



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2638042 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.

C07D 471/10 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 9/08 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2015.02.23
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2014.09.24
(86)	Europeisk søknadsnr	11787987.4
(86)	Europeisk innleveringsdag	2011.11.10
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2013.09.18
(30)	Prioritet	2010.11.12, US, 413077 P 2010.12.20, US, 201061425034 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
	Utpekte samarbeidende stater	BA ME
(73)	Innehaver	Merck Sharp & Dohme Corp., 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907, US-USA
(72)	Oppfinner	BELL, Ian, M., 770 Sumneytown Pike, West PointPennsylvania 19486, US-USA FRALEY, Mark, E., 770 Sumneytown Pike, West PointPennsylvania 19486, US-USA GALLICCHIO, Steven, N., 770 Sumneytown Pike, West PointPennsylvania 19486, US-USA GINNETTI, Anthony, 770 Sumneytown Pike, West PointPennsylvania 19486, US-USA MITCHELL, Helen, J., 770 Sumneytown Pike, West PointPennsylvania 19486, US-USA PAONE, Daniel, V., 770 Sumneytown Pike, West PointPennsylvania 19486, US-USA STAAS, Donnette, D., 770 Sumneytown Pike, West PointPennsylvania 19486, US-USA WANG, Cheng, 770 Sumneytown Pike, West PointPennsylvania 19486, US-USA ZARTMAN, C. Blair, 770 Sumneytown Pike, West PointPennsylvania 19486, US-USA STEVENSON, Heather, E., 330 W. 6th Avenue, ConshohockenPennsylvania 19428, US-USA
(74)	Fullmektig	Tandbergs Patentkontor AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	Piperidinonkarboksamidazaindan-cgrp-resetorantagonister
(56)	Anførte publikasjoner	WO-A1-2008/153849 , WO-A1-2010/139717, WO-A2-2006/031606, WO-A2-2006/031610 WO-A2-2009/065922

BAKGRUNN FOR OPPFINNELSEN

[0001] CGRP (kalsitoningenrelatert peptid) er et naturlig forekommende 37-aminosyrepeptid som genereres av vevsspesifikk alternativ behandling av kalsitoninmessenger-RNA og fordeles bredt i det sentrale og perifere nerve-systemet. CGRP lokaliseres hovedsakelig i sensorisk afferente og sentrale nevroner og medierer flere biologiske handlinger, inkludert vasodilatasjon. CGRP uttrykkes i alfa- og betaformene som varierer fra ett og tre aminosyrer i henholdsvis rotten og mennesket. CGRP-alfa og CGRP-beta viser tilsvarende biologiske egenskaper. Når det frigjøres fra cellen initierer CGRP dets biologiske responser ved binding til CGRP-reseptoren som er en heterodimer som består av den G-proteinkoblede kalsitoninlignende reseptoren (CLR) i forbindelse med enkelt-transmembranproteinet, kjent som reseptoraktivitetsmodifiserende protein 1 (RAMP₁). CGRP-reseptorene kobles hovedsakelig til aktivering av adenylatsyklase og er blitt identifisert og farmakologisk evaluert i flere vev og celler, inkludert de av hjerne-, hjerte-, endotel og glattmuskelopprinnelse.

[0002] CGRP er en potent nevromodulator som er blitt implisert i patologien av cerebrovaskulære forstyrrelser, som f.eks. migrene og clusterhodepine. I kliniske studier ble forhøyede nivåer av CGRP i halsvenen funnet å oppstå under migreneanfall (Goadsby et al. (1990) *Ann. Neurol.* 28, 183-187), spyttnivåene av CGRP forhøyes i migreneindivider mellom (Bellamy et al. (2006) *Headache* 46, 24-33) og under angrep (Cady et al. (2009) *Headache* 49, 1258-1266) og CGRP har i seg selv vist seg å utløse migrenehodepine (Lassen et al. (2002) *Cephalalgia* 22, 54-61). I kliniske forsøk har CGRP-reseptorantagonisten BIBN4096BS vist seg å være effektiv i behandling av akutte anfall av migrene (Olesen et al. (2004) *New Engl. J. Med.* 350, 1104-1110) og var i stand til å forhindre hodepine induisert av CGRP-infusjon i en kontrollgruppe (Petersen et al. (2005) *Clin. Pharmacol. Ther.* 77, 202-213). Den oralt biotilgjengelige CGRP-reseptorantagonisttelcagepanten har også vist antimigreneeffektivitet i fase-III-kliniske studier (Ho et al. (2008) *Lancet* 372, 2115-2123; Connor et al. (2009) *Neurology* 73, 970-977).

[0003] CGRP-mediert aktivering av det trigeminovaskulære systemet kan spille en nøkkelrolle i migrenepatogenesen. I tillegg aktiverer CGRP reseptorer på glatte-muskelen av intrakranielle kar, noe som fører til økt vasodilatasjon, som antas å bidra til hodepinesmerte under migreneanfall (Lance, *Headache Pathogenesis: Monoamines, Neuropeptides, Purines and Nitric Oxide*, Lippincott-Raven Publishers, 1997, 3-9). Den midterste meningealarterie, hovedarterien i den harde hjerneinnen, innerveres av sensoriske fibre fra trigeminalganglionet som inneholder flere neuropeptider, inkludert CGRP. Trigeminal ganglionstimulering hos katten resulterte i økte nivåer av CGRP, og i mennesker, aktivering av trigeminalsystemet forårsaket ansiktsspyling (eng.: facial flushing) og økte nivåer av CGRP i den ytre halsvenen (Goadsby et al. (1988) *Ann.*

Neurol. 23, 193-196). Elektrisk stimulering av hjernebarken hos rotter økte diameteren av den midtre hinnearterien, en effekt som ble blokkert ved forutgående administrering av CGRP(8-37), en peptid-CGRP-reseptorantagonist (Williamson et al. (1997)

Cephalalgia 17, 525-531). Trigeminal ganglionstimulering økte

- 5 ansiktsblodgjennomstrømningen i rotten, som ble hemmet av CGRP (8-37) (Escott et al. (1995) Brain Res. 669, 93-99). Elektrisk stimulering av trigeminalganglionet i marmosett produserte en økning i ansiktsblodstrømmen som kunne blokkeres av ikke-peptid-CGRP-reseptorantagonisten BIBN4096BS (Doods et al. (2000) Br. J. Pharmacol. 129, 420-423). Dermed kan de vaskulære effektene av CGRP kan dempes, 10 forhindres eller reverseres av en CGRP-reseptorantagonist.

[0004] CGRP-mediert vasodilasjon av den midtre rottehjernebarken ble vist å

sensitisere nevroner av trigeminal nucleus caudalis (Williamson et al., The CGRP Family: Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP), Amylin, and Adrenomedullin, Landes Bioscience, 2000, 245-247). Tilsvarende kan distensjon av durale blodkar

- 15 under migrenehodepine sensitisere trigeminale nevroner. Noen av de tilknyttede symptomene på migrene, inkludert ekstra-kraniesmerte og ansiktsallodyn, kan være et resultat av sensibiliserte trigeminale nevroner (Burstein et al. (2000) Ann. Neurol. 47, 614-624). En CGRP-antagonist kan være fordelaktig for å dempe, forebygge eller reversere effektene av nevronal sensibilisering.

20 **[0005]** Forbindelsenes evner ifølge foreliggende oppfinnelse til å virke som CGRP-reseptorantagonister gjør dem nyttige som farmakologiske midler for forstyrrelser som involverer CGRP i mennesker og dyr, men spesielt hos mennesker. Slike forstyrrelser inkluderer migrene og clusterhodepine (Doods (2001) Curr. Opin. Invest. Drugs 2, 1261-1268; Edvinsson et al. (1994) Cephalalgia 14, 320-327); kronisk spennings-typehodepinne (Ashina et al. (2000) Neurology 14, 1335-1340); smerte (Yu et al. (1998) Eur. J. Pharmacol. 347, 275-282); kronisk smerte (Hulsebosch et al. (2000) Pain 86, 163-175); nevrogen betennelse og inflammatorisk smerte (Holzer (1988)

Neuroscience 24, 739-768; Delay-Goyet et al. (1992) Acta Physiol. Scand. 146, 537-538; Salmon et al. (2001) Nature Neurosci. 4, 357-358); øyesmerte (May et al. (2002)

- 30 Cephalalgia 22, 195-196), tannverk (Awawdeh et al. (2002) Int. Endocrin. J. 35, 30-36), ikke-insulinavhengig diabetes mellitus (Molina et al. (1990) Diabetes 39, 260-265); vaskulære forstyrrelser; inflammasjon (Zhang et al. (2001) Pain 89, 265); artritt, bronkial hyperreaktivitet, astma, (Foster et al. (1992) Ann. NY Acad Sci. 657, 397-404; Schini et al. (1994) Am. J Physiol. 267, H2483-H2490; Zheng et al. (1993) J. Virol 67, 5786-5791); sjokk, sepsis (Beer et al. (2002) Crit. Care Med. 30, 1794-1798); 35

opiattilbaketrekkingssyndrom (Salmon et al. (2001) Nature Neurosci. 4, 357-358); morfintoleranse (Menard et al. (1996) J. Neurosci. 16, 2342-2351); hetetokter hos menn og kvinner (Chen et al. (1993) Lancet 342, 49; Spetz et al. (2001) J. Urology 166, 1720-1723); allergisk dermatitt (Wallengren (2000) kontaktdermatitt 43, 137-

143); psoriasis; encefalitt, hjernetraumer, iskemi, slag, epilepsi og nevrodegenerative sykdommer (Rohrenbeck et al. (1999) Neurobiol. Dis. 6, 15-34); hudsykdommer (Geppetti and Holzer, utg., Neurogenic Inflammation, 1996, CRC Press, Boca Raton, FL), nevrogen kutan rødhet, rosacea og erytem; tinnitus (Herzog et al. (2002) J Membr. Biol. 189, 225); fedme (Walker et al. (2010) Endocrinology 151, 4257-4269); inflammatorisk tarmsykdom, irritabelt tarmsyndrom (Hoffman et al. (2002) Scand. J. Gastroenterol. 37, 414-422) og cystitt. Av spesiell betydning er akutt eller profylaktisk behandling av hodepine, inkludert migrene og clusterhodepine.

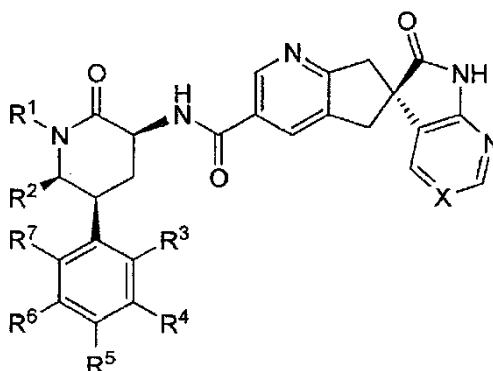
[0006] US patent nr. 7 390 798, innvilget 24. juni 2008 og US patentpublikasjon nr. US 2010/0179166, publisert 15. juli 2010, offentliggjør karboksamid-CGRP-reseptorantagonist. Foreliggende oppfinnelse er rettet mot en klasse av svært potente CGRP-reseptorantagonister sammenlignet med tidligere offentliggjorte analoger, farmasøytiske sammensetninger omfattende dem og deres anvendelse i terapi.

OPPSUMMERING AV OPPFINNELSEN

[0007] Den foreliggende oppfinnelsen rettes mot piperidinonkarboksamidazaindanderivater som er svært potente antagonister av CGRP-reseptorer og nyttige i behandling eller forebygging av sykdommer der CGRP er involvert, som f.eks. migrene. Oppfinnelsen rettes også mot farmasøytiske sammensetninger omfattende disse forbindelsene og anvendelsen av disse forbindelsene og sammensetningene for fremstilling av et medikament for forebygging eller behandling av slike sykdommer der CORP er involvert.

DETALJERT BESKRIVELSE AV OPPFINNELSEN

[0008] Den foreliggende oppfinnelsen rettes mot en gruppe forbindelser av formel I:



I

eller et farmasøytisk akseptabelt salt av denne, der:

X velges fra $-C(R^8)=$ eller $-N=$, der R^8 er hydrogen, F eller CN;

R^1 velges fra gruppen som består av: C_{1-4} alkyl, syklopropylmetyl, syklobutylmetyl og [1-(trifluormetyl)syklopropyl]metyl,

hver av disse substitueres eventuelt med én eller flere substituentter som tillates av valens uavhengig valgt fra gruppen bestående av: F og hydroksy;

5 R^2 velges fra hydrogen og metyl;

når R^2 er hydrogen velges

R^3 fra hydrogen, F eller Cl;

R^4 velges fra hydrogen, F eller Cl;

R^5 er hydrogen;

10 R^6 velges fra hydrogen eller F; og

R^7 velges fra hydrogen, F eller Cl;

med unntak av at minst to av R^3 , R^4 , R^6 og R^7 må være F eller Cl, med mindre R^3 er F, i dette tilfellet kan R^4 , R^6 og R^7 alle være hydrogen; og hvis R^4 er Cl kan ikke R^7 være Cl;

15 når R^2 er metyl velges

R^3 fra hydrogen, metyl, F, Cl eller Br;

R^4 velges fra hydrogen, metyl, F eller Cl;

R^5 velges fra hydrogen eller F;

R^6 velges fra hydrogen eller F; og

20 R^7 velges fra hydrogen, metyl, F eller Cl;

bortsett fra at dersom R^5 er F må minst tre av R^3 , R^4 , R^6 og R^7 være F; og hvis R^4 er metyl eller Cl kan ikke R^7 være metyl eller Cl.

