,75 (d, *J*=13,85 Hz, 1 H) 1,06 - 1,19 (m, *J*=14,67, 7,27, 7,27, 7,05 Hz, 3 H) 0,97 - 1,07 (m, 9 H) 0,84 - 0,97 (m, 9 H).

Mellomprodukt 15

[0106]

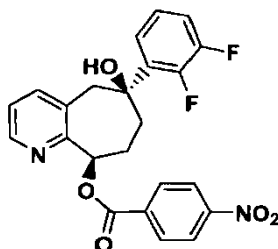


[0107] (6S,9S)-6-(2,3-difluorfenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-syklohepta[b]pyridin-6,9-diol.

I en 250 ml rundbunnet kolbe ble det løst (977 mg, 2,183 mmol) i tetrahydrofuran (10 ml) for å gi en fargeløs løsning. TBAF (4,80 ml, 4,80 mmol) ble tilsatt, og blandingen ble omrørt ved 50 °C natten over i 16 timer. LCMS indikerte god omdanning med noe SM tilbake. Ytterligere 0,2 ekv. av TBAF ble tilsatt og reaksjonen fortsatte ved 50 °C i 2 timer. Tetrahydrofuran ble fjernet og resten ble fordelt mellom vann og etylacetat. Lagene ble separert og det vandige laget ble ekstrahert med etylacetat. De kombinerte organiske lagene ble vasket med saltløsning, tørket med natriumsulfat og konsentrert for å gi en brun olje. Rensing ved FCC opptil 10 % metanol/metylenklorid ga det ønskede produktet som et hvitt faststoff (458 mg, 72 %). MS(ESI)[M+H⁺] = 292,21; ¹H NMR (400 MHz, Kloroform-d) δ ppm 8,05 (d, J=3,78 Hz, 1 H) 7,37 (d, J=7,55 Hz, 1 H) 7,06 - 7,21 (m, 1 H) 6,81 - 7,05 (m, 3 H) 5,63 (br. s., 1 H) 4,82 - 4,97 (m, 1 H) 3,68 - 4,11 (m, 2 H) 3,00 (d, J=14,35 Hz, 1 H) 2,77 (t, J=10,58 Hz, 1 H) 2,13 (t, J=11,21 Hz, 1 H) 1,87 - 2,03 (m, 1 H) 1,69 - 1,86 (m, 1 H); ¹⁹F NMR (376 MHz, Kloroform-d) δ ppm -137,37 (br. s., 1 F) -137,99 (d, J=15,52 Hz, 1 F).

Mellomprodukt 16

[0108]



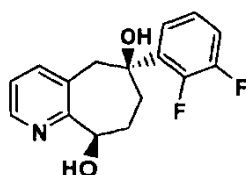
[0109] (6S,9R)-6-(2,3-difluorfenyl)-6-hydroksy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-syklohepta[b]pyridin-9-yl 4-nitrobenzoat.

I en 250 ml rundbunnet kolbe ble det løst (6S,9S)-6-(2,3-difluorfenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-syklohepta[b]pyridin-6,9-diol (458 mg, 1,572 mmol) (azeotropbehandlet med tørr benzen) i tetrahydrofuran (8 ml) for å gi en lys oransje løsning.

4-nitrobenzoesyre (394 mg, 2,358 mmol) og trifenylfosfin (619 mg, 2,358 mmol) ble tilsatt under nitrogen. Diisopropylazodikarboksylat (0,464 ml, 2,358 mmol) ble tilsatt dråpevis. Blandingen fikk omrøres over natten. Etter 15 timer viste LCMS fullstendig omdanning, men det ønskede produktet var en liten komponent. Denne ble konsentrert til en lysegul olje og direkte rensset ved FCC (5 % etylacetat/heksaner til 100 %) for å gi det ønskede produktet (125 mg, 18 %) som et hvitt faststoff.
 MS(ESI)[M+H⁺] = 441,20.

Mellomprodukt 17

[0110]



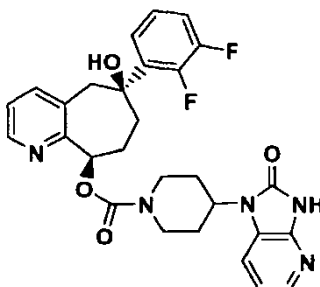
[0111] (6S,9R)-6-(2,3-difluorfenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-syklohepta[b]pyridin-6,9-diol.

I en 250 ml rundbunnet kolbe ble det løst (6S,9R)-6-(2,3-difluorfenyl)-6-hydroksy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-syklohepta[b]pyridin-9-yl 4-nitrobenzoat (125 mg, 0,284 mmol) i tetrahydrofuran (2 ml) for å gi en fargeløs løsning. Litiumhydroksid (0,568 mmol) ble tilsatt, og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer. LCMS indikerte fullstendig omdanning. Den ble fortynnet med etylacetat og vann. Lagene ble separert og det vandige laget ble ekstrahert med etylacetat. De kombinerte organiske lagene ble vasket med saltløsning, tørket og konsentrert til et hvitt faststoff. Rensing ved FCC opptil 6 % metanol/metylenklorid ga det ønskede produktet som et hvitt, krystallinsk, faststoff (71 mg, 86 %). Noen få krystaller ble plukket ut, og en røntgenstruktur ble oppnådd for å bekrefte cis-diol-stereokjemien.

MS(ESI)[M+H⁺] = 292,21; ¹H NMR (500 MHz, Kloroform-d) δ ppm 8,44 (d, J=4,58 Hz, 1 H) 7,38 - 7,51 (m, 2 H) 7,19 (dd, J=7,48, 5,04 Hz, 1 H) 7,04 - 7,16 (m, 2 H) 5,99 (br. s., 1 H) 4,90 (dd, J=11,29, 2,14 Hz, 1 H) 3,80 - 3,91 (m, 1 H) 2,92 (dd, J=14,65, 2,14 Hz, 1 H) 2,57 - 2,70 (m, 1 H) 2,37 (br. s., 1 H) 2,11 (ddd, J=14,19, 5,95, 3,97 Hz, 1 H) 1,96 - 2,06 (m, 1 H) 1,74 - 1,91 (m, 1 H);
¹⁹F NMR (470 MHz, Kloroform-d) δ ppm -138,91 - -138,74 (m, 1 F) -139,22 - -139,06 (m, 1 F); ¹³C NMR (126 MHz, Kloroform-d) δ ppm 160,64 (s, 1 C) 152,00 - 150,10 (dd, J=21,42 og 254,52 Hz, 1 C) 148,75 - 146,71 (dd, J=11,52 og 244,44 Hz, 1 C) 145,55 (s, 3 C) 139,91 (s, 3 C) 138,44 (d, J=8,64 Hz, 1 C) 129,37 (s, 1 C) 123,89 - 124,57 (m, 2 C) 122,48 (s, 3 C) 120,84 (s, 1 C) 116,22 (d, J=17,28 Hz, 2 C) 71,79 (m, 3 C) 71,70 (m, 4 C) 44,30 (d, J=4,80 Hz, 2 C) 39,65 (s, 1 C) 31,29 (s, 2 C).

Eksempel 9

[0112]



5

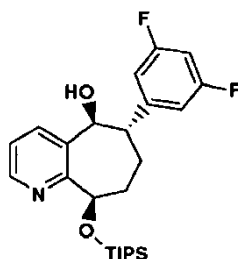
[0113] (6S,9R)-6-(2,3-difluorfenyl)-6-hydroksy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-syklohepta[b]pyridin-9-yl-4-(2-okso-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)piperidin-1-karboksylat.

I en ovnstørket 100 ml rundbunnet kolbe ble det løst

10 (6S,9R)-6-(2,3-difluorfenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-syklohepta[b]pyridin-6,9-diol (71 mg, 0,244 mmol) (azeotropbehandlet med tørr benzen) og 4-nitrofenyl-4-(2-okso-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)piperidin-1-karboksylat (121 mg, 0,317 mmol) i dimetylformamid (2 ml) for å gi en lysegul suspensjon under nitrogen. NaHMDS (0,926 ml, 0,926 mmol) ble tilsatt dråpevis. Den resulterende gule
15 suspensjonen ble omrørt under nitrogen ved romtemperatur i 3,5 t. LCMS viste fullstendig omdanning. Reaksjonen ble quenched med mettet natriumbikarbonat og fortynnet med etylacetat. Lagene ble separert og det vandige laget ble ekstrahert med etylacetat (LCMS viste at intet produktet var igjen i den vandige fasen). De kombinerte organiske lagene ble vasket med vann, saltløsning, tørket med natriumsulfat og
20 konsentrert for å gi en gul olje. Rensing ved FCC opptil 10 % metanol/metylenklorid ga det ønskede produktet (131 mg, 100 %) som et hvitt pulver. LCMS og HPLC viste > 99 % renhet.

MS(ESI)[M+H⁺] = 536,26; ¹H NMR (500 MHz, Kloroform-d) δ ppm 11,31 (br. s., 1 H) 8,35 - 8,50 (m, 1 H) 7,97 - 8,11 (m, 1 H) 7,31 - 7,60 (m, 3 H) 7,02 - 7,18 (m, 3 H) 6,98 (dd, J=7,48, 5,34 Hz, 1 H) 6,03 (d, J=10,68 Hz, 1 H) 4,60 (br. s., 2 H) 4,40 (br. s., 1 H) 3,97 (d, J=14,34 Hz, 1 H) 2,80 - 3,20 (m, 4 H) 2,67 (t, J=11,75 Hz, 2 H) 2,17 - 2,40 (m, 2 H) 2,08 (t, J=12,67 Hz, 2 H) 1,89 (d, J=11,29 Hz, 2 H);
25 ¹⁹F NMR (470 MHz, Kloroform-d) δ ppm -138,72 (d, J=15,15 Hz, 2 F).

Mellomprodukt 18
[0114]



(5S,6S,9R)-6-(3,5-difluorfenyl)-9-(triisopropylsilyloksy)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-syklohepta[b]pyridin-5-ol.

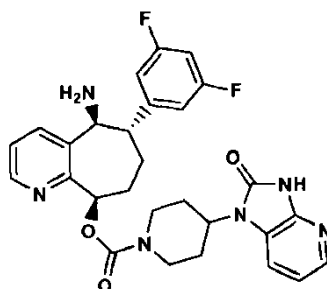
[0115]

1. En blanding av natrium-2-metylpropan-2-olat (0,827 g, 8,61 mmol),
 10 diacetoksyppalladium (0,057 g, 0,255 mmol), disykloheksyl(2'-metylbifenyl-2-yl)fosfin
 (0,093 g, 0,255 mmol), (R)-9-(triisopropylsilyloksy)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-syklohepta[b]pyridin-5-on (2,1264 g, 6,38 mmol) og 1-brom-3,5-difluorbenzen
 (0,881 ml, 7,65 mmol ble oppvarmet ved 80 °C i toluen (24 ml, avgasset før
 anvendelse)) i 18 timer under nitrogen. Løsningsmidlet ble for det meste fjernet via
 15 vakuum og reaksjonen ble fortynnet med etylacetat. Etylacetatlaget ble vasket med
 vann tre ganger før tørking (natriumsulfat), filtrert og konsentrert. Flash-kromatografi
 ved anvendelse av etylacetat i heksan (0 til 35 % til 50 %) ga det ønskede
 aryleringsproduktet (51 %). HPLC t_R =3,55 min, MS(ESI)[M+H⁺]=446,26;
 1 H NMR (400 MHz, Kloroform-*d*) δ ppm 8,64 (dd, J =4,91, 1,64 Hz, 1 H) 7,89 -
 20 7,95 (m, 1 H) 7,37 - 7,43 (m, 1 H) 6,65 - 6,75 (m, 3 H) 5,29 - 5,35 (m, 1 H) 4,40 - 4,46
 (m, 1 H) 2,30 - 2,37 (m, 2 H) 2,04 - 2,16 (m, 2 H) 1,02 - 1,11 (m, 3 H) 0,95 - 1,02 (m,
 9 H) 0,93 (d, J =7,30 Hz, 9 H);
 19F NMR (376 MHz, Kloroform-*d*) δ ppm -109,94 - -109,73 (s), 111,37 (s).
 2. Litiumborhydrid (0,283 g, 13,01 mmol) ble tilsatt til en syklopentylmetyleter (15 ml)
 25 løsning av (6S,9R)-6-(3,5-difluorfenyl)-9-(triisopropylsilyloksy)-6,7,8,9-tetrahydro-
 5H-syklohepta[b]pyridin-5-on (1,4496 g, 3,25 mmol) ved 0 °C under nitrogen.
 Reaksjonen ble omrørt ved 0 °C i 6 timer ved romtemperatur. Reaksjonen ble quenched
 ved tilsetning av metanol og fortsatt å omrøres i 0,5 timer. Løsningsmidlet ble fjernet
 via vakuum, og den urene resten ble tatt opp i etylacetat, som ble vasket med vann tre
 30 ganger. Flash-kromatografi ved anvendelse av etylacetat i heksan fra 0 til 10 % ga det
 ønskede produktet (56 %). HPLC t_R =3,05 min, MS(ESI)[M+H⁺]=448,26;
 1H NMR (400 MHz, Kloroform-*d*) δ ppm 8,44 (dd, J =4,91, 1,64 Hz, 1 H) 7,46
 (dd, J =7,55, 1,51 Hz, 1 H) 7,15 (dd, J =7,55, 5,04 Hz, 1 H) 6,50 - 6,61 (m, 1 H) 6,41
 (dd, J =8,94, 1,89 Hz, 2 H) 5,69 - 5,83 (m, 1 H) 5,21 - 5,30 (m, 1 H) 4,62 - 4,80 (m,
 35 1 H) 3,46 - 3,64 (m, 1 H) 2,84 - 3,09 (m, 1 H) 2,06 - 2,24 (m, 2 H) 1,79 - 1,97 (m, 1 H)

1,12 - 1,34 (m, 3 H) 1,04 - 1,10 (m, 9 H) 1,01 (d, $J=7,30$ Hz, 9 H);
 19F NMR (376 MHz, Kloroform- d) δ ppm -109,90 (t, $J=8,62$ Hz, 2 F).

Eksempel 10

[0116]



[0117] (5S,6S,9R)-5-amino-6-(3,5-difluorfenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-syklohepta[b]pyridin-9-yl 4-(2-okso-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)piperidin-1-karboksylat.

1. I en ovnstørket 100 ml rundbunnet kolbe ble NCS (324 mg, 2,423 mmol) suspendert i tetrahydrofuran (4 ml). Trifenylfosfin (636 mg, 2,423 mmol) ble tilsatt i én porsjon. Etter omrøring under nitrogen i 5 min ble (5S,6S,9R)-6-(3,5-difluorfenyl)-9-(triisopropylsilyloksy)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-syklohepta[b]pyridin-5-ol (493 mg, 1,101 mmol) løst i 1 ml tetrahydrofuran (1 ml rensing) tilsatt via kanyle til den grå suspensjonen. Den resulterende gråaktige suspensjonen ble omrørt ved romtemperatur. Etter 5 t indikerte LCMS lite omdanning. Reaksjonen ble fortsatt ved 40 °C natten over i 16 timer. LCMS viste fullstendig omdanning. Reaksjonen ble quenched med natriumbikarbonatløsning og fortynnet med etylacetat. Lagene ble separert. Det organiske laget ble vasket med saltløsning, tørket og konsentrert for å gi en mørk olje. Rensing ved FCC opptil 20 % etylacetat/heksan ga det ønskede produktet (386 mg, 75 %, kontaminert med en nært bevegende topp) i form av en fargeløs olje, som ble anvendt direkte i neste trinn. Hovedtoppen ($t_R = 3,39$ min) var elimineringsproduktet ($MS(ESI)[M+H^+] = 430,30$), mens den mindre toppen ($t_R = 3,29$ min) var kloridet ($MS(ESI)[M+H^+] = 466,22$).

2. I en 100 ml rundbunnet kolbe ble det løst (5R,6S,9R)-5-klor-6-(3,5-difluorfenyl)-9-(triisopropylsilyloksy)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-syklohepta[b]pyridin (386 mg, 0,828 mmol) i dimetylformamid (4 ml) for å gi en fargeløs løsning. Natriumazid (323 mg, 4,97 mmol) ble tilsatt, og blandingen ble omrørt ved 50 °C under nitrogen i 20 timer. TLC (4/1 heksan/etylacetat) viste to nære topper (den minst polare hovedkomponenten var elimineringsproduktet fra utgangsmaterialet, og den mer polare mindre var azidproduktet). Det ble fortynnet med vann og etylacetat. Lagene ble separert. Det organiske laget ble vasket med saltløsning, tørket og konsentrert for å gi en fargeløs

olje. Rensing ved FCC opptil 20 % etylacetat/heksan ga det ønskede produktet (andre mindre topp) (70 mg, 18 %, 13 % i 2 trinn) i form av en fargeløs olje.

MS(ESI)[M+H⁺]=473,27; 1H NMR (400 MHz, KLOOROFORM-*d*) δ ppm 8,59 (dd, $J=4,91, 1,64$ Hz, 1 H) 7,64 - 7,72 (m, 1 H) 7,26 - 7,36 (m, 1 H) 6,64 - 6,82 (m, 3 H) 5,27 (t, $J=4,41$ Hz, 1 H) 4,71 (d, $J=8,31$ Hz, 1 H) 3,57 - 3,71 (m, 1 H) 2,10 (d, $J=4,53$ Hz, 3 H) 1,72 - 1,87 (m, 1 H) 1,14 - 1,27 (m, 3 H) 0,99 - 1,12 (m, 18 H); 19F NMR (376 MHz, KLOOROFORM-*d*) δ ppm -109,44 - -109,27 (m, 2 F).

3. I en 100 ml rundbunnet kolbe ble det løst (5S,6S,9R)-5-azido-6-(3,5-difluorfenyl)-9-(triisopropylsilyloksy)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-syklohepta[b]pyridin (70 mg, 0,148 mmol) i tetrahydrofuran (1 ml) for å gi en fargeløs løsning. TBAF (0,178 ml, 0,178 mmol) ble tilsatt, og den resulterende fargeløse løsningen ble omrørt ved romtemperatur i 1 time. LCMS indikert fullstendig omdanning. Tetrahydrofuran ble fjernet under vakuum, og resten ble fortynnet med vann og etylacetat. Lagene ble separert. Det organiske laget ble vasket med saltløsning, tørket og konsentrert for å gi en fargeløs olje. Rensing ved FCC opptil 60 % etylacetat/heksan ga det ønskede produktet (46,2 mg, 99 %) i form av en fargeløs olje.

MS(ESI)[M+H⁺]=317,22; 1H NMR (400 MHz, KLOOROFORM-*d*) δ ppm 8,52 (d, $J=3,78$ Hz, 1 H) 7,99 (d, $J=7,81$ Hz, 1 H) 7,36 (dd, $J=7,81, 4,78$ Hz, 1 H) 6,69 - 6,88 (m, 3 H) 5,45 - 6,32 (m, 1 H) 4,91 (dd, $J=10,95, 2,39$ Hz, 1 H) 4,84 (d, $J=10,32$ Hz, 1 H) 2,66 (td, $J=10,70, 3,53$ Hz, 1 H) 2,07 - 2,38 (m, 3 H) 1,41 - 1,59 (m, 1 H); 19F NMR (376 MHz, KLOOROFORM-*d*) δ ppm -109,08 (t, $J=8,62$ Hz, 2 F); 13C NMR (101 MHz, KLOOROFORM-*d*) δ ppm 163,16 (dd, $J=248,93, 13,10$ Hz, 1 C) 158,31 (s, 1 C) 146,84 (t, $J=8,48$ Hz, 1 C) 146,24 (s, 2 C) 133,88 (s, 2 C) 132,76 (s, 1 C) 122,92 (s, 2 C) 110,30 - 111,00 (m, 2 C) 102,68 (t, $J=25,43$ Hz, 2 C) 70,96 (s, 2 C) 66,28 (s, 2 C) 50,08 (s, 1 C) 35,24 (s, 2 C) 34,74 (s, 2 C).

4. I en 100 ml rundbunnet kolbe ble det suspendert (5S,6S,9R)-5-azido-6-(3,5-difluorfenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-syklohepta[b]pyridin-9-ol (46 mg, 0,145 mmol) (azeotropbehandlet med tørr benzen) og 4-nitrofenyl-4-(2-okso-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-*b*]pyridin-1-yl)piperidin-1-karboksylat (66,9 mg, 0,175 mmol) i dimetylformamid (1 ml) under nitrogen. Etter avkjøling til -15 °C (is-metanol-bad) ble NaHMDS (0,393 ml, 0,393 mmol) tilsatt dråpevis. Den resulterende brune løsningen ble omrørt under nitrogen ved 10 °C ~ 0 °C i 2 timer og ved romtemperatur i 2 timer. LCMS viste god omdanning. Reaksjonen ble quenched med natriumbikarbonatløsning. Blandingen ble fortynnet med etylacetat. Lagene ble separert og det vandige laget ble ekstrahert med etylacetat. De kombinerte organiske lagene ble vasket med vann, saltløsning, tørket med natriumsulfat og konsentrert for å gi en brun olje. Rensing ved FCC opptil 8 % metanol/metylenklorid ga det ønskede produktet (62 mg, 76 %) som et hvitt faststoff.

MS(ESI)[M+H⁺]=561,20; ¹H NMR (400 MHz, Kloroform-*d*) δ ppm 11,07 (br. s., 1 H) 8,59 (d, *J*=3,78 Hz, 1 H) 8,11 (d, *J*=4,28 Hz, 1 H) 7,88 (d, *J*=6,55 Hz, 1 H) 7,24 - 7,54 (m, 2 H) 7,01 (dd, *J*=7,55, 5,29 Hz, 1 H) 6,65 - 6,92 (m, 3 H) 6,12 (d, *J*=7,81 Hz, 1 H) 5,11 (d, *J*=9,57 Hz, 1 H) 4,28 - 4,85 (m, 3 H) 2,51 - 3,34 (m, 4 H) 2,22 - 2,43 (m, 2 H) 2,02 - 2,24 (m, 2 H) 1,77 - 2,01 (m, 3 H);

¹⁹F NMR (376 MHz, Kloroform-*d*) δ ppm -108,89 (t, *J* = 9,4 Hz, 2 F).

5. I en 100 ml rundbunnet kolbe ble det løst (5*S*,6*S*,9*R*)-5-azido-6-(3,5-difluorfenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-syklohepta[*b*]pyridin-9-yl 4-(2-okso-2,3-dihydro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-1-yl)piperidin-1-karboksylat (62 mg, 0,11 mmol) i

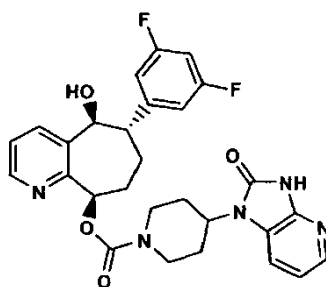
tetrahydrofuran (1 ml) for å gi en fargeløs løsning. Trimetylfosfin (0,332 ml, 0,332 mmol) ble tilsatt. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur. Etter 2 timer ble vann (7,97 µl, 0,442 mmol) ble tilsatt, og blandingen ble omrørt ved romtemperatur over natten. LCMS viste fullstendig omdanning til det ønskede produktet. Flyktige komponenter ble fjernet under vakuum og resten ble direkte rensset ved FCC opptil 10 % metanol i metylenklorid for å gi produktet som et hvitt faststoff som ble ytterligere tørket under vakuum i løpet av tre dager (56 mg, 90 %).

MS(ESI)[M+H⁺]=535,23; ¹H NMR (400 MHz, Kloroform-*d*) δ ppm 11,45 (br. s., 1 H) 8,45 (d, *J*=3,78 Hz, 1 H) 8,00 (d, *J*=4,53 Hz, 2 H) 7,16 - 7,48 (m, 2 H) 6,92 (dd, *J*=7,81, 5,29 Hz, 1 H) 6,82 (d, *J*=6,04 Hz, 2 H) 6,69 (tt, *J*=8,81, 2,27 Hz, 1 H) 6,07 (dd, *J*=10,07, 3,27 Hz, 1 H) 4,22 - 4,77 (m, 4 H) 3,01 (br. s., 2 H) 2,58 (d, *J*=2,52 Hz, 2 H) 2,13 - 2,39 (m, 3 H) 1,98 - 2,11 (m, 1 H) 1,69 - 1,97 (m, 5 H);

¹⁹F NMR (376 MHz, Kloroform-*d*) δ ppm -108,85 (br. s., 2 F).

Eksempel 11

[0118]



[0119] (5*S*,6*S*,9*R*)-6-(3,5-difluorfenyl)-5-hydroksy-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-syklohepta[*b*]pyridin-9-yl 4-(2-okso-2,3-dihydro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-1-yl)piperidin-1-karboksylat. 1. Til en metylenklorid (10 ml) løsning av (5*S*,6*S*,9*R*)-6-(3,5-difluorfenyl)-9-(triisopropylsilyloksy)-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-syklohepta[*b*]pyridin-5-ol (0,492 g, 1,099 mmol) under nitrogen ble det tilsatt

eddiksyreanhydrid (0,207 ml, 2,198 mmol), trietylamin (0,460 ml, 3,30 mmol) og DMAP (0,027 g, 0,220 mmol) ved romtemperatur. Reaksjonen ble omrørt i 2 timer. Reaksjonen ble fortynnet med metylenklorid og vasket med natriumkarbonat (met.). Metylenkloridlaget ble separert, tørket (natriumsulfat), filtrert og konsentrert for å det

urene produktet i form av en lysegul olje (0,538 g, 100 %).

HPLC t_R =3,19 min, MS(ESI)[$M+H^+$]=490,26; 1H NMR (400 MHz, Kloroform-*d*) δ ppm 8,56 (dd, J =4,78, 1,51 Hz, 1 H) 7,72 (dd, J =7,81, 1,26 Hz, 1 H) 7,23 (dd, J =7,81, 4,78 Hz, 1 H) 6,62 - 6,76 (m, 3 H) 6,19 (d, J =9,07 Hz, 1 H) 5,23 - 5,30 (m, 1 H) 3,48 - 3,57 (m, 1 H) 3,15 - 3,18 (m, 1 H) 2,08 - 2,20 (m, 2 H) 1,92 - 1,98 (m, 1 H)

1,17-1,25(m,3H) 1,07 - 1,14 (m, 9 H) 1,04 (d, J =7,30 Hz, 9 H);

^{19}F NMR (376 MHz, Kloroform-*d*) δ ppm -109,71 (t, J =8,62 Hz, 2 F).