25 **[0009]** Innen gruppen omfatter oppfinnelsen en første undergruppe av forbindelser av formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt av denne, der X er $-N=$.

[0010] Også innenfor gruppen omfatter oppfinnelsen en andre undergruppe av forbindelser av formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt av denne, der X er $-CH=$.

30 **[0011]** Også innenfor gruppen omfatter oppfinnelsen en tredje undergruppe av forbindelser av formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt av denne, der X er $-C(CN)=$.

[0012] Også innenfor gruppen omfatter oppfinnelsen en fjerde undergruppe av forbindelser av formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt av denne, der R^1 er C_{1-4} alkyl, eventuelt substituert med 1 til 3 F eller hydroksy, eller begge deler.

35 **[0013]** Innenfor den fjerde undergruppen omfatter oppfinnelsen en første klasse av forbindelser av formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt av denne, der R^1 velges fra: isopropyl, 2,2,2-trifluoretyl, 2,2-difluoretyl, 2-metylpropyl, 3,3,3-trifluorpropyl og 3,3,3-trifluor-2-hydroksypropyl.

[0014] Innenfor den første klassen omfatter oppfinnelsen en første underklasse av forbindelser av formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt av denne, der R¹ er 2,2,2-trifluoretyl.

[0015] Også innenfor gruppen omfatter oppfinnelsen en femte undergruppe av forbindelser av formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt av den, der R₂ er hydrogen.

[0016] Innenfor den femte undergruppen omfatter oppfinnelsen en andre klasse av forbindelser av formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt av denne, der minst to av R₃, R₄, R₆ og R₇ er F eller Cl, bortsett fra at dersom R⁴ er Cl kan ikke R₇ være Cl.

[0017] Også innenfor den femte undergruppen omfatter oppfinnelsen en tredje klasse av forbindelser av formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt av den, der R₃ er F, og R₄, R₆ og R₇ er hydrogen.

[0018] Også innenfor gruppen omfatter oppfinnelsen en sjette undergruppe av forbindelser av formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt av den, der R₂ er metyl.

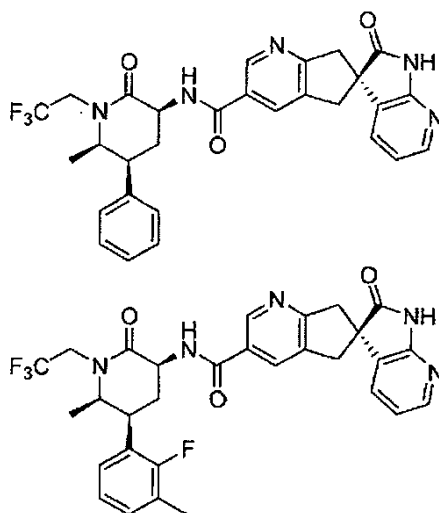
[0019] Innenfor den sjette undergruppen omfatter oppfinnelsen en fjerde klasse av forbindelser av formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt av den, der R⁵ er F, og minst tre av R₃, R₄, R₆ og R₇ er F.

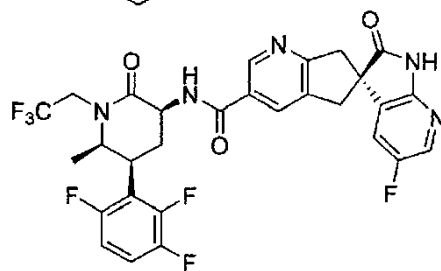
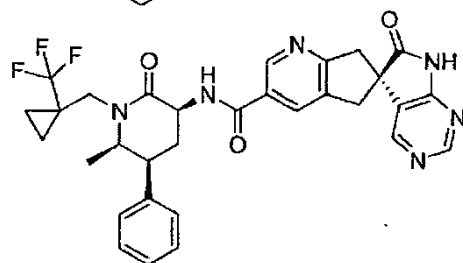
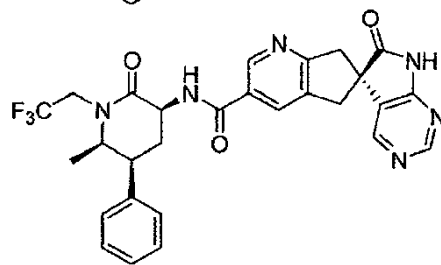
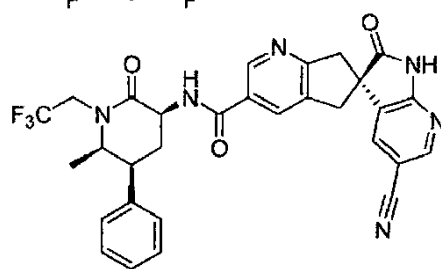
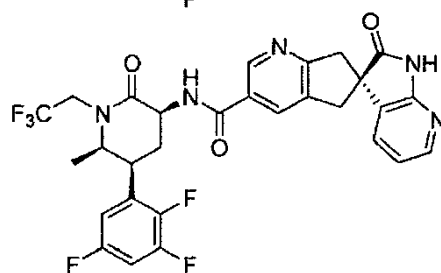
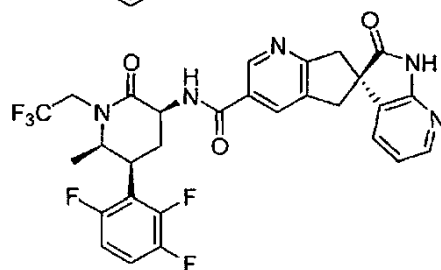
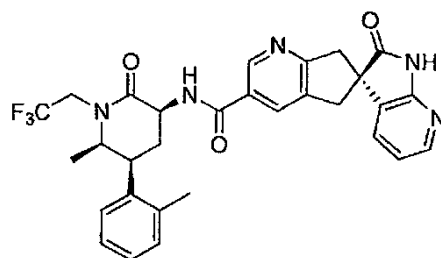
[0020] Også innenfor den sjette undergruppen omfatter oppfinnelsen en femte klasse av forbindelser av formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt av den, der R⁵ er hydrogen, og dersom R⁴ er metyl eller Cl kan ikke R⁷ være metyl eller Cl.

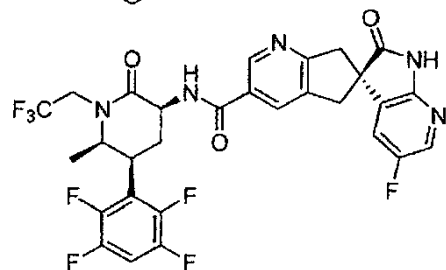
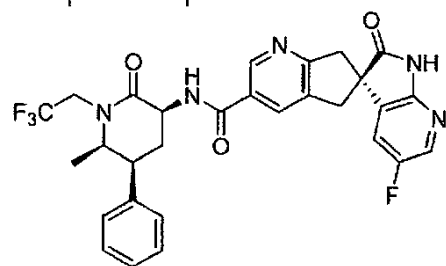
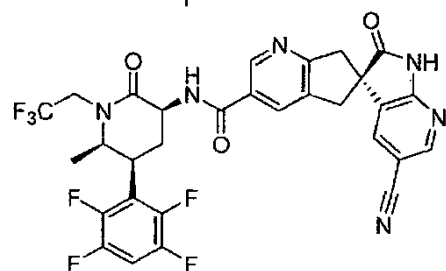
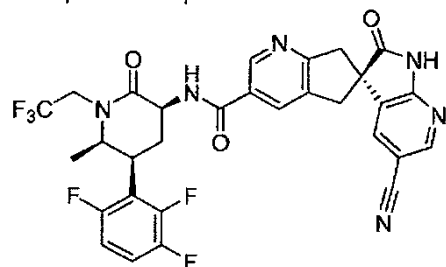
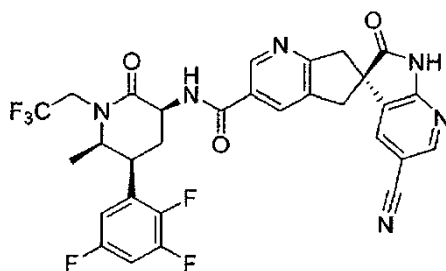
[0021] Også innenfor den sjette undergruppen omfatter oppfinnelsen en sjette klasse av forbindelser av formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt av den, der R₃ velges fra hydrogen, metyl, F eller Cl; R₄ velges fra hydrogen, metyl, F eller Cl; R⁵ er hydrogen; R₆ velges fra hydrogen eller F; og R⁷ velges fra hydrogen, metyl, F eller Cl; bortsett fra at dersom R₄ er metyl eller Cl kan ikke R₇ være metyl eller Cl.

[0022] Også innenfor gruppen omfatter oppfinnelsen en syvende undergruppe av forbindelser av formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt av den, der X er -C(F)=.

[0023] Oppfinnelsen omfatter også en forbindelse valgt fra følgende:

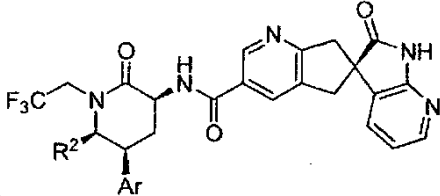






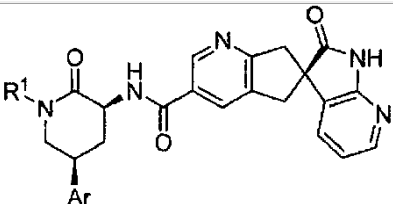
5

TABELL 4

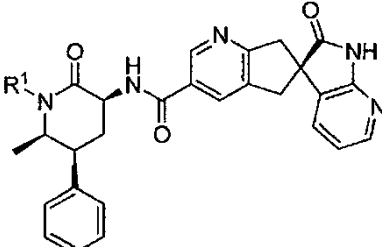
	
R2	Ar
H	2-fluorfenyl
Me	2-klorfenyl
Me	3-metylfenyl
H	2,3-difluorfenyl
H	2,3,5-trifluorfenyl

H	2-klor-6-fluorfenyl
H	2,6-diklorfenyl
H	2,3-diklorfenyl
H	2,3,6-trifluorfenyl
Me	2,3,5,6-tetrafluorfenyl
Me	3-fluor-2-metylphenyl

TABELL 5

	
R ¹	Ar
syklobutylmetyl	2,3-difluorfenyl
2-metylpropyl	2-fluorfenyl
syklobutylmetyl	2-fluorfenyl
isopropyl	2-fluorfenyl
(2S)-3,3,3-trifluor-2-hydroksypropyl	2,3-difluorfenyl

TABELL 6


R ¹
3,3,3-trifluorpropyl
2-metylpropyl
(2S)-3,3,3-trifluor-2-hydroksypropyl
syklopropylmetyl
[1-(trifluormetyl)syklopropyl]metyl
2,2-difluoretyl
[(1R)-2,2-difluorsyklopropyl]metyl
[(1S)-2,2-difluorsyklopropyl]metyl

5 eller et farmasøytisk akseptabelt salt av den.

[0024] Oppfinnelsen omfatter også en farmasøytisk sammensetning som omfatter en inert bærer og forbindelsen av formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt av den.

[0025] Det er også offentliggjort en fremgangsmåte for behandling av hodepine hos et pattedyr med behov for slik behandling, som omfatter administrering til pasienten av en terapeutisk effektiv mengde av forbindelsen av formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt av den. I en spesifikk utførelsesform av oppfinnelsen, er hodepinen migrene.

[0026] Oppfinnelsen omfatter også anvendelsen av en forbindelse av formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt av den, og en farmasøytisk akseptabel bærer, for fremstilling av et medikament for behandling av hodepine. I en spesifikk utførelsesform av oppfinnelsen er hodepinen migrene.

[0027] Oppfinnelsen rettes også mot medikamenter eller farmasøytiske sammensetninger for behandling av sykdommer eller forstyrrelser der CGRP er involvert, som f.eks. migrene, som omfatter en forbindelse av formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt av den, og en farmasøytisk akseptabel bærer.

[0028] Oppfinnelsen rettes videre mot en fremgangsmåte for fremstilling av et medikament eller en sammensetning for behandling av sykdommer eller forstyrrelser der CGRP er involvert, som f.eks. migrene, omfattende å kombinere en forbindelse av formel I med én eller flere farmasøytisk akseptable bærere.