2. TBAF (1,319 ml, 1,319 mmol) ble tilsatt til en tetrahydrofuran (6 ml) løsning av (5S,6S,9R)-6-(3,5-difluorfenyl)-9-(triisopropylsilyloksy)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-syklohepta[b]pyridin-5-yl-acetat (0,538 g, 1,099 mmol) ved romtemperatur under

nitrogen. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 1 time. LCMS viste fullstendig omdanning.

Løsningsmidlet ble fjernet via vakuum, og den urene blandingen ble fordelt mellom etylacetat og saltløsning. Etylacetatlaget ble separert, tørket (natriumsulfat), filtrert og konsentrert. Flash-kromatografi ved anvendelse av etylacetat i heksan fra 0 til 50 % ga det ønskede produktet (0,2786 g, 75 %). (Rf ca. 0,86 i 50 % etylacetat i heksan).

HPLC t_R =1,88 min, MS(ESI)[$M+H^+$]=334,21; 1H NMR (400 MHz, Kloroform-*d*) δ ppm 8,38 - 8,49 (m, 1 H) 7,67 (d, J =7,81 Hz, 1 H) 7,26 (dd, J =7,81, 4,78 Hz, 1 H) 6,60 - 6,78 (m, 3 H) 6,17 (d, J =10,58 Hz, 1 H) 5,92 (d, J =3,78 Hz, 1 H) 4,89 (m, 1 H) 2,80 (m, 1 H) 2,28 - 2,13 (m, 3 H) 1,80 (s, 3 H) 1,47 (m, 1H);

^{19}F NMR (376 MHz, Kloroform-*d*) δ ppm -109,62 (s, 2 F); ^{13}C NMR (101 MHz, Kloroform-*d*) δ ppm 168,94 (s, 1 C) 162,82 (dd, J =248,16,13,10 Hz, 1 C) 157,96 (s, 1 C) 146,98 (t, J =8,86 Hz, 1 C) 146,02 (s, 1 C) 133,16 (s, 1 C) 132,08 (s, 1 C) 122,64 (s, 1 C) 110,44 (d, J =25,43 Hz, 1 C) 102,14 (t, J =24,66 Hz, 1 C) 72,81 (s, 1 C) 71,11 (s, 1 C) 49,61 (s, 1 C) 35,39 (s, 1 C) 33,94 (s, 1 C) 20,27 (s, 1 C).

3. NaHMDS (1,839 ml, 1,839 mmol) ble tilsatt til en dimetylformamid (4 ml) løsning av (5S,6S,9R)-6-(3,5-difluorfenyl)-9-hydroksy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-syklohepta[b]pyridin-5-yl-acetat (0,2786 g, 0,836 mmol) og 4-nitrofenyl-4-(2-okso-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-*b*]pyridin-1-yl)piperidin-1-karboksylat (0,3337 g, 0,870 mmol) ved -20 °C under nitrogen. Reaksjonen ble omrørt ved -20 °C i 3 timer, og deretter behandlet med 0,1 ekv. av 4-nitrofenyl-4-(2-okso-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-*b*]pyridin-1-yl)piperidin-1-karboksylat og 0,15 ml NaHMDS. Reaksjonen ble omrørt i

ytterligere en time, mens den ble oppvarmet til -10 °C. LCMS viste det ønskede produktet, så vel som den hydrolyserte alkoholen (tap av acetylgruppen). Reaksjonen ble quenched med vann, etterfulgt av tilsetning av etylacetat. Etylacetatlaget ble vasket tre ganger med vann før det ble separert, tørket (natriumsulfat), filtrert og konsentrert

for å gi det urene produktet. HPLC t_R =2,58 min, MS(ESI)[$M+H^+$]=578,26.

Kaliumkarbonat (785 mg, 5,68 mmol) ble tilsatt til metanol (5 ml) løsningen av (5S,6S,9R)-5-acetoksy-6-(3,5-difluorfenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-

syklohepta[b]pyridin-9-yl 4-(2-okso-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-

5 yl)piperidin-1-karboksylat (328 mg, 0,568 mmol) ved romtemperatur. Reaksjonen ble omrørt ved romtemperatur i 1 time før fjerning av løsningsmidlet. Det urene produktet ble fordelt mellom etylacetat og vann. Etylacetatlaget ble separert og vasket igjen med vann før tørking (natriumsulfat), filtrert og konsentrert. Flash-kromatografi ved anvendelse av metanol i metylenklorid fra 0 til 10 % ga det ønskede produktet

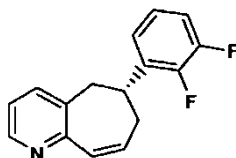
10 (135,3 mg, 42 %).

HPLC t_R =2,17 min. MS(ESI)[$M+H^+$]=536,26; 1H NMR (400 MHz, Kloroform- d) δ ppm 10,61 (br. s., 1 H) 8,52 (d, J =3,78 Hz, 1 H) 7,97 - 8,14 (m, 2 H) 7,23 - 7,58 (m, 2 H) 7,02 (dd, J =7,81, 5,29 Hz, 1 H) 6,80 - 6,90 (m, 2 H) 6,75 (tt, J =8,84, 2,23 Hz, 1 H) 5,94 (br. s., 1 H) 5,15 (d, J =9,57 Hz, 1 H) 4,31 - 4,79 (m, 3 H) 2,87 - 3,26 (m, 2 H)

15 2,68 - 2,80 (m, 1 H) 2,03 - 2,55 (m, 5 H) 1,76 - 2,00 (m, 3 H);

^{19}F NMR (376 MHz, Kloroform- d) δ ppm -108,58 (br. s., 2 F).

Mellomprodukt 19 [0120]



[0121] (*R,Z*)-6-(2,3-difluorfenyl)-6,7-dihydro-5H-syklohepta[b]pyridin.

I en ovnstørket 250 ml rundbunnet kolbe ble det blandet (6R,9R)-6-(2,3-difluorfenyl)-

25 6,7,8,9-tetrahydro-5H-syklohepta[b]pyridin-9-ol (1,93 g, 7,01 mmol) og

(metoksykarbonylsulfamoyl)trietylammmoniumhydroksid, indre salt (2,005 g,

8,41 mmol) i benzen (60 ml) for å gi en suspensjon. Det ble oppvarmet til 85 °C med omrøring under nitrogen i 1 time (fargen endret seg raskt til dyp rød). LCMS viste ønsket MW. TLC (1/1 etylacetat/heksaner) viste bare et spor av SM tilbake og en

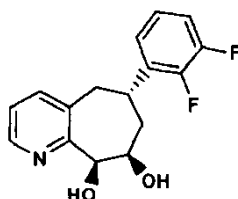
30 hoved, mer polar komponent. Benzen ble fjernet under vakuum og resten ble fordelt mellom etylacetat og vann. Lagene ble separert og det vandige laget ble ekstrahert med etylacetat. De kombinerte organiske lagene ble vasket med saltløsning, tørket og konsentrert for å gi en brun olje. Rensing ved FCC opptil 80 % etylacetat/heksan ga det

30 ønskede produktet (0,81 g, 45 %) i form av en lysegul olje.

35 MS(ESI)[$M+H^+$]=258,16; 1H NMR (400 MHz, Kloroform- d) δ ppm 8,45 (dd, J =4,78, 1,51 Hz, 1 H) 7,35 (d, J =7,55 Hz, 1 H) 6,92 - 7,09 (m, 4 H) 6,77 (dt, J =12,53,

1,92 Hz, 1 H) 6,20 (dt, $J=12,59$, 4,53 Hz, 1 H) 3,43 - 3,58 (m, 1 H) 3,22 (dd, $J=14,10$, 9,57 Hz, 1 H) 2,96 (d, $J=14,35$ Hz, 1 H) 2,69 (td, $J=5,29$, 2,01 Hz, 2 H);
 ^{13}C NMR (101 MHz, Kloroform- d) δ ppm 154,90 (s, 1 C) 151,94 - 149,34 (dd, $J=13,10$ og 249,47 Hz, 1 C) 149,43 - 146,86 (dd, $J=12,33$ og 247,45 Hz, 1 C) 147,31
 5 (s, 2 C) 136,93 (s, 2 C) 135,63 (d, $J=11,56$ Hz, 1 C) 134,74 (s, 1 C) 133,74 (s, 2 C)
 131,83 (s, 2 C) 123,95 - 124,47 (m, 2 C) 122,61 (t, $J=3,47$ Hz, 2 C) 121,44 (s, 2 C)
 115,15 (d, $J=16,96$ Hz, 2 C) 40,28 (s, 2 C) 38,53 (s, 2 C) 37,70 (s, 1 C);
 ^{19}F NMR (376 MHz, Kloroform- d) δ ppm -138,33 - -137,90 (m, 1 F) - 144,07 - -
 143,71 (m, 1 F).

Mellomprodukt 20 [0122]



[0123] (6*S*,8*R*, 9*S*)-6-(2,3-difluorfenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-syklohepta[b]pyridin-8,9-diol.

I en 50 ml rundbunnet kolbe ble det løst (R,Z)-6-(2,3-difluorfenyl)-6,7-dihydro-5H-syklohepta[b]pyridin (110 mg, 0,428 mmol) og NMO (110 mg, 0,941 mmol) i aceton
 20 (2 ml) og vann (0,04 ml) for å gi en brun løsning. Osmiumtetroksid (0,021 ml, 1,710 μmol) (2,5 vekt-% løsning i 2-metyl-2-propanol) ble tilsatt (den brune fargen forandret seg umiddelbart til meget lysegul). Blandingen ble omrørt ved romtemperatur. 1t: <5 % omdanning. 0,021 ml OsO_4 ble tilsatt. 22 t: 1/3 omdanning.

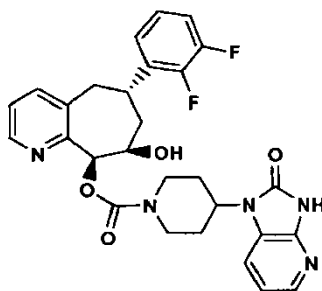
Ytterligere 0,021 ml OsO_4 -løsning ble tilsatt. 28 t (50 t totalt). Natriumbisulfitt (1,2 g)
 25 ble tilsatt og omrøringen fortsatte i 30 min Aceton ble fjernet under vakuum, og resten ble ekstrahert med etylacetat tre ganger. De kombinerte organiske lagene ble vasket med saltløsning, tørket og konsentrert til et off-white faststoff. FCC (noen få dråper metanol bidro til å fullstendig løste faststoffene i metylenklorid) opptil 10 % metanol/metylenklorid ga to produkter: et mindre polart, sannsynligvis det ønskede transproduktet (61 mg, 49 %) og et mer polart cis-produkt (47,1 mg, 38 %) som hvite faststoffer.

MS(ESI)[$\text{M}+\text{H}^+$]=258,16; ^1H NMR (400 MHz, Kloroform- d) δ ppm 8,46 (d, $J=5,04$ Hz, 1 H) 7,50 (dd, $J=7,55$, 1,26 Hz, 1 H) 7,22 (dd, $J=7,43$, 4,91 Hz, 1 H) 7,01 - 7,10 (m, 3 H) 5,04 (s, 1 H) 4,43 (br. s., 1 H) 3,35 (dd, $J=11,33$, 3,53 Hz, 1 H) 3,24 (t, $J=12,97$ Hz, 1 H) 2,86 (d, $J=14,35$ Hz, 1 H) 2,30 - 2,44 (m, 2 H);
 35

19F NMR (376 MHz, Kloroform-d) δ ppm -138,07 - - 137,86 (m, 1 F) -142,98 - - 142,63 (m, 1 F).

Eksempel 12

[0124]

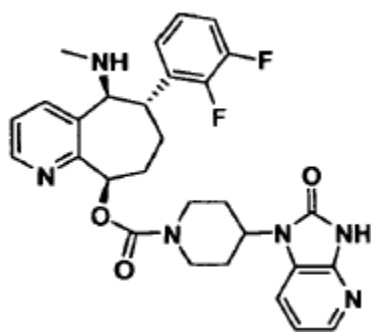


[0125] (6S,8R,9S)-6-(2,3-difluorfenyl)-8-hydroksy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-syklohepta[b]pyridin-9-yl 4-(2-okso-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)piperidin-1-karboksylat.