[0029] Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan inneholde ett eller flere asymmetriske sentre og kan dermed opptre som racemater og racemiske blandinger, enkle enantiomerer, diastereomere blandinger og individuelle diastereomerer. Ytterligere asymmetriske sentre kan være til stede avhengig av arten av de forskjellige substituentene på molekylet. Hvert slikt asymmetrisk senter vil uavhengig produsere to optiske isomerer, og det er ment at alle de mulige optiske isomere og diastereomere i blandingene og som rene eller delvis rensede forbindelser er inkludert innenfor oppfinnelsens ramme. Med mindre en bestemt stereokjemi er angitt, er foreliggende oppfinnelse ment å omfatte alle slike isomere former av disse forbindelsene.

[0030] De uavhengige syntesene av disse diastereomerene eller deres kromatografiske separeringer kan oppnås som kjent på området ved hjelp av passende modifikasjon av metodologien som er beskrevet i dette dokumentet. Deres absolutte stereokjemi kan bestemmes ved røntgenkrystallografi av krystallinske produkter eller krystallinske mellomprodukter som derivatiseres, om nødvendig, med en reagens inneholdende et asymmetrisk sentrum av kjent absolutt konfigurasjon.

[0031] Om ønsket kan racemiske blandinger av forbindelsene separeres, slik at de individuelle enantiomerene isoleres. Separasjonen kan utføres av fremgangsmåter godt kjent på området, som f.eks. kobling av en racemisk blanding av forbindelser til en enantiomert ren forbindelse for å danne en diastereomer blanding, etterfulgt av

separering av de individuelle diastereomerene ved hjelp av standardmetoder, som f.eks. fraksjonell krystallisering eller kromatografi. Koblingsreaksjonen er ofte dannelsen av salter ved hjelp av en enantiomerisk ren syre eller base. De diastereomere derivatene kan deretter omdannes til de rene enantiomerene ved spaltning av den tilsatte kirale resten. Den racemiske blandingen av forbindelsene kan også separeres direkte ved kromatografiske metoder ved anvendelse av kirale, stasjonære faser, disse fremgangsmåtene er godt kjent på området.

[0032] Alternativt kan enhver enantiomer av en forbindelse oppnås ved stereoselektiv syntese ved anvendelse av optisk rene utgangsmaterialer eller reagenser med kjent konfigurasjon av fremgangsmåter godt kjent på området.

[0033] I forbindelsene av formel I, kan atomene oppvise deres naturlige isotope forekomster eller ett eller flere av atomene kan være kunstig anriket i en bestemt isotop som har samme atomtall, men en atommasse eller massenummer som er forskjellig fra atommassen eller massetallet hovedsakelig funnet i naturen. Foreliggende oppfinnelse er ment å omfatte alle egnede isotope variasjoner av forbindelsene med generell formel I. F.eks. inkluderer forskjellige isotopiske former av hydrogen (H) protium (^1H) og deuterium (^2H). Protium er den dominerende hydrogenisotopen som finnes i naturen. Anriking av deuterium kan gi visse terapeutiske fordeler, som f.eks. å øke *in vivo*-halveringstiden eller redusere doseringskravene eller kan tilveiebringe en forbindelse nyttig som en standard for karakterisering av biologiske prøver. Isotopisk anrikede forbindelser innenfor generell formel I kan fremstilles uten unødig eksperimentering ved konvensjonelle metoder som er godt kjent for fagfolk på området eller ved prosesser analoge med de som er beskrevet i skjemaene og eksemplene i dette dokumentet ved anvendelse av hensiktsmessige isotopisk anrikede reagenser og/eller mellomprodukter.

[0034] Tautomerer av forbindelsene definert i formel I er også inkludert innenfor omfanget av den foreliggende oppfinnelsen. F.eks. kan forbindelser inkludert karbonyl- $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ -grupper (ketoformer) kan gjennomgå tautomerisme for å danne hydroksyl- $\text{-CH=C}(\text{OH})$ -grupper (enolformer). Både keto- og enolformene er inkludert innenfor omfanget av den foreliggende oppfinnelsen.

[0035] Som anvendt i dette dokumentet er "alkyl" ment å bety lineære eller forgrenede strukturer som ikke har noen karbon-til-karbon-dobbelt- eller trippelbindinger. Dermed er C_{1-4} alkyl definert til å identifisere gruppen som har 1, 2, 3 eller 4 karboner i en lineær eller forgrenet anordning, slik at C_{1-4} alkyl spesifikt inkluderer, men ikke er begrenset til metyl, etyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl and tert-butyl.

[0036] Som det er godt forstått av en som har vanlig dyktighet på fagområdet betyr "F" fluor, "Cl" betyr klor og "Br" betyr brom.

[0037] Begrepet "farmasøytisk akseptabel/akseptabelt" benyttes i dette dokumentet til å referere til forbindelsene, materialene, sammensetningene og/eller doseringsformene

som er innenfor omfanget av sunn medisinsk bedømmelse, egnet for anvendelse i kontakt med vevet til mennesker og dyr uten overdreven toksisitet, irritasjon, allergisk respons eller annet problem eller komplikasjon, i samsvar med et rimelig nytte/risikoforhold.

[0038] Som anvendt i dette dokumentet refererer "farmasøytisk akseptable salter" til derivater der moderforbindelsen modifiseres ved å lage syre- eller basesalter av den. Salter i fast form kan eksistere i mer enn en krystallstruktur, og kan også være i form av hydrater. Eksempler på farmasøytisk akseptable salter inkluderer, men er ikke begrenset til, mineral- eller organiske syresalter av basiske rester, som f.eks. aminer; alkali- eller organiske salter av sure rester, som f.eks. karboksylsyrer; og lignende. De farmasøytisk akseptable saltene inkluderer de konvensjonelle ikke-toksiske saltene eller de kvaternære ammoniumsaltene av den dannede moderforbindelsen, f.eks. fra ikke-toksiske uorganiske eller organiske syrer. F.eks. inkluderer slike konvensjonelle ikke-toksiske salter de avledet fra uorganiske syrer, som f.eks. saltsyre, hydrobromsyre, svovelsyre, sulfaminsyre, fosforsyre, salpetersyre og lignende; og saltene fremstilt fra organiske syrer, som f.eks. eddiksyre, propionsyre, ravsyre, glykolsyre, stearinsyre, melkesyre, eplesyre, vinsyre, sitronsyre, askorbinsyre, pamoinsyre, maleinsyre, hydroksymaleinsyre, fenyleddiksyre, glutaminsyre, benzosyre, salisylyre, sulfanilsyre, 2-acetoksybenzosyre, fumarsyre, toluensulfonsyre, metansulfonsyre, etandisulfonsyre, oksalsyre, isetionsyre og lignende. Salter avledet fra uorganiske baser inkluderer aluminium, ammonium, kalsium, kobber, jern-III, jern II, litium, magnesium, mangansalter, mangan, kalium, natrium, sink og lignende.

[0039] Når forbindelsen ifølge den foreliggende oppfinnelsen er basisk kan saltene fremstilles fra farmasøytisk akseptable ikke-toksiske syrer, inkludert uorganiske og organiske syrer. Slike syrer inkluderer eddiksyre, benzensulfonsyre, benzosyre, kamfersulfonsyre, sitronsyre, etansulfonsyre, fumarsyre, glukonsyre, glutaminsyre, hydrobromsyre, saltsyre, isetionsyre, melkesyre, maleinsyre, eplesyre, mandelsyre, metansulfonsyre, mucinsyre, salpetersyre, pamoinsyre, pantotensyre, fosforsyre, ravsyre, svovelsyre, vinsyre, p-toluensulfonsyre, og lignende. I ett aspekt av oppfinnelsen er saltene sitronsyre, hydrobromsyre, saltsyre, maleinsyre, fosforsyre, svovelsyre, fumarsyre og vinsyre. Det vil forstås at, som anvendt i dette dokumentet, er henvisninger til forbindelsene av formel I ment å også inkludere de farmasøytisk akseptable saltene.

[0040] Spesifikke forbindelser innen foreliggende oppfinnelse inkluderer en forbindelse som kan velges fra gruppen bestående av forbindelsene offentliggjort i de følgende eksemplene og farmasøytisk akseptable salter av den og individuelle diastereomerer av den.

[0041] De foreliggende forbindelsene er nyttige i en fremgangsmåte for antagonisme av CGRP-reseptorer i en pasient, som f.eks. et pattedyr med behov for slik antagonisme

omfattende administrering av en effektiv mengde av forbindelsen. Også offentliggjort er anvendelsen av forbindelsene offentliggjort i dette dokumentet som antagonist av CGRP-reseptorer. I tillegg til primater, særlig mennesker, kan en rekke andre pattedyr behandles i henhold til fremgangsmåten ifølge den foreliggende oppfinnelsen.

5 **[0042]** Det er også offentliggjort en fremgangsmåte for behandling, kontroll, lindring eller reduksjon av risiko for en sykdom eller forstyrrelse deri CGRP-reseptoren er involvert i en pasient som omfatter administrering til pasienten av en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse som er en antagonist av CGRP-reseptorer.

[0043] Foreliggende oppfinnelse rettes videre mot en fremgangsmåte for fremstilling
10 av et medikament for antagonisme av CGRP-reseptoraktivitet i mennesker og dyr omfattende å kombinere en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse med en farmasøytisk bærer eller et fortynningsmiddel.

[0044] Individet behandlet i de foreliggende fremgangsmåtene er generelt et pattedyr, f.eks. et menneske, mann eller kvinne, for hvem antagonisme av CGRP-
15 reseptoraktivitet er ønsket. Begrepet "terapeutisk effektiv mengde" betyr mengden av den foreliggende forbindelsen som vil utløse den biologiske eller medisinske responsen i et vev, system, dyr eller menneske som søkes av forskeren, veterinæren, legen eller en annen kliniker. Som anvendt i dette dokumentet refererer begrepet "behandling" både til behandling og til forebyggelse eller profylaktisk behandling av de nevnte
20 tilstandene, særlig hos en pasient som er predisponert for en slik sykdom eller forstyrrelse.

[0045] Begrepet "sammensetning" som anvendt i dette dokumentet er ment å omfatte et produkt omfattende de spesifiserte bestanddelene i de spesifiserte mengdene, så vel som hvilket som helst produkt som resulterer, direkte eller indirekte, fra
25 kombinasjonen av de spesifiserte bestanddelene i de spesifiserte mengdene. Et slikt begrep i forhold til farmasøytisk sammensetning, er ment å omfatte et produkt omfattende de(n) aktive bestanddelen(e), og de(n) inerte bestanddelen(e) som utgjør bæreren, så vel som hvilket som helst produkt som resulterer, direkte eller indirekte, av kombinasjon kompleksdannelse eller aggregering av to eller flere av bestanddelene,
30 eller fra dissosiasjon av én eller flere av bestanddelene eller fra andre typer reaksjoner eller interaksjoner mellom én eller flere av bestanddelene. Følgelig omfatter de farmasøytiske sammensetningene ifølge foreliggende oppfinnelse hvilken som helst sammensetning laget ved å blande en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse og en farmasøytisk akseptabel bærer. Med "farmasøytisk akseptabel" menes det at bæreren,
35 fortynningsmidlet eller hjelpestoffet må være kompatibel med de andre bestanddelene i formuleringen og ikke skadelige for mottakeren av den.

[0046] Også offentliggjort er promedikamenter av forbindelsene ifølge denne oppfinnelsen. Generelt vil slike prodmedikamenter være funksjonelle derivater av forbindelsene ifølge denne oppfinnelsen som lett kan omdannes *in vivo* til den krevde

forbindelsen. Dermed, i fremgangsmåtene for behandling av den foreliggende oppfinnelsen skal begrepene "administrering av" eller "administrering av en" forbindelse omfatte behandling av de forskjellige tilstandene som beskrives med forbindelsen spesifikt offentliggjort eller med en forbindelse som ikke kan offentliggjøres spesifikt, men som omdannes til den spesifiserte forbindelsen *in vivo* etter administrering til pasienten. Konvensjonelle prosedyrer for valg og fremstilling av egnede promedikamentderivater er beskrevet i f.eks. "Design of Prodrugs", utg. H. Bundgaard, Elsevier, 1985. Metabolitter av disse forbindelsene inkluderer aktive arter produsert ved innføringen av forbindelsene ifølge denne oppfinnelsen i det biologiske miljøet.

[0047] Evnen til forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse til å virke som CGRP-antagonister gjør de nyttige som farmakologiske midler for forstyrrelser som involverer CGRP i mennesker og dyr, men spesielt hos mennesker.

[0048] Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse har nytte ved behandling, forhindring, lindring, kontroll eller å redusere risikoen for én eller flere av de følgende tilstandene eller sykdommene: hodepine; migrene; clusterhodepine; kronisk spenningstypehodepine; smerte; kronisk smerte; nevrogen inflammasjon og inflammatorisk smerte; nevropatisk smerte; øyesmerte; tannsmerte; diabetes; ikke-insulinavhengig diabetes mellitus; vaskulære forstyrrelser; betennelse; artritt; bronkial hyperreaktivitet, astma; sjokk; sepsis; opiatavvenningssyndrom; morfintoleranse; heteter hos menn og kvinner; allergisk eksem; psoriasis; encefalitt; hjernetraumer; epilepsi; nevrodegenerative sykdommer; hudsykdommer; nevrogen kutan rødhet, rosacea og erytem; fedme; inflammatorisk tarmsykdom, irritabel tarmsyndrom, cystitt; og andre forhold som kan behandles eller forebygges ved antagonisme av CGRP-reseptorer. Av spesiell betydning er akutt eller profylaktisk behandling av hodepine, inkludert migrene og clusterhodepine.

[0049] De foreliggende forbindelsene er videre nyttige i en fremgangsmåte for forebyggelse, behandling, kontroll, lindring eller reduksjon av risikoen for sykdommer, forstyrrelser og tilstander nevnt i dette dokumentet.

[0050] De foreliggende forbindelsene er videre nyttige i en fremgangsmåte for forebyggelse, behandling, kontroll, lindring eller reduksjon av risikoen for de ovennevnte sykdommene, forstyrrelsene og tilstandene i kombinasjon med andre midler.

[0051] Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan anvendes i kombinasjon med ett eller flere andre legemidler ved behandling, forebyggelse, kontroll, lindring eller reduksjon av risikoen for sykdommer eller tilstander der forbindelsene av formel I eller de andre legemidlene kan ha nytte, der kombinasjonen av legemidlene sammen er sikrere og mer effektiv enn ett middel alene. Minst ett slikt annet legemiddel kan administreres via en vei og i en mengde som vanligvis anvendes for denne, samtidig

eller sekvensielt med en forbindelse av formel I. Når en forbindelse av formel I anvendes samtidig med ett eller flere andre legemidler, er en farmasøytisk sammensetning i enhetsdoseform inneholdende slike andre legemidler og forbindelsen av formel I foretrukket. Imidlertid kan kombinasjonsterapi også inkludere behandlinger der forbindelsen av formel I og ett eller flere andre legemidler administreres ved forskjellige overlappende tidsplaner. Det er også omfattet at når de anvendes i kombinasjon med én eller flere andre aktive bestanddeler, kan forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelsen og de andre aktive bestanddelene anvendes i lavere doser enn når hver anvendes enkeltvis. Følgelig omfatter de farmasøytiske sammensetningene ifølge den foreliggende oppfinnelsen de som inneholder ett eller flere andre aktive bestanddeler, i tillegg til en forbindelse av formel I.

[0052] F.eks. kan de foreliggende forbindelsene anvendes i forbindelse med et antimigrenemiddel, som f.eks. ergotamin og dihydroergotamin, eller andre serotonin-agonister, spesielt en 5-HT_{1B/1D}-agonist, f.eks. sumatriptan, naratriptan, zolmitriptan, eletriptan, almotriptan, frovatriptan, donitriptan og rizatriptan, en 5-HT_{1D}-agonist som f.eks. PNU-142633 og en 5-HT_{1F}-agonist som f.eks. LY334370; en syklooksygenase-hemmer, som f.eks. en selektiv syklooksygenase-2-hemmer, f.eks. rofecoxib, etoricoxib, celecoxib, valdecoxib eller paracoxib; et ikke-steroidalt antiinflammatorisk middel eller et cytokin-undertrykkende anti-inflammatorisk middel, f.eks. med en forbindelse som f.eks. ibuprofen, ketoprofen, fenoprofen, naproksen, indometacin, sulindak, meloksikam, piroksikam, tenoksikam, lornoksikam, ketorolak, etodolak, mefenaminsyre, meklofenaminsyre, flufenaminsyre, tolfenaminsyre, diklofenak, oksaprozin, apazon, nimesulid, nabumeton, tenidap, etanercept, tolmetin, fenylbutazon, oksyfenbutazon, diflunisal, salsalat, olsalazin eller sulfasalazin og lignende; eller glukokortikoider. Likeledes kan de foreliggende forbindelsene administreres med et analgetikum, som f.eks. aspirin, acetaminofen, fenacetin, fentanyl, sufentanil, metadon, acetyl, metadol, buprenorfin eller morfin.

[0053] I tillegg kan de foreliggende forbindelsene anvendes i forbindelse med en interleukinhemmer, som f.eks. en interleukin-1-hemmer; en NK-1-reseptorantagonist, f.eks. aprepitant; en NMDA-antagonist; en NR2B-antagonist; en bradykinin-1-reseptorantagonist; en adenosin A1-reseptoragonist; en natriumkanalblokker, f.eks. lamotrigin; en opiatagonist som f.eks. levometadylacetat eller metadylacetat; en lipoksygenasehemmer, som f.eks. en hemmer av 5-lipoksygenase; en alfareseptor-antagonist, f.eks. indoramin; en alfa reseptoragonist; en vanilloidreseptorantagonist; en reninhemmer; en granzym-B-hemmer; en P-stoffantagonist; en endotelinantagonist; en norepinefrinforløper; anti-angstmidler, som f.eks. diazepam, alprazolam, klordiazepoksid og klorazepat; serotonin-5HT₂-reseptorantagonister; opioidagonister, som f.eks. kodein, hydrokodon, tramadol, dekstropropoksyfen og febtanyl; en mGluR5-agonist, antagonist eller forsterker; en GABA A-reseptormodulator, f.eks.

akamprosatkalsium; nikotinantagonister eller -agonister inkludert nikotin; muskarine agonister eller antagonister; en selektiv serotoningjenopptakshemmer, f.eks. fluoksetin, paroksetin, sertralin, duloksetin, escitalopram eller citalopram; antidepressiva, f.eks. amitriptylin, nortriptylin, klomipramin, imipramin, venlafaksin, doksepin, protriptylin, desipramin, trimipramin, eller imipramin; en leukotrienantagonist, f.eks. montelukast eller zafirlukast; en hemmer av nitrogenoksid, eller en hemmer av syntesen av nitrogenoksid.

[0054] Dessuten kan de foreliggende forbindelsene anvendes i forbindelse med gapforbindelseshemmere; nevronale kalsiumblokkere som f.eks. civamid; AMPA/KA-antagonister som f.eks. LY293558; sigmareseptoragonister; og vitamin B2.

[0055] De foreliggende forbindelsene kan anvendes i forbindelse med ergotalkaloider forskjellige fra ergotamin og dihydroergotamin, f.eks. ergonovin, metylergonovin, metergolin, ergoloidmesylater, dihydroergokornin, dihydroergokristin, dihydroergokryptin, dihydro- α -ergokryptin, dihydro- β -ergokryptin, ergotoksin, ergokornin, ergokristin, ergokryptin, α -ergokryptin, β -ergokryptin, ergosin, ergostan, bromkriptin eller metysergid.

[0056] I tillegg kan de foreliggende forbindelsene anvendes i forbindelse med en beta-adrenerg antagonist som f.eks. timolol, propanolol, atenolol, metoprolol eller nadolol, og lignende; en MAO-hemmer, f.eks. fenelzin; en kalsiumblokker, f.eks. flunarizin, diltiazem, amlodipin, felodipin, nisolipin, isradipin, nimodipin, lomerizin, verapamil, nifedipin eller proklorperazin; nevroleptika som f.eks. olanzapin, droperidol, proklorperazin, klorpromazin og quetiapin; et krampestillende middel som f.eks. topiramat, zonisamid, tonabersat, karabersat, levetiracetam, lamotrigin, tiagabin, gabapentin, pregabalin eller divalproexnatrium; et anti-hypertensivt middel som f.eks. en angiotensin-II-antagonist, f.eks. losartan, irbesartin, valsartan, eprosartan, telmisartan, olmesartan, medoksomil, kandesartan og candesarian cilexetil, en angiotensin-I-antagonist, en angiotensinomdannende enzymhemmer som f.eks. lisinopril, enalapril, kaptopril, benazepril, quinapril, perindopril, ramipril og trandolapril; eller botulinumtoksintype A eller B.

[0057] De foreliggende forbindelsene kan anvendes i forbindelse med en forsterker, som f.eks. koffein, en H₂-antagonist, simetikon, aluminium eller magnesiumhydroksid; en dekongestant som f.eks. oksymetazolin, epinefrin, nafazolin, xylometazolin, propylheksedrin eller levo-desoksy-efedrin; et antitussivt middel som f.eks. karamifen, karbetapentan eller dekstrometorfan; et vanndrivende middel; et prokinetisk middel som f.eks. metoklopramid eller domperidon; et sederende eller ikke-sederende antihistamin som f.eks. akriavastin, azatadin, bromdifenhidramin, bromfeniramin, karbinoksamin, klorfeniramin, klemastin, dexbromfeniramin, deksklorfeniramin, difenhidramin, doksyamine, loratadin, fenindamin, feniramin, fenyltoloksamin, prometazin, pyrilamin, terfenadin, triprolidin, fenylefrin,

fenylpropanolamin eller pseudoefedrin. De foreliggende forbindelsene kan også anvendes i forbindelse med antiemetika.

[0058] I en utførelsesform av oppfinnelsen anvendes de foreliggende forbindelsene i kombinasjon med et antimigrenemiddel som f.eks.: ergotamin eller dihydro-

5 ergotamin; en 5-HT_{1B/1D}-agonist, spesielt en 5-HT_{1B/1D}-agonist, spesielt sumatriptan, naratriptan, zolmitriptan, eletriptan, almotriptan, frovatriptan, donitriptan, avitriptan og rizatriptan, og andre serotoninagonister; og en syklooksigenasehemmer, som f.eks. en selektiv syklooksigenase-2-hemmer, spesielt rofecoxib, etoricoxib, celecoxib, valdecoxib eller paracoxib.

10 **[0059]** De ovennevnte kombinasjonene inkluderer kombinasjoner av en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse ikke bare med en annen aktiv forbindelse, men også med to eller flere andre aktive forbindelser. Likeledes kan forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse anvendes i kombinasjon med andre legemidler som anvendes ved forebyggelse, behandling, kontroll, lindring eller reduksjon av risikoen for
15 sykdommene eller tilstandene for hvilke forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse er nyttige. Slike andre legemidler kan administreres ved en vei, og i en mengde som vanligvis anvendes for denne, samtidig eller sekvensielt med en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse. Når en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse anvendes samtidig med ett eller flere andre legemidler, foretrekkes en farmasøytisk sammen-
20 setning som inneholder slike andre legemidler i tillegg til forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse. Følgelig inkluderer de farmasøytiske sammensetningene ifølge den foreliggende oppfinnelsen de som også inneholder én eller flere andre aktive bestanddeler, i tillegg til en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse.

[0060] Vektforholdet mellom forbindelsen av forbindelsen ifølge foreliggende
25 oppfinnelse og de(n) andre aktive bestanddelen(e) kan varieres og vil avhenge av den effektive dosen av hver bestanddel. Generelt vil det anvendes en effektiv dose av hver. Dermed, f.eks. når en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse kombineres med et annet middel, vil vektforholdet mellom forbindelsen ifølge den foreliggende oppfinnelsen og det andre midlet generelt variere fra ca. 1000:1 til ca. 1:1000, eller fra
30 ca. 200:1 til 1: 200. Kombinasjoner av en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse og andre aktive bestanddeler vil generelt også være innenfor det ovennevnte området, men i hvert tilfelle bør det anvendes en effektiv dose av hver aktive bestanddel.

[0061] I slike kombinasjoner kan forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse og andre aktive midler administreres separat eller sammen. I tillegg kan administreringen
35 av ett element være før, samtidig med, eller etter administrering av annet middel (midler), og via de samme eller forskjellige administreringsveier.

[0062] Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan administreres ved oral, parenteral (f.eks. intramuskulær, intraperitoneal, intravenøs, ICV, intracisternal injeksjon eller infusjon, subkutan injeksjon, eller implantat), ved inhalasjonsspray,

nasale, vaginale, rektale, sublinguale, bukkale eller topiske administreringsveier og kan formuleres, alene eller sammen, i egnede doseringsenhetsformuleringer inneholdende konvensjonelle ikke-toksiske farmasøytisk akseptable bærere, adjuvanter og vehikler som er egnet for hver administreringsvei. I tillegg til behandling av varmblodige dyr er forbindelsene ifølge oppfinnelsen effektive for anvendelse hos mennesker.

[0063] De farmasøytiske sammensetningene for administrering av forbindelsene ifølge denne oppfinnelsen kan hensiktsmessig presenteres i enhetsdoseform og kan fremstilles ved hvilken som helst av fremgangsmåtene som er godt kjent i farmasifaget. Alle fremgangsmåtene inkluderer trinnet å bringe den aktive bestanddelen i assosiasjon med bæreren som utgjør én eller flere hjelpebestanddeler. Generelt fremstilles de farmasøytiske sammensetningene ved jevnt og intimt å bringe den aktive bestanddelen i assosiasjon med en flytende bærer eller en finfordelt fast bærer eller begge deler, og deretter, om nødvendig, forme produktet til den ønskede formuleringen. I den farmasøytiske sammensetningene inkluderes den aktive forbindelsen i en mengde som er tilstrekkelig til å produsere den ønskede effekten ved prosessen eller tilstanden av sykdommer. Som anvendt i dette dokumentet er begrepet "sammensetning" ment å omfatte et produkt omfattende de spesifiserte bestanddelene i de spesifiserte mengdene, så vel som hvilket som helst produkt som resulterer, direkte eller indirekte, fra kombinasjonen av de spesifiserte bestanddelene i de spesifiserte mengdene.