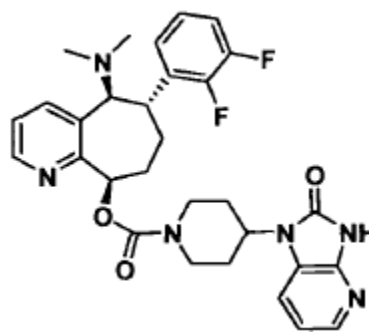
I en ovnstørket 100 ml rundbunnet kolbe ble det løst (6S,8R,9S)-6-(2,3-difluorfenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-syklohepta[b]pyridin-8,9-diol (61 mg, 0,209 mmol) (azeotropbehandlet med tørr benzen) og 1-(1-(1H-imidazol-1-karbonyl)piperidin-4-yl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2(3H)-on (65,4 mg, 0,209 mmol) i tetrahydrofuran (2 ml) for å gi en fargeløs løsning under nitrogen. Etter avkjøling til 0 °C (isbad) ble kalium-t-butoksid (1M i tetrahydrofuran, 0,754 ml, 0,754 mmol) tilsatt dråpevis, og den brune suspensjonen ble oppvarmet til romtemperatur under omrøring. Etter 2 t var noe SM igjen. Ytterligere 20 mg 1-(1-(1H-imidazol-1-karbonyl)piperidin-4-yl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2(3H)-on ble tilsatt, og blandingen ble hensatt med omrøring over natten. Etter 18 timer ble reaksjonen quenched med natriumbikarbonatløsning og fortynnet med etylacetat. Lagene ble separert og det vandige laget ble ekstrahert med etylacetat to ganger. De kombinerte organiske lagene ble vasket med saltløsning, tørket med natriumsulfat og konsentrert for å gi en gul olje. Rensing ved FCC opptil 10 % metanol/metylenklorid ga det ønskede produktet (siste topp, 16 mg, 14 %) i form av et lysegult skum.

MS(ESI)[M+H⁺]=536,26; 1H NMR (400 MHz, Kloroform-d) δ ppm 8,27 - 8,59 (m, 1 H) 8,08 (dd, J =5,29, 1,26 Hz, 1 H) 7,54 (d, J =2,52 Hz, 1 H) 7,31 - 7,51 (m, 1 H) 7,22 (dd, J =7,30, 5,04 Hz, 1 H) 6,93 - 7,19 (m, 4 H) 5,39 - 5,63 (m, 1 H) 5,18 (br. s., 1 H) 4,45 - 4,64 (m, 1 H) 4,37 (br. s., 1 H) 3,10 - 3,40 (m, 3 H) 2,92 (d, J =13,85 Hz, 1 H) 2,11 - 2,88 (m, 5 H) 1,75 - 1,95 (m, 2 H) 1,55 - 1,71 (m, 1 H).

Eksempel 13, 14
[0126]



Eksempel 13



Eksempel 14

[0127] (5S,6S,9R)-6-(2,3-difluorfenyl)-5-(metylamino)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-syklohepta[b]pyridin-9-yl 4-(2-okso-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)piperidin-1-karboksylat (eksempel 13) og (5S,6S,9R)-6-(2,3-difluorfenyl)-5-(dimetylamino)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-syklohepta[b]pyridin-9-yl 4-(2-okso-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)piperidin-1-karboksylat (eksempel 14).

I en 5 ml rundbunnet kolbe ble det løst (5S,6S,9R)-5-amino-6-(2,3-difluorfenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-syklohepta[b]pyridin-9-yl 4-(2-okso-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)piperidin-1-karboksylat (35,8 mg, 0,067 mmol) (eksempel 8) i metanol (0,5 ml) for å gi en fargeløs løsning. Formaldehyd (0,025 ml, 0,335 mmol) (36,5 % løsning) og natriumcyanoborhydrid (25,3 mg, 0,402 mmol) ble tilsatt, og blandingen ble omrørt ved romtemperatur over natten. Etter 18 t viste LCMS fullstendig omdanning til to produkter. Blandingen ble fordelt mellom etylacetat og mettet natriumbikarbonatløsning. Laget ble separert, og det vandige laget ble ekstrahert med etylacetat. De kombinerte organiske lagene ble vasket med saltløsning, tørket med natriumsulfat og konsentrert for å gi et tett olje/skum. FCC opptil 10 % metanol/metylenklorid ga ingen separering. Produktene ble separert ved prep-HPLC (ammoniumacetat i metanol/vann) for å gi eksempel 13 (14 mg, 34 %), og eksempel 14 (25,5 mg, 66 %), begge som fargeløse faststoffer/skum.

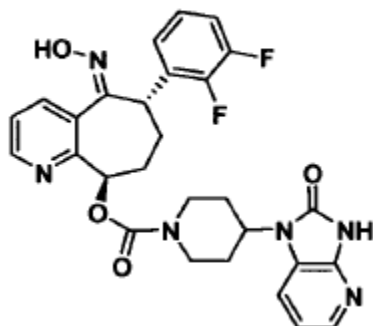
[0128] Eksempel 13: MS(ESI)[M+H⁺] = 549,2; ¹H NMR (400 MHz, Kloroform-d) δ ppm 10,33 (br. s., 1 H) 8,47 - 8,63 (m, 1 H) 8,09 (d, J=4,78 Hz, 2 H) 7,49 (br. s., 2 H) 7,07 - 7,19 (m, 3 H) 7,03 (dd, J=7,81, 5,29 Hz, 1 H) 6,23 (d, J=1,01 Hz, 1 H) 4,38 - 4,77 (m, 3 H) 4,27 (br. s., 1 H) 3,01 (br. s., 3 H) 2,55 - 2,84 (m, 1 H) 2,20 - 2,45 (m, 6 H) 1,74 - 2,01 (m, 5 H); ¹⁹F NMR (376 MHz, Kloroform-d) δ ppm -137,02 - -136,44 (m, 1 F) -142,71 - -141,48 (m, 1 F).

[0129] Eksempel 14: MS(ESI)[M+H⁺] = 563,3; ¹H NMR (400 MHz, Kloroform-d) δ ppm 10,87 (br. s., 1 H) 8,58 (d, J=4,28 Hz, 1 H) 8,03 - 8,14 (m, 1 H) 7,64 - 7,95 (m, 1 H) 7,37 - 7,52 (m, 1 H) 7,28 (s, 1 H) 6,93 - 7,19 (m, 4 H) 6,26 (br. s., 1 H) 4,60 (br. s., 3 H) 3,61 - 4,04 (m, 2 H) 2,86 - 3,23 (m, 2 H) 2,13 - 2,67 (m, 10 H) 1,92 (d,

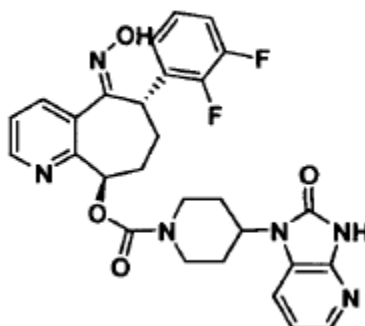
$J=14,86$ Hz, 2 H) 1,59 (br. s., 2 H);

^{19}F NMR (376 MHz, Kloroform- d) δ ppm -137,79 - -137,11 (m, 1 F) -143,70 - -143,05 (m, 1 F).

5 **Eksempel 15, 16**
[0130]



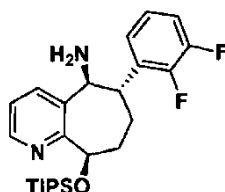
Eksempel 15



Eksempel 16

10

[0131] (6*S*,9*R*,*Z*)-6-(2,3-difluorfenyl)-5-(hydroksyimino)-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-syklohepta[*b*]pyridin-9-yl 4-(2-okso-2,3-dihydro-1*H* imidazo[4,5-*b*]pyridin-1-yl)piperidin-1-karboksylat (eksempel 15) og (6*S*,9*R*,*E*)-6-(2,3-difluorfenyl)-5-(hydroksyimino)-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-syklohepta[*b*]pyridin-9-yl 4-(2-okso-2,3-dihydro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-1-yl)piperidin-1-karboksylat (eksempel 16). I en 15 250 ml rundbunnet kolbe ble det løst (9*R*)-6-(2,3-difluorfenyl)-5-okso-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-syklohepta[*b*]pyridin-9-yl 4-(2-okso-2,3-dihydro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-1-yl)piperidin-1-karboksylat (217 mg, 0,407 mmol) (eksempel 2) i etanol (8 ml) for å gi en fargeløs løsning. Hydoksyaminhydroklorid (283 mg, 4,07 mmol) og Hunigs base (0,852 ml, 4,88 mmol) ble tilsatt. Blandingen ble omrørt ved 80 °C under nitrogen i 4 dager. Etanol ble fordampet, og en tett, svakt brun olje var igjen. LCMS viste det ønskede produktet og TLC (10 % metanol/metylenklorid) viste en viss grad av omdanning. Resten ble fordelt mellom vann og etylacetat. Lagene ble separert og det vandige laget ble ekstrahert med etylacetat. De kombinerte organiske lagene ble vasket 25 med saltløsning, tørket med natriumsulfat, og konsentrert til et fargeløst skum. Forsiktig rensing ved FCC og prep-HPLC ga de viste eksemplene 15 og 16: MS(ESI)[$\text{M}+\text{H}^+$] = 549,07.

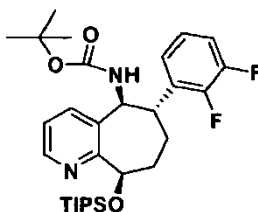
Mellomprodukt 21**[0132]**

5

[0133] (5*S*,6*S*,9*R*)-6-(2,3-difluorfenyl)-9-(triisopropylsilyloksy)-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-syklohepta[*b*]pyridin-5-amin En blanding av (5*S*,6*S*,9*R*)-5-azido-6-(2,3-difluorfenyl)-9-(triisopropylsilyloksy)-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-syklohepta[*b*]pyridin (598 mg, 1,265 mmol)(mellomprodukt 9) og palladium (10 % på aktivt karbon) (0,504 mg, 0,474 μ mol) i etanol (25 ml) ble omrørt under hydrogen (1 atm) i 2,5 timer. LCMS indikerte at den ønskede forbindelsen ble dannet, omrøringen fortsatte. Etter 5 timer ble blandingen filtrert, vasket grundig med etanol, og deretter konsentrert for å gi 21 (525 mg, 93 %) i form av en fargeløs olje: MS(ESI)[$M+H^+$] = 447,3.

10

15

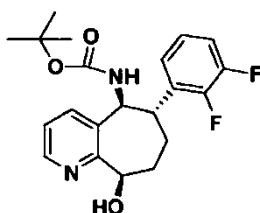
Mellomprodukt 22**[0134]**

20

[0135] *tert*-butyl(5*S*,6*S*,9*R*)-6-(2,3-difluorfenyl)-9-(triisopropylsilyloksy)-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-syklohepta[*b*]pyridin-5-ylkarbammat. En blanding av (5*S*,6*S*,9*R*)-6-(2,3-difluorfenyl)-9-(triisopropylsilyloksy)-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-syklohepta[*b*]pyridin-5-amin (660 mg, 1,478 mmol) og di-*t*-butyldikarbonat (410 mg, 1,879 mmol) i tetrahydrofuran (10 ml) ble omrørt ved romtemperatur over natten. Propylamin ble tilsatt, og flyktige komponenter ble fjernet under vakuum. Resten ble rensset ved flashkolonnekromatografi for å gi det ønskede produktet (604 mg, 75 %) som en fargeløs klebrig sirup: MS(ESI)[$M+H^+$] = 547,4.

25

Mellomprodukt 23
[0136]



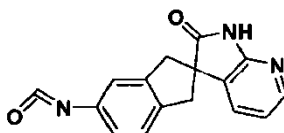
5

[0137] *tert-butyl-(5S,6S,9R)-6-(2,3-difluorfenyl)-9-hydroksy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-syklohepta[b]pyridin-5-ylkarbamate*. Til en løsning av *tert-butyl-(5S,6S,9R)-6-(2,3-difluorfenyl)-9-(triisopropylsilyloksy)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-syklohepta[b]pyridin-5-ylkarbamate* (600 mg, 1,097 mmol) i tetrahydrofuran (15 ml) ble *N*-butyl-*N,N*-dipropylbutan-1-aminiumfluorid (1,207 ml, 1,2067 mmol) tilsatt ved romtemperatur. Etter 1 t viste LCMS at reaksjonen var fullstendig. Vandig natriumbikarbonatløsning ble tilsatt (5 ml). Løsningsmidlet ble fjernet under vakuum, og blandingen ble ekstrahert med etylacetat, tørket over natriumsulfat og konsentrert for å gi et fargeløst faststoff som ble rensert ved flashkolonnekromatografi for å gi det ønskede produktet (371 mg, 87 %): MS(ESI)[$M+H^+$] = 547,4.

10

15

Mellomprodukt 24
[0138]

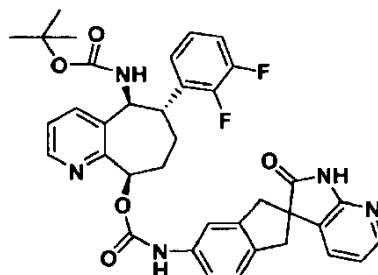


20

[0139] *5-isocyanato-1,3-dihydrospiro[inden-2,3'-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2'(1'H)-on*. Til en løsning av fosgen (0,150 ml, 0,300 mmol) i metylenklorid (1,5 ml) ble 5-amino-1,3-dihydrospiro[inden-2,3'-pyrrolo[2,3-b]pyridin]-2'(1'H)-on (0,025 g, 0,1 mmol) i metylenklorid (2,00 ml) tilsatt ved 0 °C. Omrøring ble fortsatt ved romtemperatur. Etter 1 t omrøring indikerte LCMS at SM var konsumert og den ønskede forbindelsen var dannet (MS(ESI)[$M+HOMe^+$] = 310,2.). Nitrogengass ble boblet inn i blandingen for å fjerne overskytende fosgen. Den tørre resten ble ko-fordampet én gang med metylenklorid og tørket under høyvakuum i 1,5 timer. Resten ble anvendt direkte i neste trinn.