[0064] De farmasøytiske sammensetningene inneholdende den aktive bestanddelen kan være i en form egnet for oral anvendelse, f.eks. som tabletter, pastiller, sugetabletter, vandige eller oljeaktige suspensjoner, dispergerbare pulvere eller granuler, emulsjoner, løsninger, harde eller myke kapsler, eller siruper eller eliksirer. Sammensetninger ment for oral anvendelse kan fremstilles i henhold til enhver fremgangsmåte kjent i faget for fremstilling av farmasøytiske sammensetninger og slike sammensetninger kan inneholde ett eller flere midler valgt fra gruppen bestående av søtningsmidler, smaksmidler, fargemidler og konserveringsmidler for å tilveiebringe farmasøytisk elegante og velsmakende preparater. Tabletter inneholder den aktive bestanddelen i blanding med ikke-toksiske farmasøytisk akseptable eksipienser som er egnet for fremstilling av tabletter. Disse eksipientene kan f.eks. være inerte fortynningsmidler, som f.eks. kalsiumkarbonat, natriumkarbonat, laktose, kalsiumfosfat eller natriumfosfat; granulerings- og desintegreringsmidler, f.eks. maisstivelse eller alginsyre; bindemidler, f.eks. stivelse, gelatin eller akasie; og smøremidler, f.eks. magnesiumstearat, stearinsyre eller talkum. Tablettene kan være ubelagte eller de kan belegges ved kjente metoder for å forsinke desintegrasjon og absorpsjon i gastrointestinalkanalen og derved tilveiebringe en vedvarende virkning over en lengre periode. F.eks. kan et tidsforsinkende materiale, slik som glycerylmonostearat eller glyceryldistearat benyttes. De kan også belegges ved metodene som er beskrevet i de amerikanske patentene 4 256 108; 4 166 452; og 4 265 874 for å

danne osmotiske terapeutiske tabletter for å kontrollere frigjøringen. Orale tabletter kan også formuleres for umiddelbar frigjøring, som f.eks. raske smeltetabletter eller wafere, raske løsnings-tabletter eller rask løsningsfilmer.

[0065] Formuleringer for oral anvendelse kan også presenteres som harde gelatin-kapsler der den aktive bestanddelen blandes med et inert fast fortynningsmiddel, f.eks. kalsiumkarbonat, kalsiumfosfat eller kaolin, eller som myke gelatinkapsler der den aktive bestanddelen blandes med vann eller et oljemedium, f.eks. peanøttolje, flytende parafin eller olivenolje.

[0066] Vandige suspensjoner inneholder de aktive materialene i blanding med eksipienser egnet for fremstilling av vandige suspensjoner. Slike eksipienter er suspenderingsmidler, f.eks. natriumkarboksymetylcellulose, metylcellulose, hydrokso-propylmetylcellulose, natriumalginat, polyvinyl-pyrrolidon, gummitragant og gummiakasje; dispergerings- eller fuktemidler kan være et naturlig forekommende fosfatid, f.eks. lecitin, eller kondenseringsprodukter av et alkylenoksid med fettsyrer, f.eks. polyoksyetylenstearat, eller kondenseringsprodukter av etylenoksid med langkjedede alifatiske alkoholer, f.eks. heptadekaetylenoksycetanol, eller kondenseringsprodukter av etylenoksyd med partielle estere avledet fra fettsyrer og et heksitol som f.eks. polyoksyetylenorbitolmonooleat, eller kondenseringsprodukter av etylenoksid med partielle estere avledet fra fettsyrer og heksitolanhydrid, f.eks. polyetylenorbitolmonooleat. De vandige suspensjonene kan også inneholde ett eller flere konserveringsmidler, f.eks. etyl eller n-propyl, p-hydroksybenzoat, ett eller flere fargemidler, ett eller flere smaksgivende midler og ett eller flere søtningsmidler, som f.eks. sukrose eller sakkarin.

[0067] Oljeaktige suspensjoner kan formuleres ved å suspendere den aktive bestanddelen i en vegetabilsk olje, f.eks. jordnøttolje, olivenolje, sesamolje eller kokosnøttolje, eller i en mineralolje, som f.eks. flytende parafin. De oljeaktige suspensjonene kan inneholde et fortykningsmiddel, f.eks. bivoks, hard parafin eller cetylalkohol. Søtningsmidler som de som er angitt ovenfor og smaksgivende midler kan tilsettes for å gi et velsmakende oralt preparat. Disse sammensetningene kan konserveres ved tilsetning av en antioksidant, som f.eks. askorbinsyre.

[0068] Dispergerbare pulvere og granuler egnet for fremstilling av en vandig suspensjon ved tilsetning av vann gir den aktive bestanddelen i samblanding med et dispergerings- eller fuktemiddel, suspenderingsmiddel og ett eller flere konserveringsmidler. Egnede dispergerings- eller fuktemidler og suspenderingsmidler er eksemplifisert av de som allerede er nevnt ovenfor. Ytterligere eksipienter, f.eks. søtnings-, smaks- og fargemidler, kan også være til stede.

[0069] De farmasøytiske sammensetningene ifølge oppfinnelsen kan også være i form av olje-i-vann-emulsjoner. Oljefasen kan være en vegetabilsk olje, f.eks. olivenolje eller arakisolje, eller en mineralolje, f.eks. flytende parafin eller blandinger av

disse. Egnede emulgeringsmidler kan være naturlig forekommende gummier, f.eks. akasiegummi eller tragantgummi, naturlig forekommende fosfatider, f.eks. soyabønne, lecitin og estere eller partielle estere avledet fra fettsyrer og heksitolanhydrider, f.eks. sorbitanmonooleat, og kondenseringsprodukter av de nevnte partielle esterene med etylenoksid, f.eks. polyoksyetylsorbitanmonooleat. Emulsjonene kan også inneholde søtnings- og smaksmidler.

[0070] Siruper og eliksirer kan formuleres med søtningsmidler, f.eks. glyserol, propylenglykol, sorbitol eller sukrose. Slike formuleringer kan også inneholde et lindrende middel, et konserveringsmiddel og smaks- og fargemidler.

[0071] De farmasøytiske sammensetningene kan være i form av en steril injiserbar vandig eller oljeaktig suspensjon. Denne suspensjonen kan formuleres i henhold til kjent teknikk ved anvendelse av de egnede dispergerings- eller fuktemidlene og suspenderingsmidlene som er nevnt ovenfor. Det sterile injiserbare preparatet kan også være en steril injiserbar løsning eller suspensjon i et ikke-toksisk parenteralt akseptabelt fortynningsmiddel eller løsningsmiddel, f.eks. som en løsning i 1,3-butandiol. Blant de akseptable vehiklene og løsningsmidlene som kan benyttes er vann, Ringers løsning og isotonisk natriumkloridløsning. I tillegg benyttes sterile, fikserte oljer konvensjonelt som et løsningsmiddel eller suspenderingsmedium. For dette formålet kan det benyttes hvilken som helst blanding av fikserte oljer, inkludert syntetiske mono- eller diglyserider. I tillegg finner fettsyrer som f.eks. oleinsyre anvendelse ved fremstilling av injiserbare preparater.

[0072] Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan også administreres i form av stikkpiller for rektal administrering av legemidlet. Disse sammensetningene kan fremstilles ved å blande legemidlet med en egnet ikke-irriterende eksipient som er fast ved vanlige temperaturer, men flytende ved rektal temperatur og vil derfor smelte i rektum for å frigjøre legemidlet. Slike materialer er kakaosmør og polyetylenglykoler.

[0073] For topisk anvendelse benyttes kremer, salver, geleer, løsninger eller suspensjoner og lignende, inneholdende forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse. På lignende måte kan transdermale plasteryer også anvendes for topisk administrering.

[0074] Den farmasøytiske sammensetningen og fremgangsmåten ifølge den foreliggende oppfinnelsen kan videre omfatte andre terapeutisk aktive forbindelser som angitt i dette dokumentet som vanligvis påføres ved behandling av ovennevnte patologiske tilstandene.

[0075] I behandling, forebygging, kontroll, lindring eller reduksjon av risikoen for tilstander som krever antagonisme av CGRP-reseptoraktivitet vil et passende doseringsnivå generelt være ca. 0,01 til 500 mg per kg kroppsvekt per dag, som kan administreres i enkle eller multiple doser. Et egnet doseringsnivå kan være ca. 0,01 til 250 mg/kg per dag, ca. 0,05 til 100 mg/kg per dag, eller omtrent 0,1 til 50 mg/kg per

dag. Innenfor dette området kan doseringen være 0,05 til 0,5, 0,5 til 5 eller 5 til 50 mg/kg per dag. For oral administrering kan sammensetningene tilveiebringes i form av tabletter inneholdende 1,0 til 1000 milligram av den aktive bestanddelen, særlig 1,0, 5,0, 10,0, 15,0, 20,0, 25,0, 50,0, 75,0, 100,0, 150,0, 200,0, 250,0, 300,0, 400,0, 500,0, 600,0, 750,0, 800,0, 900,0 og 1000,0 milligram av den aktive bestanddelen for symptomatisk justering av dosen til pasienten som skal behandles. Forbindelsene kan administreres i et regime på 1 til 4 ganger per dag, eller kan administreres én eller to ganger per dag.

[0076] Ved behandling, forebyggelse, kontroll, lindring eller reduksjon av risikoen for hodepine, migrene, clusterhodepine, eller andre sykdommer for hvilke forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse er angitt, oppnås generelt tilfredsstillende resultater når forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse administreres i en daglig dosering på fra ca. 0,1 milligram til ca. 100 milligram pr kilogram kroppsvekt av dyret, gitt som en enkelt daglig dose eller i oppdelte doser to til seks ganger om dagen, eller i vedvarende frigivelsesform. For de fleste store pattedyr er den samlede daglige doseringen fra ca. 1,0 milligram til ca. 1000 milligram, eller fra ca. 1 milligram til ca. 50 milligram. I tilfellet av et 70 kg voksent menneske vil den totale daglige dosen generelt være fra ca. 7 milligram til ca. 350 milligram. Dette doseringsregimet kan justeres for å gi optimal terapeutisk respons.

[0077] Det vil imidlertid forstås at det spesifikke dosenivået og hyppigheten av doseringen for enhver bestemt pasient kan varieres og vil avhenge av en rekke faktorer, inkludert aktiviteten av den spesifikke forbindelsen som benyttes, den metabolske stabiliteten og lengden på virkningen av den forbindelsen, alderen, kroppsvekten, den generelle helsen, kjønn, dietten, modusen og tiden for administrering, utskillingshastigheten, legemiddelkombinasjonen, alvorligheten av den bestemte tilstanden og verten som gjennomgår behandlingen.

[0078] Anvendeligheten av forbindelsene i samsvar med den foreliggende oppfinnelsen som antagonist av CGRP-reseptoraktivitet kan demonstreres ved metoden som er kjent på fagområdet. Hemming av bindingen av ¹²⁵I-CGRP til reseptorer og funksjonell antagonisme av CGRP-reseptorer ble bestemt som følger: NATURLIG RESEPTORBINDINGSANALYSE: Bindingen av ¹²⁵I-CGRP til reseptorer i SK-N-MC-cellemembraner ble utført i det vesentlige som beskrevet (Edvinsson et al. (2001) Eur. J. Pharmacol. 415, 39-44). Kort fortalt ble membraner (25 µg) inkubert i 1 ml bindingsbuffer [10 mM HEPES, pH 7,4, 5 mM MgCl₂ og 0,2 % bovin serumalbumin (BSA)] inneholdende 10 pM ¹²⁵I-CGRP og antagonist. Etter inkubering ved romtemperatur i 3 timer ble analysen avsluttet ved filtrering gjennom GFB-glassfiberfilterplater (PerkinElmer) som var blitt blokkert med 0,5 % polyetylenimin i 3 timer. Filtrene ble vasket tre ganger med iskald analysebuffer (10 mM HEPES, pH 7,4 og 5 mM MgCl₂), deretter ble platene lufttørket.

Scintillasjonsvæske (50 µl) ble tilsatt og radioaktiviteten ble talt på en Topcount (Packard Instrument). Dataanalysen ble utført ved å anvende Prism og K_i ble bestemt ved hjelp av Cheng-Prusoff-ligningen (Cheng & Prusoff (1973) Biochem. Pharmacol. 22, 3099-3108). REKOMBINANT RESEPTOR: Human CL-reseptor (Genbank-aksesjonsnummer L76380) ble subklonet inn i uttrykingsvektoren pIREShyg2 (BD Biosciences Clontech) som et 5'NheI- og 3' PmeI-fragment. Human RAMP1 (Genbank-aksesjonsnummer AJ001014) ble subklonet inn i uttrykingsvektoren pIRESpuro2 (BD Biosciences Clontech) som et 5'NheI- og 3'NotI-fragment. HEK-293-celler (humane embryonale nyreceller; ATCC #CRL-1573) ble dyrket i DMEM med 4,5 g/l glukose, 1 mM natriumpyruvat og 2 mM glutamin supplert med 10 % føtalt bovint serum (FBS), 100 enheter/ml penicillin og 100 µg/ml streptomycin, og opprettholdt ved 37 °C og 95 % luftfuktighet. Cellene ble subdyrket ved behandling med 0,25 % trypsin med 0,1 % EDTA i HBSS. Stabil cellelinje-generering ble oppnådd ved ko-transfektering av 10 µg av DNA med 30 µg Lipofectamine 2000 (Invitrogen) i 75 cm² kolber. CL-reseptor og RAMP1-uttrykingskonstruktene ble ko-transfektet i like mengder. Tjuefire timer etter transfeksjon ble cellene fortynnet, og selektivt medium (vekstmedium + 300 µg/ml hygromycin og 1 µg/ml puromycin) ble tilsatt neste dag. En klonal cellelinje ble dannet ved enkeltcelleavsetning ved anvendelse av en FACS Vantage SE (Becton Dickinson). Vekstmediet ble justert til 150 µg/ml hygromycin og 0,5 µg/ml puromycin for cellepropagering. REKOMBINANT RESEPTORBINDINGSANALYSE: Celler som uttrykker rekombinant human CL-reseptor/RAMP1 ble vasket med PBS og høstet i høstingsbuffer inneholdende 50 mM HEPES, 1 mM EDTA og Complete™-proteasehemmere (Roche). Cellesuspensjonen ble avbrutt med en laboratoriehomonisator og sentrifugert ved 48 000 g for å isolere membranene. Pelletene ble resuspendert i høstebuffer pluss 250 mM sukrose, og lagret ved -70 °C. For bindingsanalyser ble 20 µg av membranene inkubert i 1 ml bindingsbuffer (10 mM HEPES, pH 7,4, 5 mM MgCl₂ og 0,2 % BSA) i 3 timer ved romtemperatur inneholdende 10 pM ¹²⁵I-hCGRP (GE Healthcare) og antagonist. Analysen ble avsluttet ved filtrering gjennom 96-brønners GFB-glassfiberfilterplater (PerkinElmer) som var blitt blokkert med 0,05 % polyetylenimin. Filtrene ble vasket tre ganger med iskald analysebuffer (10 mM HEPES, pH 7,4 og 5 mM MgCl₂). Scintillasjonsvæske ble tilsatt og platene ble telt på en Topcount (Packard). Ikke-spesifikk binding ble bestemt og dataanalyse ble utført med den tilsynelatende dissosiasjonskonstanten (K_i) bestemt ved å anvende en ikke-lineær minste kvadrater som tilpasset de bundne CPM-dataene til ligningen nedenfor:

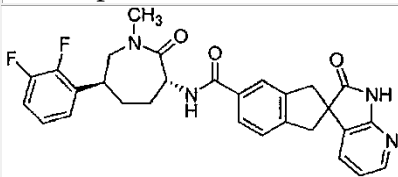
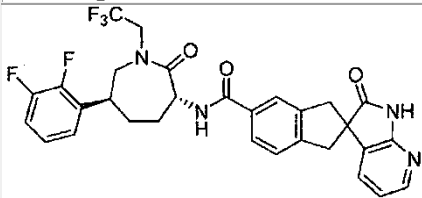
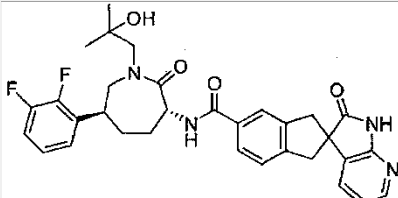
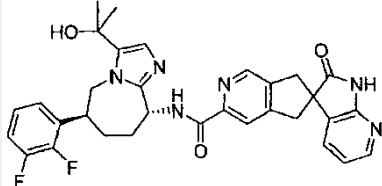
$$Y_{\text{obsd}} = \frac{(Y_{\text{max}} - Y_{\text{min}})(\%I_{\text{max}} - \%I_{\text{min}} / 100) + Y_{\text{min}} + (Y_{\text{max}} - Y_{\text{min}})(100 - \%I_{\text{max}} / 100)}{1 + ([\text{legetmiddel}] / K_i (1 + [\text{radiomerking}] / K_d))^{nH}}$$

der Y er observert CPM-bundet, $Y_{\max}$ er totalt bundne tellinger, $Y_{\min}$ er ikke-spesifikke bundne tellinger, $(Y_{\max} - Y_{\min})$ er spesifikke bundne tellinger, $\% I_{\max}$ er den maksimale prosenthemmingen, $\% I$ er minimum prosent hemming, radiomerking er proben, og K_d er den tilsynelatende dissosiasjonskonstanten for radioliganden til reseptoren bestemt ved varme metningsforsøk. REKOMBINANT RESEPTORFUNKSJONELL ANALYSE: Cellene ble resuspendert i DMEM/F12 (Hyclone) supplert med 1 g/l BSA og 300 μ M isobutylmetylxantin. Cellene ble deretter sådd ut i en 384-brønners plate (Proxiplate Plus 384; 509052761; Perkin-Elmer) i en tetthet på 2000 celler/brønn og inkubert med antagonist i 30 minutter ved 37 °C. Humant α -CGRP ble deretter tilsatt til cellene ved en sluttkonsentrasjon på 1,2 nM, og inkubert ytterligere 20 minutter ved 37 °C. Etter agoniststimulering ble cellene behandlet for cAMP-bestemmelse ved hjelp av to-trinnsprosedyren i henhold til produsentens anbefalte protokoll (HTRF cAMP-dynamisk 2-analyse sett; 62AM4PEC; Cisbio). Rådataene ble transformert inn i konsentrasjonen av cAMP ved hjelp av en standardkurve og deretter ble doseresponskurver plottet og vendepunkt-(IP)-verdier ble bestemt.

[0079] Eksempler på K_i -verdier i den rekombinante reseptorbindingsanalysen f.eks. visse forbindelser ifølge oppfinnelsen er gitt i tabellen nedenfor:

Eksempel	K_i (nM)
1	0,067
3	0,067
4	0,015
5	0,017
6	0,21
11	0,25
17	0,055
26	0,093
30	0,14
31	0,17
33	0,011
34	0,066

[0080] CGRP-bindingsdataene av analoger offentliggjort i amerikansk patent nr. 7,390,798 og US-publikasjon nr. 2010/0179166 er vist i tabellen nedenfor:

Forbindelse	K_i (nM)
Eksempel 8 fra US 7,390,798	7,4
	
Eksempel 9 fra US 7,390,798	1,9
	
Eksempel 10 fra US 7,390,798	1,7
	
Eksempel 8 fra US 2010/0179166	4,3
	

[0081] Eksempel 32 fra US 7,390,798 besatte sub-nanomolar potens, men er strukturelt forskjellig fra forbindelsene ifølge oppfinnelsen beskrevet i dette dokumentet.

5 **[0082]** De følgende forkortelsene anvendes i teksten:

Me:	metyl
Et:	etyl
<i>t</i> -Bu:	<i>tert</i> -butyl
10 Bu:	butyl
<i>i</i> -Pr:	isopropyl
Ar:	aryl
Ph:	fenyl
Bn:	benzyl
15 Py:	pyridyl
Ac:	acetyl
OAc:	acetat
DCE:	1,2-dikloreten

	TFA:	trifluoreddiksyre
	TEA:	trietylamin
	Boc:	<i>tert</i> -butoksykarbonyl
	BOP:	(benzotriazol-1-yloksy) <i>tris</i> (dimetylamino)fosfoniumheksafluorfosfat
5	DIEA:	<i>N,N</i> -diisopropyletylamin
	HOBT:	1-hydroksybenzotriazol
	EDC:	<i>N</i> -(3-dimetylamino)propyl)- <i>N'</i> -etylkarbodiimidhydroklorid
	PyCIU:	klordipyrrolidinokarbenium
	<i>n</i> -BuLi:	<i>n</i> -butyllitium
10	HATU:	<i>O</i> -(7-azabenzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N'</i> -tetrametyluroniumheksafluorfosfat
	EDTA:	etylendiaminetetraeddiksyre
	DMF:	<i>N,N</i> -dimetylformamid
	HMDS:	heksametyldisilazan
15	THF:	tetrahydrofuran
	DMSO:	dimetylsulfoksid
	SEM:	2-trimetylsilyletoksymetyl
	SEMCl:	2-trimetylsilyletoksymetylchlorid
	PBPB:	pyridiniumbromidperbromid
20	DMEM:	Dulbeccos modifiserte Eagles medium (høy glukose)
	FBS:	føtalt bovint serum
	BSA:	bovineserumalbumin
	PBS:	fosfatbufret saltløsning
	HEPES:	<i>N</i> -(2-hydroksyetyl)piperazin- <i>N'</i> -(2-etansulfonsyre)
25	min:	minutter
	t:	timer
	vandig:	vandig
	HPLC:	høyytelsesvæskeskromatografi
	LCMS:	væskeskromatografi-massespektrometri
30	SFC:	superkritisk væskeskromatografi
	NMP:	1-metyl-2-pyrrolidinon
	DMA:	<i>N,N</i> -dimetylacetamid
	NBS:	<i>N</i> -bromsuksinimid
	dppf:	1,1'- <i>bis</i> (difenylofeno)ferrocen
35	dba:	dibenzylidenacetone
	Ms:	metansulfonyl
	<i>p</i> -Ts:	4-toluensulfonyl
	trisyl:	2,4,6-triisopropylbenzensulfonyl
	DMAP:	4-(dimetylamino)pyridin

[0083] Fremgangsmåter for fremstilling av forbindelsene ifølge denne oppfinnelsen er illustrert i de følgende skjemaene og eksemplene. Utgangsmaterialene fremstilles i henhold til prosedyrer som er kjent på fagområdet eller som illustrert i dette dokumentet.

5 **[0084]** Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan enkelt fremstilles i henhold til de følgende skjemaene og eksemplene, eller modifikasjoner av de, ved hjelp av lett tilgjengelige utgangsmaterialer, reagenser og konvensjonelle synteseprosedyrer. I disse reaksjonene er det også mulig å gjøre nytte av varianter som selv er kjent for en fagmann på dette området, men er ikke nevnt i større detalj. De generelle prosedyrene for fremstilling av forbindelsene krevet (eng.: claimed) i denne oppfinnelsen kan lett forstås og verdsettes av en fagmann på området fra å vise de følgende skjemaene.

10 **[0085]** Selv om oppfinnelsen er blitt beskrevet og illustrert under henvisning til visse spesielle utførelsesformer av den, vil fagfolk på området forstå at forskjellige tilpasninger, forandringer, modifikasjoner, substitusjoner, slettinger eller tilsetninger av prosedyrer og protokoller kan gjøres uten å avvike fra ånden og omfanget av oppfinnelsen. F.eks. kan effektive doser andre enn de spesielle dosene fremsatt i dette dokumentet ovenfor, være anvendelige som en konsekvens av variasjoner i respons hos pattedyret som behandles for hvilken som helst av indikasjonene med forbindelsene ifølge oppfinnelsen angitt ovenfor. Likeledes kan de spesifikke farmakologiske responsene observert variere i henhold til og avhenge av de spesielle aktive forbindelsene valgt, eller om det er til stede farmasøytiske bærere, så vel som typen formulering og administreringsmåten som benyttes, og slike forventede variasjoner eller forskjeller i resultatene er påtenkt i henhold til gjenstandene og fremgangsmåtene ifølge foreliggende oppfinnelse. Det er derfor ment at oppfinnelsen skal være definert av omfanget av kravene som følger og at slike krav tolkes så bredt som det er rimelig.

REAKSJONSSKJEMAER

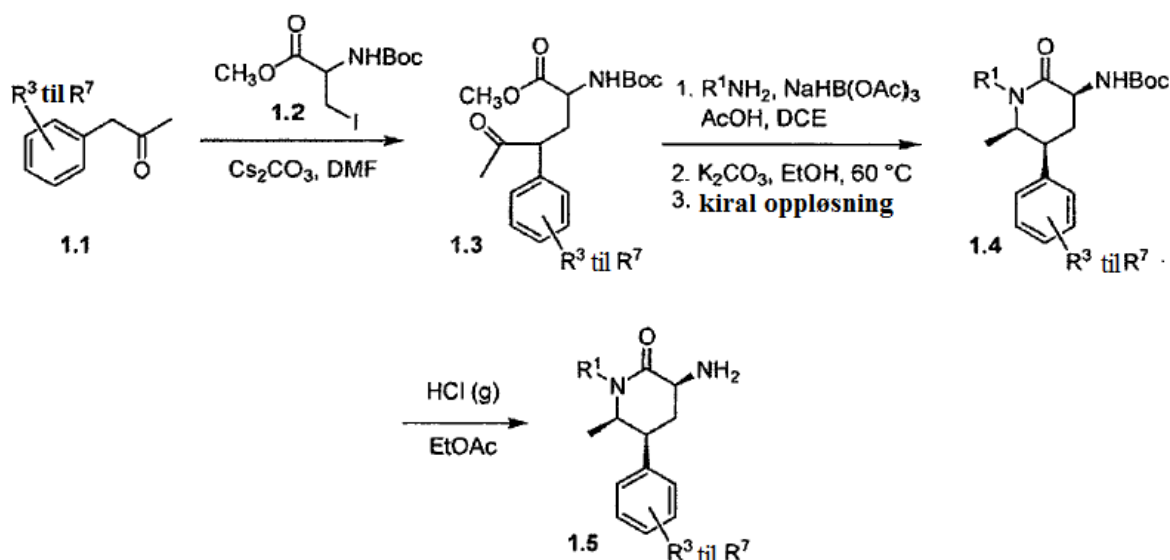
30 **[0086]** Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan enkelt fremstilles i henhold til de følgende skjemaer og eksempler eller modifikasjoner av disse, ved hjelp av lett tilgjengelige utgangsmaterialer, reagenser og konvensjonelle synteseprosedyrer. I disse reaksjonene er det også mulig å gjøre bruk av varianter som selv er kjente for en fagmann på dette området, men som ikke er nevnt i større detalj. De generelle prosedyrene for fremstilling av forbindelsene krevet i denne oppfinnelsen kan lett forstås og verdsettes av en fagmann på området fra å vise de følgende skjemaene.