25

30

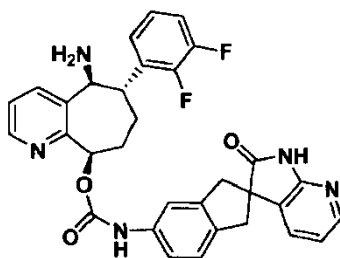
Mellomprodukt 25**[0140]**

5

[0141] (5*S*,6*S*,9*R*)-6-(2,3-difluorfenyl)-5-(tert-butylkarbamoyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-syklohepta[*b*]pyridin-9-yl 2'-okso-1,1',2',3-tetrahydrospiro[inden-2,3'-pyrrolo[2,3-
 10 pyrrolo[2,3-*b*]pyridin]-2'-(1*H*)-on (27,5 mg, 0,099 mmol) i metylenklorid (2,000 ml) ble en løsning av 5-isocyanato-1,3-dihydrospiro[inden-2,3'-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin]-2'-(1*H*)-on (27,5 mg, 0,099 mmol) i metylenklorid (2,000 ml) ble en løsning av tert-butyl (5*S*,6*S*,9*R*)-6-(2,3-difluorfenyl)-9-hydroksy-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-syklohepta[*b*]pyridin-5-ylkarbammat (35,1 mg, 0,09 mmol) og Hunigs base (0,031 ml, 0,180 mmol) i metylenklorid (2,00 ml) tilsatt ved 0 °C. Omrøring ble fortsatt ved romtemperatur over natten. Blandingen ble renset med Prep HPLC
 15 (gradient med 30 til 100 % metanol i vann) for å gi det ønskede produktet (28 mg, 46,6 %) som et hvitt, amorft, faststoff:

MS(ESI)[*M*+HOMe⁺] = 668,1;

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9,56 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 9,39 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,49 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,97 - 7,88 (m, 1H), 7,69 - 7,33 (m, 4H),
 20 7,25 - 6,99 (m, 3H), 6,44 (d, *J* = 10,7 Hz, 1H), 5,64 - 4,96 (m, 3H), 4,81 (s, 1H), 3,84 - 3,64 (m, 2H), 3,25 - 2,96 (m, 3H), 2,58 (dd, *J* = 46,7, 11,3 Hz, 2H), 2,19 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 1,95 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 1,38 - 1,21 (m, 9H).

Eksempel 17**[0142]**

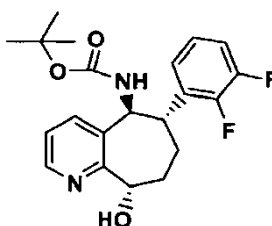
25

[0143] (5*S*,6*S*,9*R*)-5-amino-6-(2,3-difluorfenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-syklohepta[*b*]pyridin-9-yl-2'-okso-1,1',2',3-tetrahydrospiro[inden-2,3'-pyrrolo[2,3-
 30 pyrrolo[2,3-*b*]pyridin]-2'-(1*H*)-on (eksempel 17). Til en løsning av (5*S*,6*S*,9*R*)-6-(2,3-

difluorfenyl)-5-(tert-butylkarbamoyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-syklohepta[b]pyridin-9-yl-2'-okso-1,1',2',3-tetrahydrospiro[inden-2,3'-pyrrolo[2,3-b]pyridin]-5-ylkarbamat (28 mg, 0,042 mmol) i metylenklorid (1,0 ml) ble 2,2,2-trifluoreddiksyre (1 ml, 12,98 mmol) tilsatt ved 0 °C. Omrøring ble fortsatt ved romtemperatur i 10 min. LCMS
 5 indikerte at Boc-gruppen hadde blitt fjernet. Omrøringen ble fortsatt i 50 min. Reaksjonsblandingen ble ko-fordampet med toluen og tørket. Resten ble rensset med prep. HPLC (gradient m/25 til 100 % metanol (0,1 % TFA)) for å gi det ønskede produktet (19,5 mg, 51 %, 99 % renhet ved analytisk HPLC) som et hvitt amorf faststoff:

10 MS(ESI)[M+H⁺] = 568,3; ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8,66 (dd, *J* = 4,9, 1,3 Hz, 1H), 8,11 - 8,05 (m, 1H), 7,82 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,56 (dd, *J* = 7,9, 4,9 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,40 - 7,27 (m, 6H), 7,25 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,22 - 7,18 (m, 1H), 6,93 (ddd, *J* = 7,3, 5,4, 1,8 Hz, 1H), 6,26 (dd, *J* = 9,1, 4,7 Hz, 1H), 5,25 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 3,60 - 3,45 (m, 3 H), 3,12 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 3,09 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 2,38 (dd, *J* = 11,8, 7,0
 15 Hz, 1H), 2,22 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 1,99 (d, *J* = 18,6 Hz, 2 H).

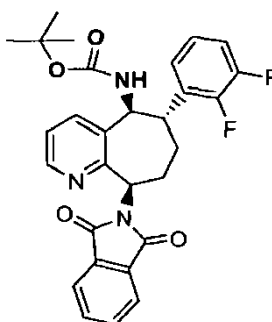
Mellomprodukt 27 [0144]



20 [0145] *tert*-butyl-(5*S*,6*S*,9*S*)-6-(2,3-difluorfenyl)-9-hydroksy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-syklohepta[b]pyridin-5-ylkarbamat. DIAD (0,356 ml, 1,833 mmol) ble tilsatt til en tetrahydrofuran (5 ml) løsning av 4-nitrobenzosyre (0,306 g, 1,833 mmol), *tert*-butyl-(5*S*,6*S*,9*R*)-6-(2,3-difluorfenyl)-9-hydroksy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-syklohepta[b]pyridin-5-ylkarbamat (0,3578 g, 0,916 mmol) ved 0 °C. Reaksjonen ble omrørt over natten mens den ble gradvis varmet opp til romtemperatur. Litiumhydroksid (0,110 g, 4,58 mmol) i 10 ml vann ble tilsatt til reaksjonsblandingen. Reaksjonen ble omrørt ved romtemperatur i 5 timer. Flyktige komponenter ble fjernet
 30 via vakuum, og den urene resten ble fordelt mellom etylacetat og vann. Etylacetatlaget ble vasket to ganger til med vann før den ble tørket (natriumsulfat), filtrert og konsentrert. Det urene produktet ble rensset ved flashkromatografi ved eluering med etylacetat i heksan fra 0 til 100 %. Produktet ble kontaminert med noe trifenyfosfinoksid, men ble ført videre til neste trinn uten ytterligere rensing:

35 MS(ESI)[M+H⁺] = 391,15.

Mellomprodukt 28 [0146]



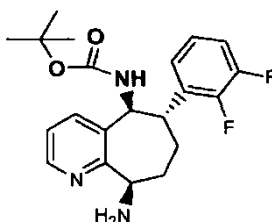
5

[0147] *tert-butyl (5S,6S,9R)-6-(2,3-difluorfenyl)-9-(1,3-dioksoisindolin-2-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-syklohepta[b]pyridin-5-ylkarbamat.* DIAD (0,356 ml, 1,832 mmol) ble tilsatt til en metylenklorid (5 ml) løsning av ftalimid (0,270 g, 1,832 mmol), trifenylfosfin (0,481 g, 1,832 mmol) og *tert-butyl-(5S,6S,9S)-6-(2,3-difluorfenyl)-9-hydroksy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-syklohepta[b]pyridin-5-ylkarbamat* (0,358 g, 0,916 mmol) ved 0 °C. Reaksjonen ble gradvis varmet opp til romtemperatur og omrørt ved romtemperatur i 3 dager. Flyktige komponenter ble fjernet under vakuum og den urene resten ble fordelt mellom etylacetat og vann. Etylacetatlaget ble vasket to ganger til med vann før den ble tørket (natriumsulfat), filtrert og konsentrert.

Flashkromatografi ved anvendelse av etylacetat i heksan fra 0 til 45 % ga det ønskede produkt (0,541 g, ca. 80 % renhet, 90 % i 2 trinn): MS(ESI)[M+H⁺] = 520,16.

Mellomprodukt 29 [0148]

20



[0149] *tert-butyl-(5S,6S,9R)-9-amino-6-(2,3-difluorfenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-syklohepta[b]pyridin-5-ylkarbamat.* En blanding av hydrazin (1 ml, 31,9 mmol) og *tert-butyl-(5S,6S,9R)-6-(2,3-difluorfenyl)-9-(1,3-dioksoisindolin-2-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-syklohepta[b]pyridin-5-ylkarbamat* (0,428 g, 0,823 mmol) i metanol (5 ml) ble oppvarmet ved anvendelse av et oljebad (70 °C) i 4 timer. LCMS viste at intet utgangsmateriale var igjen. Løsningsmidlet ble fjernet via vakuum, og den urene resten ble fordelt mellom etylacetat og vann. Etylacetatlaget ble separert, tørket

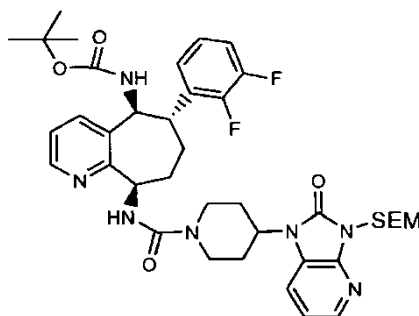
25

(natriumsulfat), filtrert og konsentrert. Flashkromatografi ved anvendelse av metanol i metylenklorid fra 0-10 % ga det ønskede produktet (164 mg, 51 %):

MS(ESI)[M+H⁺] = 390,19; ¹H NMR (400 MHz, KLOOROFORM-d) δ ppm 8,46 (1 H, d, J=4,0 Hz), 7,63 (1 H, d, J=7,5 Hz), 7,18 (1 H, dd, J=7,7, 4,9 Hz), 6,92 - 7,08 (3 H, m), 5,24 (1 H, t, J=8,8 Hz), 4,50 (1 H, dd, J=9,3, 2,5 Hz), 3,18 (1 H, br. s.), 2,83 (2 H, br. s.), 2,04 - 2,24 (3 H, m), 1,57 (1 H, d, J=9,0 Hz), 1,31 (9 H, s), 0,68 - 0,92 (1 H, m).

Mellomprodukt 31

[0150]

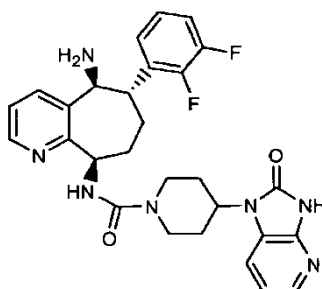


[0151] *tert-butyl-(5S,6S,9R)-6-(2,3-difluorfenyl)-9-(4-(2-okso-3-((2-(trimetylsilyl)etoksy)metyl)-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)piperidin-1-karboksamido)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-syklohepta[b]pyridin-5-ylkarbamat*. I en ovnstørket 100 ml rundbunnet kolbe ble det løst 1-(piperidin-4-yl)-3-((2-(trimetylsilyl)etoksy)metyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2(3H)-on (52,3 mg, 0,150 mmol) i metylenklorid (5 ml) for å gi en fargeløs løsning. Trietylamin (0,038 ml, 0,28 mmol) ble tilsatt under nitrogen, og blandingen ble avkjølt til -20 °C.

Triklormetylklorformat (0,012 ml, 0,100 mmol) ble tilsatt dråpevis. Blandingen ble gradvis varmet opp under omrøring til 10 °C i 1 time, i løpet av denne tiden ble løsningen svakt gul. Reaksjonsblanding ble konsentrert til tørrhet under vakuum. *tert-butyl-(5S,6S,9R)-9-amino-6-(2,3-difluorfenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-syklohepta[b]pyridin-5-ylkarbamat* (48,7 mg, 0,125 mmol) og trietylamin (0,038 ml, 0,275 mmol) ble løst i 1 ml tetrahydrofuran (pluss 2 ml rensing) tilsatt via kanyle ved romtemperatur. Mer trietylamin (0,038 ml, 0,275 mmol) ble tilsatt. Den resulterende svakt gule suspensjonen ble omrørt under nitrogen over natten. Reaksjonen ble fortynnet med etylacetat og vasket med vann tre ganger. Etylacetatlaget ble separert, tørket (natriumsulfat), filtrert og konsentrert. Flash-kromatografi ved anvendelse av metanol i metylenklorid fra 0 til 10 % ga det ønskede produktet (12 mg, 13 %): MS(ESI)[M+H⁺] = 764,38.

Eksempel 18

[0152]



[0153] *tert-butyl-(5S,6S,9R)-9-amino-6-(2,3-difluorfenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-syklohepta[b]pyridin-5-ylkarbamate*. En metylenklorid (1 ml) løsning av *tert-butyl-(5S,6S,9R)-6-(2,3-difluorfenyl)-9-(4-(2-okso-3-((2-(trimetylsilyl)etoksy)metyl)-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)piperidin-1-karboksamido)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-syklohepta[b]pyridin-5-ylkarbamate* (12 mg, 0,016 mmol) i TFA (0,5 ml, 6,5 mmol) ble omrørt ved romtemperatur over natten. Løsningsmidlet ble fjernet via vakuum, og den urene resten ble fordelt mellom etylacetat og natriumbikarbonat (met.).