35 **[0087]** Reaksjonsskjema 1 illustrerer en vei til 3-aminopiperidinonmellomprodukter av typen 1,5 som kan anvendes for å fremstille forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse. Arylaceton 1.1 kan alkyleres ved anvendelse av jodoalaninderivat 1.2 under basiske forhold for å gi ketoester 1.3. Reduktiv aminering etterfulgt av syklisering og epimerisering gir hovedsakelig cis-substituert laktam 1.4 som en

racemisk blanding. Kiral løsning ved anvendelse av normalfase-væskerkromatografi, f.eks., og fjerning av Boc-beskyttelsesgruppen med HCl i EtOAc gir 3-aminopiperidinon 1.5 som et hydrokloridsalt.

5

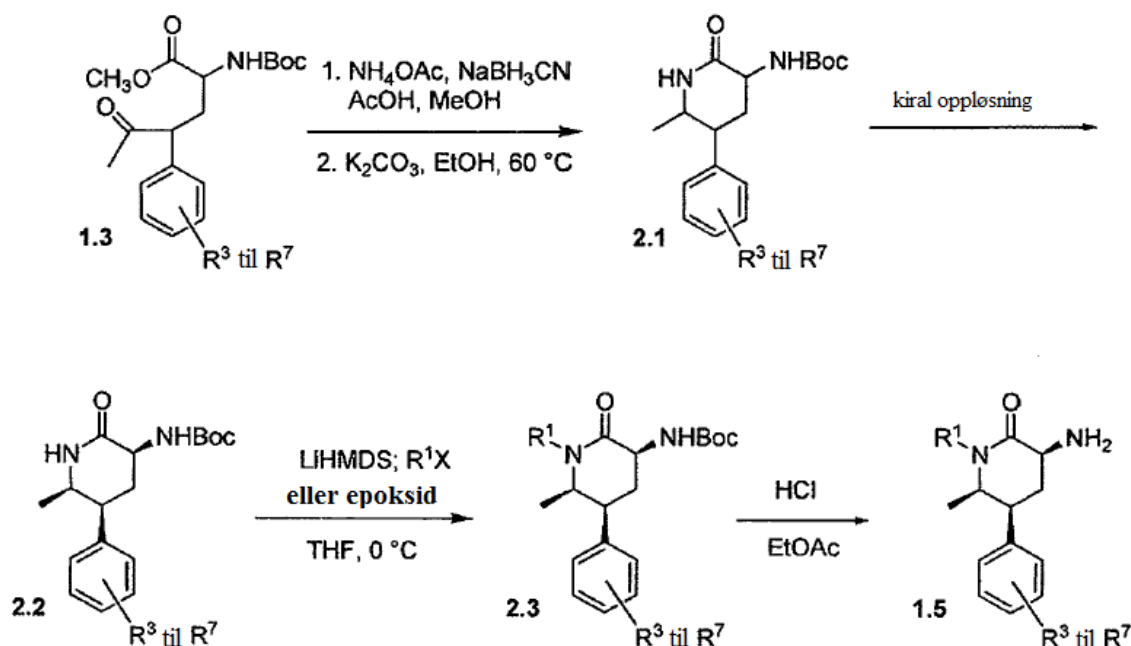
SKJEMA 1



[0088] En alternativ sekvens til 3-aminopiperidinonmellomprodukter av typen 1.5 er vist i skjema 2. Reduktiv aminering av ketoester 1.3 med ammoniakk etterfulgt av epimerisering gir 2.1 som en hovedsakelig *cis*-substituert racemisk blanding. Kiral løsning av enantiomerene gir 2.2. *N*-alkylering med LiHMDS som base, f.eks., og et alkylhalogenid eller epoksid gir 2.3. Fjerning av Boc-beskyttelsesgruppen med HCl gir deretter **1.5** som et hydrokloridsalt.

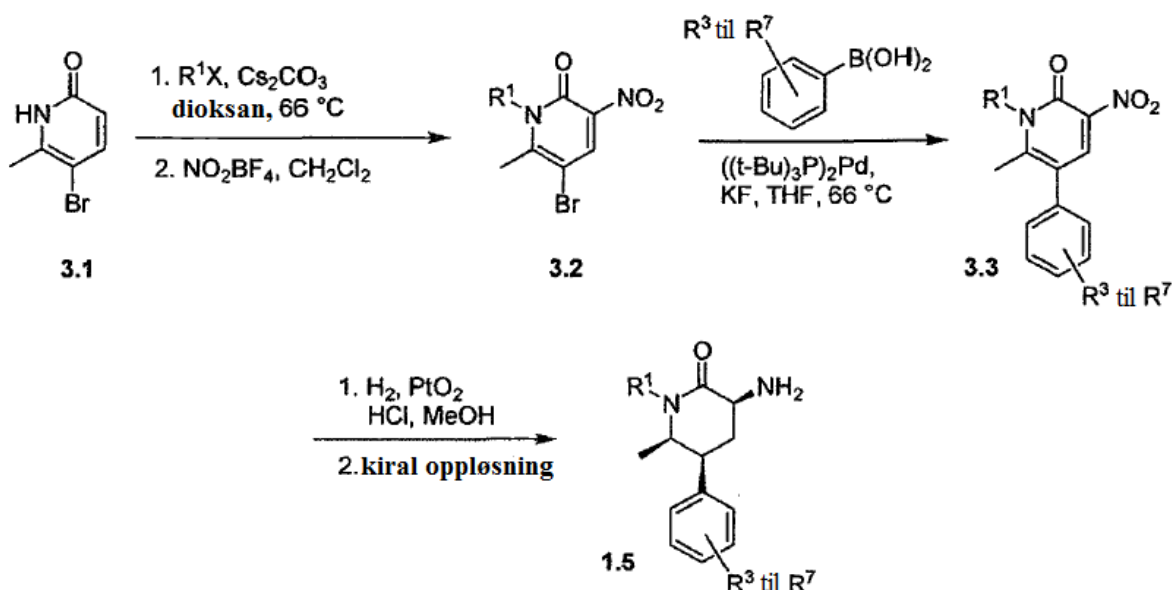
15

SKJEMA 2



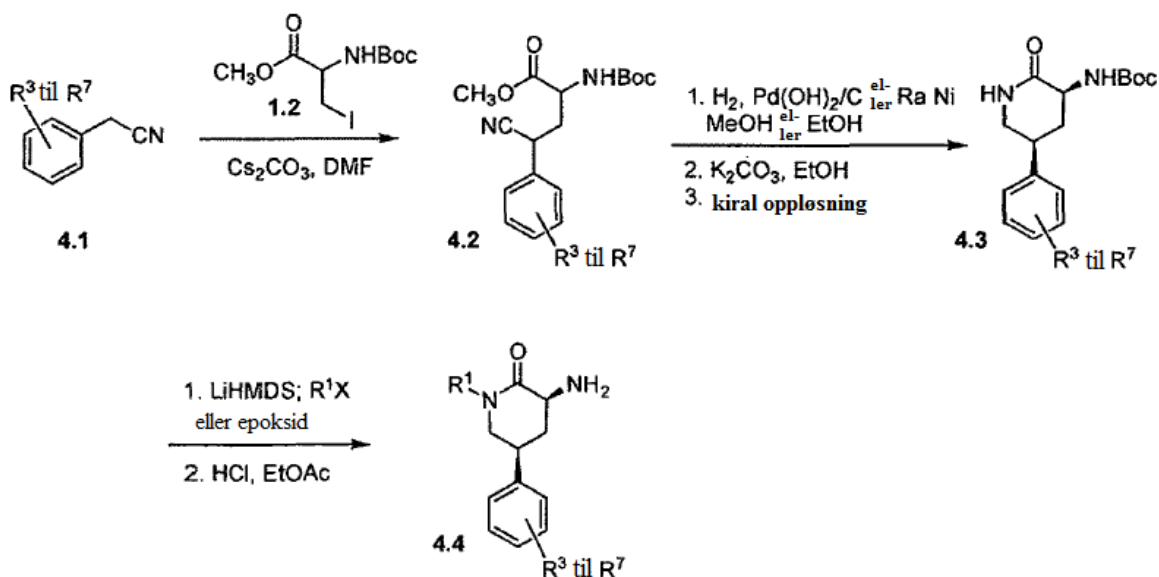
[0089] En tredje fremgangsmåte til 3-aminopiperidinonmellomprodukter av typen **1.5** er vist i skjema 3. *N*-alkylering av 5-brom-6-metylpyridin-2(1*H*)-on (**3.1**) ved anvendelse av cesiumkarbonat som base og et alkylhalogenid, fulgt av nitrering gir **3.2**. Palladiumkatalysert krysskobling med en arylborholdig syre gir deretter **3.3**. Hydrogenering ved anvendelse av platinaoksid under sure forhold og kiral løsning av mesteparten av den *cis*-substituerte racemiske produktblandingen gir **1.5** som en enkelt enantiomer.

SKJEMA 3



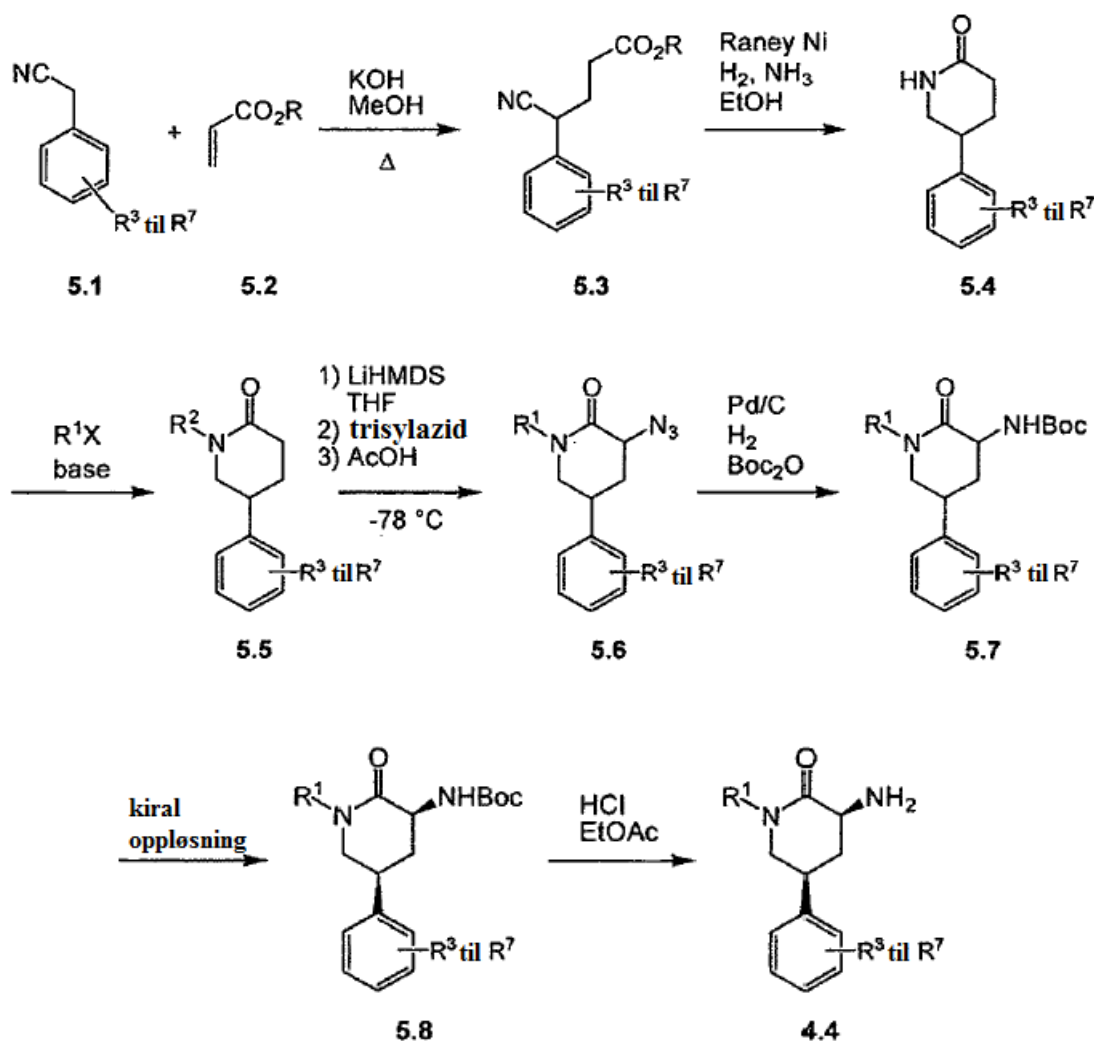
[0090] En syntetisk vei til 3-aminopiperidinonmellomprodukter av typen **4.4** er vist i skjema 4. Arylacetonitril **4.1** kan alkyleres ved anvendelse av jodalaninderivatet **1.2** under basiske forhold for å tilveiebringe cyanoester **4.2**. Reduktiv syklisering ved anvendelse av hydrogen og palladiumhydroksid på karbon eller Raney-nikkel, epimerisering og kiral løsning gir *cis*-laktam **4.3** som en enkelt enantiomer. *N*-alkylering, og fjerning av Boc-beskyttelsesgruppen gir deretter **4.4** som et hydrokloridsalt.