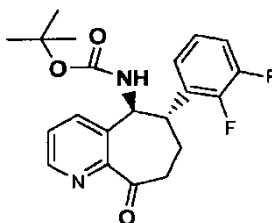
Etylacetatlaget ble separert, tørket (natriumsulfat) og konsentrert. Det ønskede produkt ble oppnådd ved preparativ TLC-eluering med 10 % metanol i metylenklorid:

MS(ESI)[M+H⁺] = 534,26;

¹H NMR (400 MHz, Kloroform-d) δ ppm 8,43 - 8,48 (1 H, m), 8,07 - 8,12 (1 H, m), 8,03 - 8,06 (1 H, m), 7,60 - 7,65 (1 H, m), 7,30 - 7,38 (2 H, m), 7,07 - 7,18 (3 H, m), 6,96 - 7,00 (1 H, m), 5,21 - 5,28 (1 H, m), 4,56 - 4,66 (2 H, m), 4,33 - 4,43 (2 H, m), 2,91 - 3,10 (3 H, m), 2,24 - 2,52 (4 H, m), 1,94 - 2,04 (3 H, m), 1,43 - 1,74 (5 H, m).

Mellomprodukt 32

[0154]



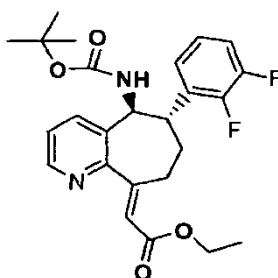
[0155] *tert-butyl-(5S,6S)-6-(2,3-difluorfenyl)-9-okso-6,7,8,9-tetrahydro-5H-syklohepta[b]pyridin-5-ylkarbamate*. Dimetylsulfoksid (0,145 ml, 2,049 mmol) ble tilsatt til en metylenklorid (10 ml) løsning av oksalyklorid (0,768 ml, 1,537 mmol) ved -20 °C under nitrogen. Reaksjonen ble deretter avkjølt til -65 °C og *tert-butyl-(5S,6S,9R)-6-(2,3-difluorfenyl)-9-hydroksey-6,7,8,9-tetrahydro-5H-*

syklohepta[b]pyridin-5-ylkarbamat (0,2 g, 0,512 mmol) ble tilsatt til reaksjonen samtidig. Reaksjonen ble omrørt i 2 timer. Trietylamin (0,428 ml, 3,07 mmol) ble tilsatt til reaksjonsblandingen, og reaksjonen ble tillatt å oppvarmes til romtemperatur. Reaksjonen ble fortynnet med metylenklorid og vasket med vann tre ganger.

- 5 Metylenkloridlaget ble separert, tørket (natriumsulfat), filtrert og konsentrert. Flash-kromatografi ved anvendelse av etylacetat i heksan fra 0-45 % til 65 % ga det ønskede produktet (199 mg, 73 %).

Mellomprodukt 33

10 [0156]

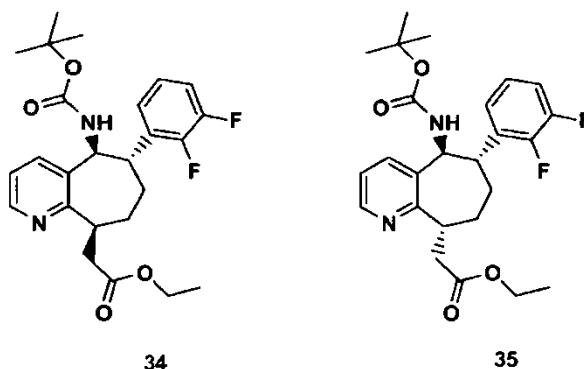


- 15 [0157] *(E)*-etyl 2-((5*S*,6*S*)-5-(*tert*-butoksykarbonylamino)-6-(2,3-difluorfenyl)-7,8-dihydro-5*H*-syklohepta[*b*]pyridin-9(6*H*)-yliden)acetat.

- En blanding av (karbetoksymetylen)trifenylfosforan (0,214 g, 0,614 mmol) og *tert*-butyl-(5*S*,6*S*)-6-(2,3-difluorfenyl)-9-okso-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-syklohepta[*b*]pyridin-5-ylkarbamat (0,199 g, 0,512 mmol) i toluen (5 ml) ble oppvarmet til tilbakeløp i 18 timer. Løsningsmidlet ble fjernet via vakuum, og den urene resten ble tilført på en
20 silikagelkolonne direkte. Rensing ble gjennomført ved eluering med etylacetat i heksan fra 0 til 65 % for å gi det ønskede produktet (138 mg, 59 %):

- MS(ESI)[*M*+*H*⁺] = 459,22; ¹H NMR (400 MHz, KLOOROFORM-*d*) δ ppm 8,53 (1 H, dd, *J*=4,8, 1,3 Hz), 7,70 (1 H, d, *J*=7,5 Hz), 7,32 (1 H, dd, *J*=7,8, 4,8 Hz), 7,15 - 7,24 (1 H, m), 7,05 - 7,13 (2 H, m), 6,39 (1 H, t, *J*=2,3 Hz), 5,21 - 5,31 (1 H, m), 4,89 - 4,99
25 (1 H, m), 4,19 (2 H, q, *J*=7,1 Hz), 3,32 - 3,43 (1 H, m), 3,17 - 3,32 (1 H, m), 3,12 (1 H, d, *J*=2,3 Hz), 1,87 (2 H, d, *J*=4,5 Hz), 1,14 - 1,38 (13 H, m).

Mellomprodukt 34, 35
[0158]



5

[0159] *Etyl-2-((5S,6S,9S)-5-(tert-butoksykarbonylamino)-6-(2,3-difluorfenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-syklohepta[b]pyridin-9-yl)acetat (34) og etyl-2-((5S,6R,9R)-5-(tert-butoksykarbonylamino)-6-(2,3-difluorfenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-syklohepta[b]pyridin-9-yl)acetat (35).* En blanding av (E)-etyl-2-((5S,6S)-5-(tert-butoksykarbonylamino)-6-(2,3-difluorfenyl)-7,8-dihydro-5H-syklohepta[b]pyridin-9(6H)-yliden)acetat (0,1383 g, 0,302 mmol) og 10 % Pd/C (17,4 mg, 0,016 mmol) i metanol (4 ml) ble omrørt under hydrogen (1 atm) ved romtemperatur i 24 timer.

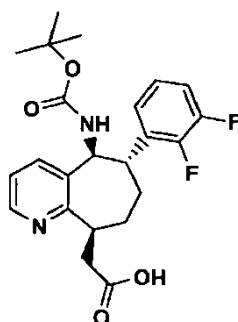
Reaksjonen ble filtrert gjennom en pute av celitt, og den urene resten ble konsentrert. Flash-kromatografi ved anvendelse av etylacetat i heksan fra 0 til 50 % til 85 % ga det ønskede produktet (35 var mer polar enn 34): 34 (28 mg, 20 %):

MS(ESI)[M+H⁺] = 461,22; ¹H NMR (400 MHz, KLOOROFORM-*d*) δ ppm 8,41 - 8,47 (1 H, m), 7,60 - 7,68 (1 H, m), 7,16 - 7,26 (2 H, m), 7,04 - 7,14 (2 H, m), 5,39 - 5,52 (1 H, m), 4,65 - 4,74 (1 H, m), 4,16 (2 H, d, *J*=7,3 Hz), 3,77 - 3,89 (1 H, m), 3,05 - 3,25 (2 H, m), 2,68 - 2,80 (1 H, m), 2,09 - 2,25 (1 H, m), 1,88 - 2,06 (2 H, m), 1,38 - 1,50 (1 H, m), 1,31 (9 H, s), 1,27 (3 H, t, *J*=1,0 Hz). **35** (118 mg, 85 %):

MS(ESI)[M+H⁺] = 461,22; ¹H NMR (400 MHz, KLOOROFORM-*d*) δ ppm 8,46 (1 H, dd, *J*=4,8, 1,5 Hz), 7,67 (1 H, d, *J*=7,3 Hz), 7,17 (1 H, dd, *J*=7,8, 4,8 Hz), 6,96 - 7,08 (3 H, m), 5,12 (2 H, m, *J*=7,0 Hz), 4,08 - 4,18 (2 H, m), 3,78 (1 H, d, *J*=4,5 Hz), 3,33 (1 H, br. s), 3,20 (1 H, dd, *J*=16,2, 7,7 Hz), 2,75 (1 H, d, *J*=7,0 Hz), 1,98 - 2,07 (1 H, m), 1,81 (2 H, d, *J*=4,0 Hz), 1,57 - 1,69 (1 H, m), 1,33 (9 H, s), 1,21 - 1,25 (3 H, m).

25

Mellomprodukt 36 [0160]



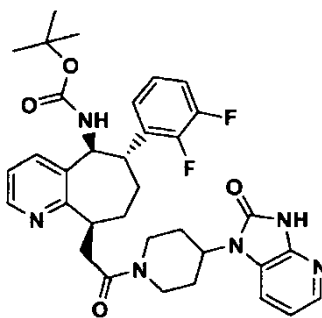
5

[0161] 2-((5S,6S,9S)-5-(tert-butoksykarbonylamino)-6-(2,3-difluorfenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-syklohepta[b]pyridin-9-yl)eddiksyre. En blanding av litiumhydroksid (11,2 mg, 0,468 mmol) og etyl-2-((5S,6S,9S)-5-(tert-butoksykarbonylamino)-6-(2,3-difluorfenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-syklohepta[b]pyridin-9-yl)acetat (27,8 mg, 0,060 mmol) i tetrahydrofuran (3 ml) og vann (0,3 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 24 timer. Løsningsmidlet ble fjernet via høyvakuum, og det urene produktet (MS(ESI)[M+H⁺] = 433,17) ble anvendt i neste trinn.

10

Eksempel 19 [0162]

15



[0163] tert-butyl-(5S,6S,9S)-6-(2,3-difluorfenyl)-9-(2-okso-2-(4-(2-okso-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)piperidin-1-yl)etyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-syklohepta[b]pyridin-5-ylkarbamat. DEPBT (26,9 mg, 0,090 mmol) ble tilsatt til en dimetylformamid (4 ml) løsning av 2-((5S,6S,9S)-5-(tert-butoksykarbonylamino)-6-(2,3-difluorfenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-syklohepta[b]pyridin-9-yl)eddiksyre (25,9 mg, 0,060 mmol), 1-(piperidin-4-yl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2(3H)-on (19,64 mg, 0,090 mmol) ved romtemperatur. Etter omrøring i 20 minutter ble trietylamin (0,013 ml, 0,090 mmol) tilsatt til reaksjonsblandingen. Reaksjonen ble omrørt over natten ved romtemperatur. Reaksjonen ble fortynnet med etylacetat og vasket med vann tre ganger. Det organiske laget ble separert, tørket (natriumsulfat), filtrert og

20

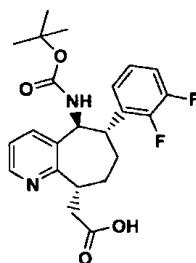
25

konsentrert. Flashkromatografi ved anvendelse av metanol i metylenklorid fra 0 til 10 % ga det ønskede produktet (24,5 mg, 65 %):

MS(ESI)[M+H⁺] = 633,36; ¹H NMR (400 MHz, KLOOROFORM-d) δ ppm 10,32 - 10,48 (1 H, m), 8,45 (1 H, d, *J*=4,5 Hz), 8,08 (1 H, dd, *J*=5,3, 1,0 Hz), 7,63 - 7,74 (1 H, m), 7,28 - 7,34 (2 H, m), 7,18 - 7,25 (1 H, m), 7,11 (2 H, m.), 7,00 (1 H, d, *J*=2,5 Hz), 5,45 - 5,64 (1 H, m), 4,86 - 4,98 (1 H, m), 4,34 - 4,82 (2 H, m), 3,94 - 4,13 (1 H, m), 3,22 - 3,50 (2 H, m), 3,07 - 3,20 (1 H, m), 2,72 (2 H, m.), 2,21 - 2,36 (2 H, m), 1,95 (3 H, m.), 1,32 (9 H, d, *J*=2,5 Hz).

Mellomprodukt 37

[0164]

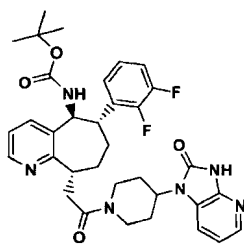


[0165] 2-((5*S*,6*S*,9*R*)-5-(tert-butoksykarbonylamino)-6-(2,3-difluorfenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-syklohepta[*b*]pyridin-9-yl)eddiksyre.

En blanding av litiumhydroksid (11,2 mg, 0,468 mmol) og etyl-2-((5*S*,6*S*,9*R*)-5-(tert-butoksykarbonylamino)-6-(2,3-difluorfenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-syklohepta[*b*]pyridin-9-yl)acetat (118,1 mg, 0,256 mmol) i tetrahydrofuran (3 ml) og vann (0,3 ml) ble omrørt ved romtemperatur over natten. LCMS viste fullstendig omdanning. Reaksjonen ble tørket under høy-vakuu, og det urene produktet (MS(ESI)[M+H⁺] = 433,17) ble anvendt som det er i neste trinn.

Eksempel 20

[0166]



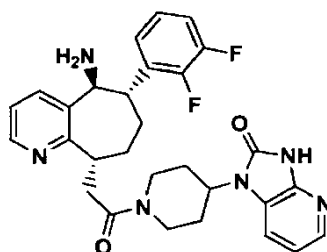
[0167] tert-butyl-(5*S*,6*S*,9*R*)-6-(2,3-difluorfenyl)-9-(2-okso-2-(4-(2-okso-2,3-dihydro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-1-yl)piperidin-1-yl)etyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-

syklohepta[b]pyridin-5-ylkarbamat. DEPBT (0,115 g, 0,384 mmol) ble tilsatt til en dimetylformamid (4 ml) løsning av 2-((5S,6S,9R)-5-(tert-butoksykarbonylamino)-6-(2,3-difluorfenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-syklohepta[b]pyridin-9-yl)eddiksyre (0,111 g, 0,256 mmol), 1-(piperidin-4-yl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2(3H)-on (0,084 g, 0,384 mmol) ved romtemperatur. Etter omrøring i 20 minutter ble trietylamin (0,054 ml, 0,384 mmol) tilsatt til reaksjonsblandingen. Reaksjonen ble omrørt over natten ved romtemperatur. Reaksjonen ble fortynnet med etylacetat og vasket tre ganger med vann. Etylacetatlaget ble separert, tørket (natriumsulfat), filtrert og konsentrert. Flashkromatografi ved anvendelse av metanol i metylenklorid fra 0 til 10% ga det ønskede produktet (145 mg, 90 %):

MS(ESI)[M+H⁺] = 633,36; ¹H NMR (400 MHz, KLOOROFORM-d) δ ppm 11,23 (1 H, br. s), 8,51 (1 H, dd, J=4,8, 1,5 Hz), 8,03 - 8,14 (1 H, m), 7,65 - 7,78 (1 H, m), 7,14-7,41 (2 H, m), 6,95 - 7,08 (4 H, m), 5,51 - 5,72 (1 H, m), 5,09 - 5,22 (1 H, m), 4,81 - 4,96 (1 H, m), 4,55 - 4,73 (1 H, m), 4,29 - 4,47 (1 H, m), 3,90-4,06 (1 H, m), 3,34 - 3,64 (2 H, m), 3,13 - 3,34 (1 H, m), 2,56 - 2,80 (2 H, m), 2,08 - 2,42 (3 H, m), 1,53 - 2,04 (5 H, m), 1,31 (9 H, s).

Eksempel 21

[0168]



[0169] 1-(1-(2-((5S,6S,9R)-5-amino-6-(2,3-difluorfenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-syklohepta[b]pyridin-9-yl)acetyl)piperidin-4-yl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2(3H)-on.

Til en metylenklorid (5 ml) løsning av tert-butyl-(5S,6S,9R)-6-(2,3-difluorfenyl)-9-(2-okso-2-(4-(2-okso-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)piperidin-1-yl)etyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-syklohepta[b]pyridin-5-ylkarbamat (0,1452 g, 0,229 mmol) ble det tilsatt TFA (1 ml, 12,98 mmol) ved romtemperatur. Reaksjonen ble omrørt ved romtemperatur i 3 timer før fjerning av løsningsmidlet under vakuum. Den urene blandingen ble fordelt mellom etylacetat og vann. Natriumbikarbonat (met.) ble tilsatt, og etylacetatlaget ble separert. Etylacetatlaget ble tørket (natriumsulfat), filtrert og konsentrert. Flashkromatografi ved anvendelse av metanol i metylenklorid fra 0 til 10 % ga et produkt som fremdeles var noe urent. Produktet ble ytterligere rensed ved prep TLC under eluering med 10 % metanol i metylenklorid (25,9 mg, 20 %):

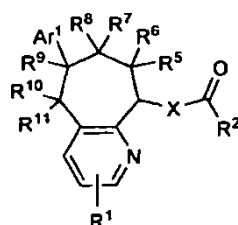
MS(ESI)[M+H⁺] = 533,29; ¹H NMR (400 MHz, KLOOROFORM-d) δ ppm 8,47 (1 H,

td, $J=5,3$, $3,5$ Hz), $8,09$ (1 H, d, $J=5,3$ Hz), $7,49 - 7,58$ (1 H, m), $7,27 - 7,34$ (1 H, m), $7,18$ (1 H, ddd, $J=15,3$, $7,4$, $4,9$ Hz), $6,95 - 7,10$ (4 H, m), $4,87$ (1 H, d, $J=13,1$ Hz), $4,57 - 4,76$ (1 H, m), $4,44$ (1 H, d, $J=13,1$ Hz), $4,10 - 4,33$ (2 H, m), $3,46 - 3,67$ (1 H, m), $3,20-3,40$ (2 H, m), $2,39 - 2,79$ (3 H, m), $1,50 - 2,33$ (9 H, m).

- 5 **[0170]** Det vil være innlysende for en fagmann på området at foreliggende offentliggjøring ikke er begrenset til de foregående illustrerende eksemplene, og at de kan utføres i andre spesifikke former uten å avvike fra de grunnleggende egenskapene derav. Det er derfor ønskelig at eksemplene skal betraktes i alle henseender som illustrative og ikke restriktive, idet det henvises til de vedlagte krav, snarere enn til de
- 10 foregående eksemplene, og alle endringer som kommer innenfor betydningen og ekvivalensområdet til kravene er derfor ment å være omfattet derav.

P a t e n t k r a v

1. Forbindelse med formel I

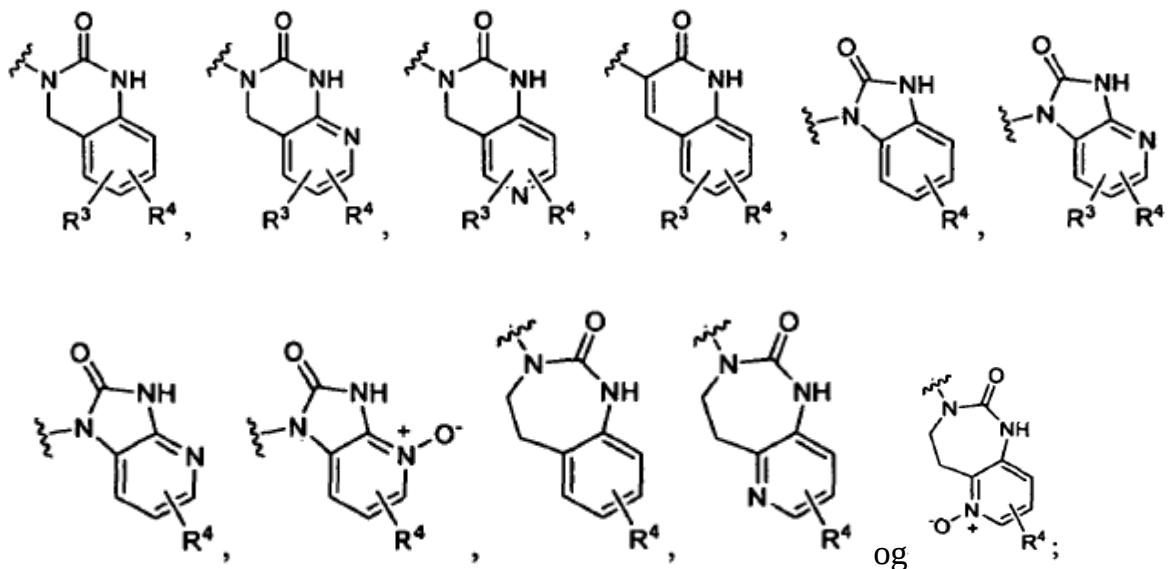


I

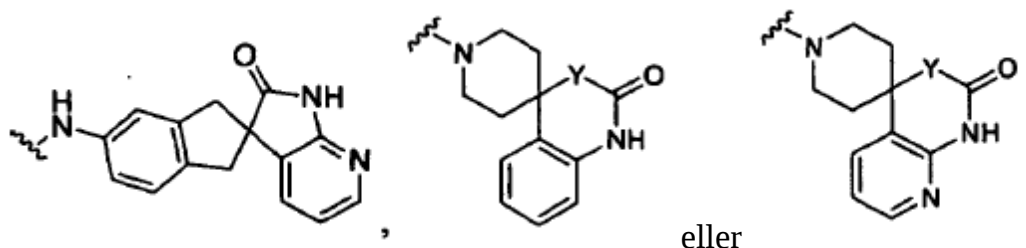
der:

R¹ er hydrogen, cyano, halo, alkyl, haloalkyl, alkoksy, amino, alkylamino, dialkylamino, azetidiny, pyrrolidinyl eller piperidinyl;

R² er piperidinyl substitueret med 1 substituent udvalgt fra gruppen bestående af



eller R² er



R³ er hydrogen, halo, cyano, alkyl, haloalkyl, alkoksy eller haloalkoksy;

R⁴ er hydrogen, halo, cyano, alkyl, haloalkyl, alkoksy eller haloalkoksy;

R⁵ er hydrogen, hydroksy, alkoksy, haloalkoksy, azido, amino, alkylamino eller dialkylamino;

R^6 er hydrogen, hydroksy, alkoksy, haloalkoksy, azido, amino, alkylamino eller dialkylamino;

R^7 er hydrogen, hydroksy, alkoksy, haloalkoksy, azido, amino, alkylamino eller dialkylamino;

5 R^8 er hydrogen, hydroksy, alkoksy, haloalkoksy, azido, amino, alkylamino eller dialkylamino;

R^9 er hydrogen, hydroksy, alkoksy, haloalkoksy, azido, amino, alkylamino eller dialkylamino;

10 R^{10} er hydrogen, hydroksy, alkoksy, haloalkoksy, azido, amino, alkylamino eller dialkylamino;

R^{11} er hydrogen, hydroksy, alkoksy, haloalkoksy, azido, amino, alkylamino, dialkylamino, alkoksykarbonyl eller benzyloksykarbonyl;

eller R^{10} og R^{11} tatt sammen er O eller N-OH;

forutsatt at minst én av R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} eller R^{11} ikke er hydrogen;

15 Ar^1 er fenyl substituert med 0-3 substituenten utvalgt fra gruppen bestående av cyano, halo, alkyl, haloalkyl, alkoksy, haloalkoksy og alkylSO₂;

X er O, CH₂ eller NH; og

Y er en binding, O, CH₂ eller NH;

hvor

20 "alkyl" betyr en rett eller forgrenet alkylgruppe satt sammen av 1 til 6 karboner;

"alkenyl" betyr en rett eller forgrenet alkylgruppe satt sammen av 2 til 6 karboner med minst én dobbeltbinding;

"sykloalkyl" betyr et monosyklisk ringsystem satt sammen av 3 til 7 karboner;_eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

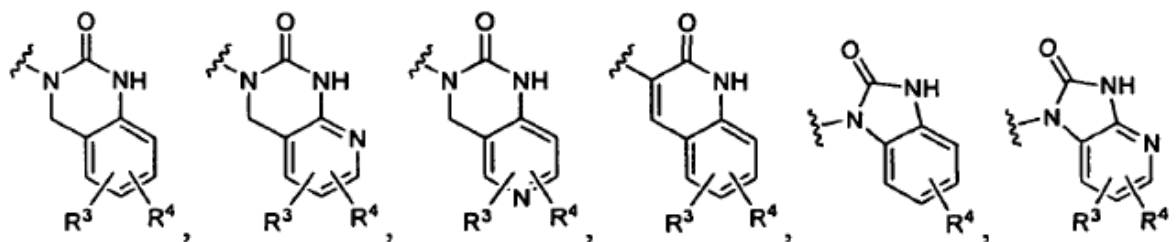
25

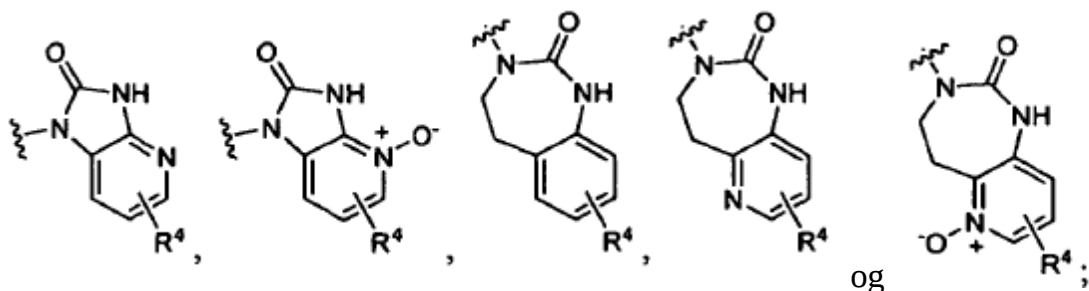
2. Forbindelse ifølge krav 1, der:

R^1 er hydrogen, cyano, halo, alkyl, haloalkyl, alkoksy, amino, alkylamino, dialkylamino, azetidiny, pyrrolidiny eller piperidiny;

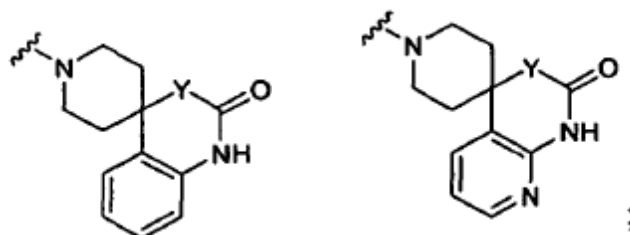
R^2 er piperidiny substituert med 1 substituent utvalgt fra gruppen bestående av

30





eller R² er



eller

R³ er hydrogen, halo, cyano, alkyl, haloalkyl, alkoksy eller haloalkoksy;

R⁴ er hydrogen, halo, cyano, alkyl, haloalkyl, alkoksy eller haloalkoksy;

R⁵ er hydrogen, hydroksy, alkoksy, haloalkoksy, azido, amino, alkylamino eller dialkylamino;

R⁶ er hydrogen, hydroksy, alkoksy, haloalkoksy, azido, amino, alkylamino eller dialkylamino;

R⁷ er hydrogen, hydroksy, alkoksy, haloalkoksy, azido, amino, alkylamino eller dialkylamino;

R⁸ er hydrogen, hydroksy, alkoksy, haloalkoksy, azido, amino, alkylamino eller dialkylamino;

R⁹ er hydrogen, hydroksy, alkoksy, haloalkoksy, azido, amino, alkylamino eller dialkylamino;

R¹⁰ er hydrogen, hydroksy, alkoksy, haloalkoksy, azido, amino, alkylamino eller dialkylamino;

R¹¹ er hydrogen, hydroksy, alkoksy, haloalkoksy, azido, amino, alkylamino eller dialkylamino;

eller R¹⁰ og R¹¹ tatt sammen er okso;

forutsatt at minst én av R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ eller R¹¹ ikke er hydrogen;

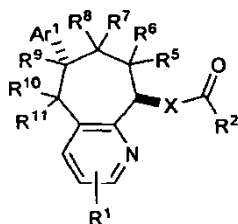
Ar¹ er fenyl substituert med 0-3 substituenten utvalgt fra gruppen bestående av cyano, halo, alkyl, haloalkyl, alkoksy, haloalkoksy og alkylSO₂;

X er O, CH₂ eller NH; og

Y er en binding, O, CH₂ eller NH;

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

3. Forbindelse ifølge krav 1, med den angitte stereokjemien.

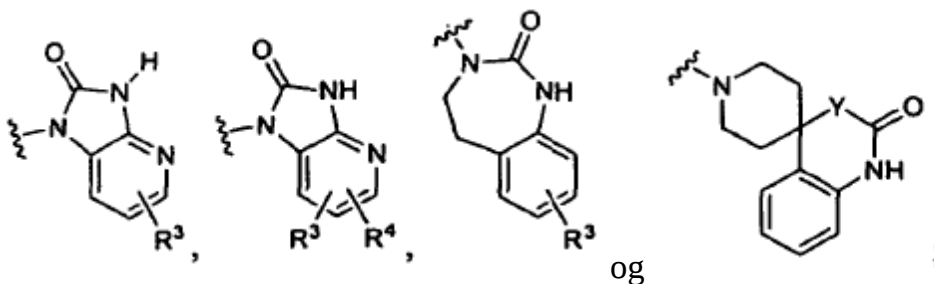


5

4. Forbindelse ifølge krav 3, der

R^1 er hydrogen, halo, cyano, amino, alkylamino eller dialkylamino;

R^2 er piperidinyll substituert med 1 substituent utvalgt fra gruppen bestående av



10

R^3 er hydrogen eller halo;

R^4 er hydrogen eller halo;

R^5 er hydrogen eller hydroksy;

15 R^6 er hydrogen;

R^7 er hydrogen;

R^8 er hydrogen;

R^9 er hydrogen eller hydroksy;

R^{10} er hydrogen, hydroksy, azido, amino, alkylamino eller dialkylamino;

20 R^{11} er hydrogen;

eller R^{10} og R^{11} tatt sammen er okso;

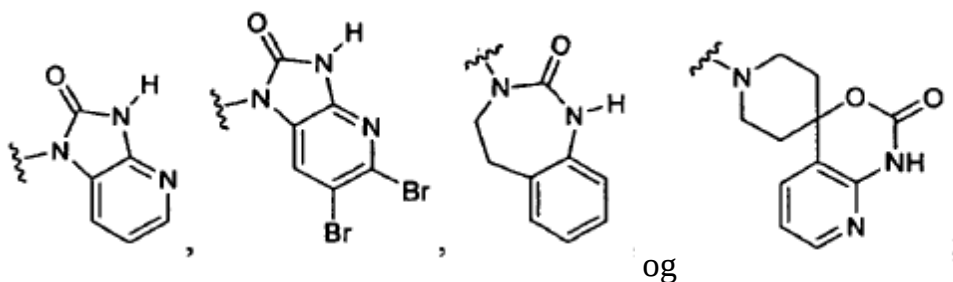
forutsatt at minst én av R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} eller R^{11} ikke er hydrogen; Ar^1 er fenyl substituert med 0-2 halosubstituent;

X er O, CH_2 eller NH; og

25 Y er O;

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

5. Forbindelse ifølge krav 4, der R^1 er hydrogen; R^2 er piperidinyll substituert med 1 substituent utvalgt fra gruppen bestående av

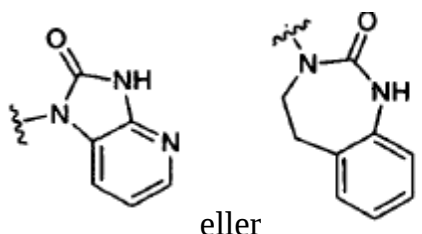


R^5 er hydrogen eller hydroksy; R^6 er hydrogen; R^7 er hydrogen; R^8 er hydrogen; R^9 er hydrogen eller hydroksy; R^{10} er hydroksy, azido eller amino; R^{11} er hydrogen; eller R^{10} og R^{11} tatt sammen er okso; forutsatt at minst én av R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} eller R^{11} ikke er hydrogen; Ar^1 er fenyl eller difluorfenyl; X er O, CH_2 , eller NH; og Y er O; eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

6. Forbindelse ifølge krav 1, der R^1 er hydrogen, cyano, halo, alkyl, haloalkyl, alkoksy, amino, alkylamino, dialkylamino, azetidinyll, pyrrolidinyl eller piperidinyl.

7. Forbindelse ifølge krav 1, der R^2 er N-piperidinyl og er 4-substituert.

8. Forbindelse ifølge krav 7, der substituenten er



9. Forbindelse ifølge krav 1, der R^5 er hydrogen, R^6 er hydrogen, R^7 er hydrogen, R^8 er hydrogen, R^9 er hydrogen, R^{10} er hydroksy, azido eller amino, og R^{11} er hydrogen; eller der R^5 er hydrogen, R^6 er hydrogen, R^7 er hydrogen, R^8 er hydrogen, R^9 er hydrogen eller hydroksy, og R^{10} og R^{11} tatt sammen er okso; eller der R^5 er hydrogen, R^6 er hydrogen, R^7 er hydrogen, R^8 er hydrogen, R^9 er hydroksy, R^{10} er hydrogen eller hydroksy, og R^{11} er hydrogen; eller der R^5 er hydroksy, R^6 er hydrogen, R^7 er hydrogen, R^8 er hydrogen, R^9 er hydrogen, R^{10} er hydrogen og R^{11} er hydrogen.

10. Forbindelse ifølge krav 1, der Ar^1 er fenyl substituert med 2 halosubstituenten.

11. Forbindelse ifølge krav 10, der Ar^1 er 2,3-difluorfenyl.

12. Forbindelse ifølge krav 1, der X er O.

13. Forbindelse ifølge krav 1 utvalgt fra gruppen bestående av

(6R, 9R)-6-(2,3-difluorfenyl)-6-hydroksy-5-okso-6,7,8,9-tetrahydro-5H-

syklohepta[b]pyridin-9-yl 4-(2-okso-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)piperidin-1-karboksylat;

(9R)-6-(2,3-difluorfenyl)-5-okso-6,7,8,9-tetrahydro-5H-syklohepta[b]pyridin-9-yl 4-(2-okso-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)piperidin-1-karboksylat;

(5S, 6R, 9R)-6-(2,3-difluorfenyl)-5,6-dihydroksy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-

syklohepta[b]pyridin-9-yl 4-(2-okso-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)piperidin-1-karboksylat;

(5S,6S,9R)-6-(2,3-difluorfenyl)-5-hydroksy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-

syklohepta[b]pyridin-9-yl 4-(2-okso-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)piperidin-1-karboksylat;

(5R,6S,9R)-6-(2,3-difluorfenyl)-5-hydroksy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-

syklohepta[b]pyridin-9-yl 4-(2-okso-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)piperidin-1-karboksylat;

(5S,6R,9R)-6-(2,3-difluorfenyl)-5-hydroksy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-

syklohepta[b]pyridin-9-yl 4-(2-okso-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)piperidin-1-karboksylat;

(5S,6S,9R)-5-azido-6-(2,3-difluorfenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-syklohepta[b]pyridin-9-yl 4-(2-okso-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)piperidin-1-karboksylat;

(5S,6S,9R)-5-amino-6-(2,3-difluorfenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-syklohepta[b]pyridin-9-yl 4-(2-okso-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)piperidin-1-karboksylat;

(6S,9R)-6-(2,3-difluorfenyl)-6-hydroksy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-syklohepta[b]pyridin-9-yl 4-(2-okso-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)piperidin-1-karboksylat;

(5S,6S,9R)-5-amino-6-(3,5-difluorfenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-syklohepta[b]pyridin-9-yl 4-(2-okso-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)piperidin-1-karboksylat;

(5S,6S,9R)-6-(3,5-difluorfenyl)-5-hydroksy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-

syklohepta[b]pyridin-9-yl 4-(2-okso-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)piperidin-1-karboksylat;

(6S,8R,9S)-6-(2,3-difluorfenyl)-8-hydroksy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-

syklohepta[b]pyridin-9-yl 4-(2-okso-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)piperidin-1-karboksylat;

(5S,6S,9R)-6-(2,3-difluorfenyl)-5-(metylamino)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-

syklohepta[b]pyridin-9-yl 4-(2-okso-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)piperidin-1-karboksylat;

(5S,6S,9R)-6-(2,3-difluorfenyl)-5-(dimetylamino)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-

syklohepta[b]pyridin-9-yl 4-(2-okso-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-

yl)piperidin-1-karboksylat;

(6S,9R,Z)-6-(2,3-difluorfenyl)-5-(hydroksyimino)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-syklohepta[b]pyridin-9-yl 4-(2-okso-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)piperidin-1-karboksylat;

(6S,9R,E)-6-(2,3-difluorfenyl)-5-(hydroksyimino)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-syklohepta[b]pyridin-9-yl 4-(2-okso-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)piperidin-1-karboksylat;

(5S,6S,9R)-5-amino-6-(2,3-difluorfenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-syklohepta[b]pyridin-9-yl 2'-okso-1,1',2',3-tetrahydrospiro[inden-2,3'-pyrrolo[2,3-b]pyridin]-5-ylkarbamat;

tert-butyl (5S,6S,9R)-9-amino-6-(2,3-difluorfenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-syklohepta[b]pyridin-5-ylkarbamat;

tert-butyl (5S,6S,9S)-6-(2,3-difluorfenyl)-9-(2-okso-2-(4-(2-okso-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)piperidin-1-yl)etyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-syklohepta[b]pyridin-5-ylkarbamat;

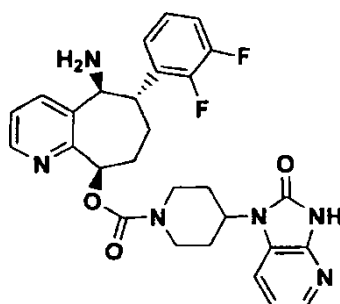
tert-butyl (5S,6S,9R)-6-(2,3-difluorfenyl)-9-(2-okso-2-(4-(2-okso-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)piperidin-1-yl)etyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-syklohepta[b]pyridin-5-ylkarbamat; og

1-(1-(2-((5S,6S,9R)-5-amino-6-(2,3-difluorfenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-syklohepta[b]pyridin-9-yl)acetyl)piperidin-4-yl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2(3H)-on;

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

14. Forbindelsen ifølge krav 13:

(5S,6S,9R)-5-amino-6-(2,3-difluorfenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-syklohepta[b]pyridin-9-yl-4-(2-okso-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)piperidin-1-karboksylat;



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

15. Sammensetning omfattende en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 14, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, og en farmasøytisk akseptabel bærer.

16. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 14, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av en tilstand forbundet med avvikende nivåer av CGRP utvalgt fra migrene, hodepine, inflammasjon, smerte, termisk skade, kretsløpssjokk, diabetes, Reynauds syndrom, 5 perifer arteriell utilstrekkelighet, subaraknoid/hjerneblødning, tumorvekst og hetetokter forbundet med overgangsalderen.
17. Forbindelsen for anvendelse ifølge krav 16, der tilstanden er migrene.