SKJEMA 4



[0091] Skjema 5 illustrerer en alternativ vei til 3-aminopiperidinonmellomprodukter av typen **4.4**. Arylacetonitrilet **5.1** kan kondenseres med akrylat **5.2** ved forhøyet temperatur for å gi 4-cyanobutanoatesteren **5.3**. Hydrogenering av nitril **5.3** ved hjelp av Raney-nikkelkatalysator og en etanolisk løsning av ammoniakk gir det tilsvarende aminproduktet, som typisk sykliseres *in situ* for å gi piperidinon **5.4**. *N*-alkylering av laktam **5.4** kan utføres ved en rekke fremgangsmåter kjent for fagfolk på området organisk syntese, det nøyaktige valget av tilstander påvirkes av typen alkyleringsmiddel, R^1X . Elektrofili azidering av det resulterende substituerte laktamet **5.5** kan oppnås ved hjelp av en tilsvarende metode som den som er beskrevet av Evans og medarbeidere (Evans et al. (1990) J. Am. Chem. Soc. 112, 4011-4030) for å gi azidet **5.6** som en blanding av diastereoisomerer som kan separeres ved kromatografi. Den ønskede *cis*-diastereomeren av azid **5.6** kan reduseres ved katalytisk hydrogenering i nærvær av di-*tert*-butyldikarbonat for å gi det tilsvarende Boc-beskyttede aminet **5.7** og separering av enantiomerene ved kiral HPLC eller SFC fører til (3*S*,5*S*)-isomeren **5.8**. Til slutt gir standard avbeskyttelse det ønskede 3-aminopiperidinonmellomproduktet **4.4** som et hydrokloridsalt.

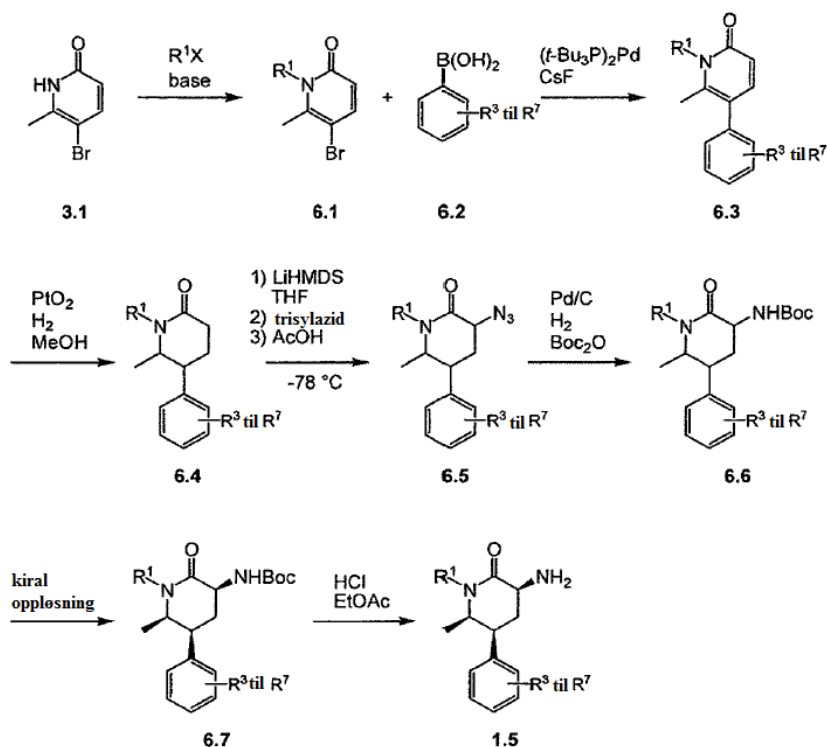
SKJEMA 5



[0092] En annen tilnærming til 3-aminopiperidinonmellomprodukter av interesse, noe som er spesielt nyttig for fremstilling av 3-amino-6-metyl-5-arylpiperidin-2-oner, slik som **1.5**, er beskrevet i skjema 6. Pyridin-2(1*H*)-on **3.1** kan omdannes til det *N*-substituerte pyridinonet **6.1** ved behandling med en egnet elektrofil (R^1X) under basiske forhold. Pyridinon **6.1** kan deretter utsettes for Suzuki-kobling med borholdig syre **6.2** og det resulterende 5-arylpiperidinonet **6.3** kan hydrogeneres ved hjelp av f.eks. platina(IV)-oksidkatalysator for å gi det tilsvarende 5-arylpiperidinonet **6.4**, som vanligvis oppnås som overveiende *cis*-isomerer. Nærmere utdypning av piperidinon **6.4** kan oppnås ved å anvende metoden som er analog med den som er beskrevet i skjema 5. Nærmere bestemt gir elektrofil azidering fulgt av one-pot reduksjon og Boc-beskyttelse karbamat **6.6** og den ønskede enantiomeren kan oppnås ved anvendelse av kiral kromatografi. I noen tilfeller kan den ønskede diastereomeren av azid **6.5** isoleres som en racemisk blanding av (3*S*,5*S*,6*R*)- og (3*R*,5*R*,6*S*)-isomerene etter silikagelkromatografi av det urene produktet, og denne blandingen kan utdypes som beskrevet i skjema 6. I andre tilfeller kan det være fordelaktig å ta en blanding av

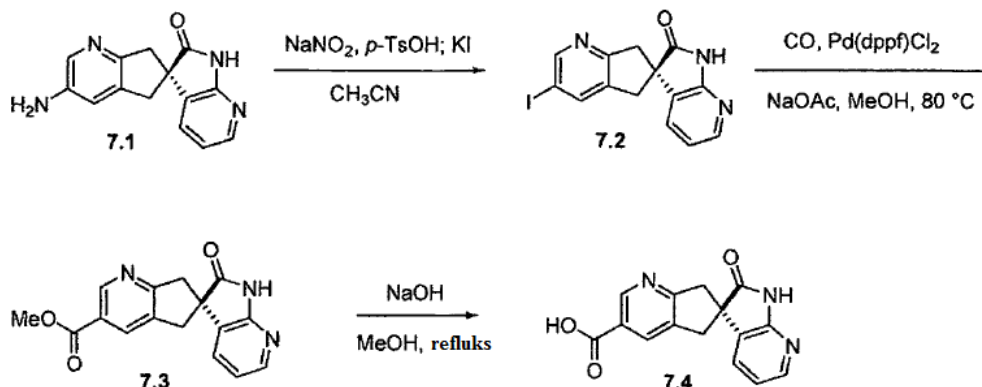
diastereomerer av azid **6.5** frem til det tilsvarende karbamatet **6.6**. Blandingen av karbamat **6.6**-diastereomerer kan epimeriseres under basiske forhold, slik som kaliumkarbonat i EtOH, for å gi en blanding som er vesentlig anriket i de ønskede (3*S*,5*S*,6*R*)- og (3*R*,5*R*,6*S*)-isomerene, ytterligere rensing kan benyttes for å oppnå enantiomeren av interesse som beskrevet i dette dokumentet.

SKJEMA 6



[0093] En syntetisk vei til azaoksindolpyridinsyremellomproduktet **7.4** er vist i skjema 7. Diazotering av aminopyridin **7.1**, hvis fremstilling er beskrevet i WO 2008/020902, etterfulgt av behandling med kaliumjodid gir jodid **7.2**. Palladiumkatalysert karbonylering i metanol gir deretter esteren **7.3**, som kan forsåpes med natriumhydroksid for å gi **7.4**.

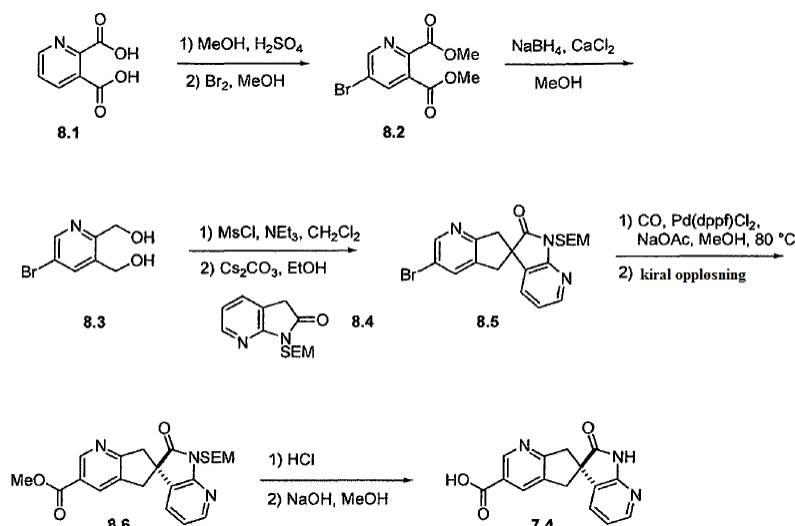
SKJEMA 7



[0094] En alternativ syntese av azaoksindolpyridinsyremellomproduktet **7.4** er vist i skjema 8. Forestring av disyren **8.1** etterfulgt av bromering gir **8.2**. Reduksjon med natriumborhydrid gir deretter diol **8.3**. Alkylering av det beskyttede azaoksindolet **8.4** med bismesylatet fremstilt fra **8.3** gir spirosyklusen **8.5**.

Palladiumkatalysert karbonylering i metanol etterfulgt av kiral løsnings gir ester **8.6** som en enkelt enantiomer. Fjerning av den SEM-beskyttende gruppen under sure forhold og hydrolyse av esteren ved anvendelse av natriumhydroksid gir deretter **7.4**.

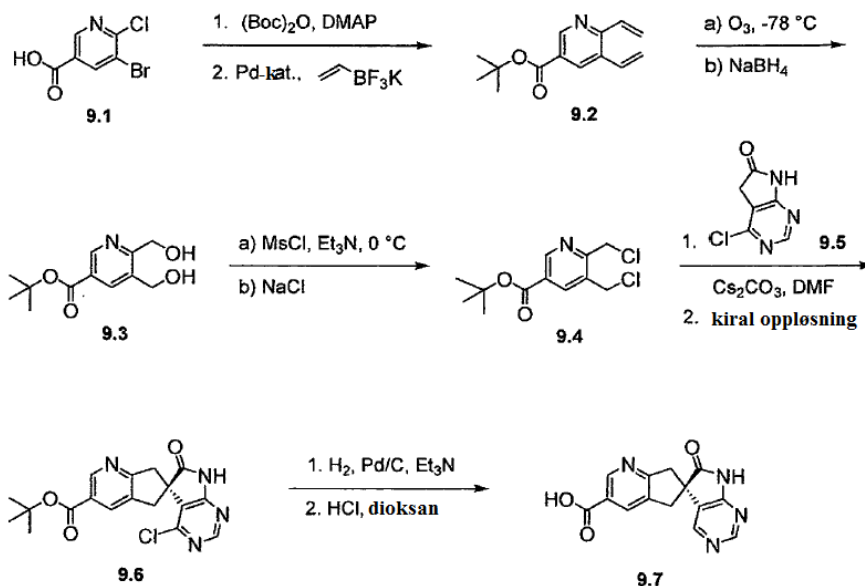
SKJEMA 8



[0095] En syntetisk vei til diazaoksindolkarboksylsyremellomproduktet **9.7** er vist i skjema 9. Forestring av syren **9.1** følges av vinylering under palladiumkatalyse for å gi divinylpyridin **9.2**. Ozonolyse med en borhydridreduktiv opparbeidelse gir deretter diol **9.3**. Etter mesylering og behandling med natriumklorid kan det resulterende diklormellomproduktet **9.4** alkyleses med oksindol **9.5** under basiske forhold for å gi

spirosyklus **9.6** etter kiral løsning av enantiomerene. Deklorinering under bufrede hydrogeneringsforhold og sur avbeskyttelse gir syre **9.7**.

SKJEMA 9

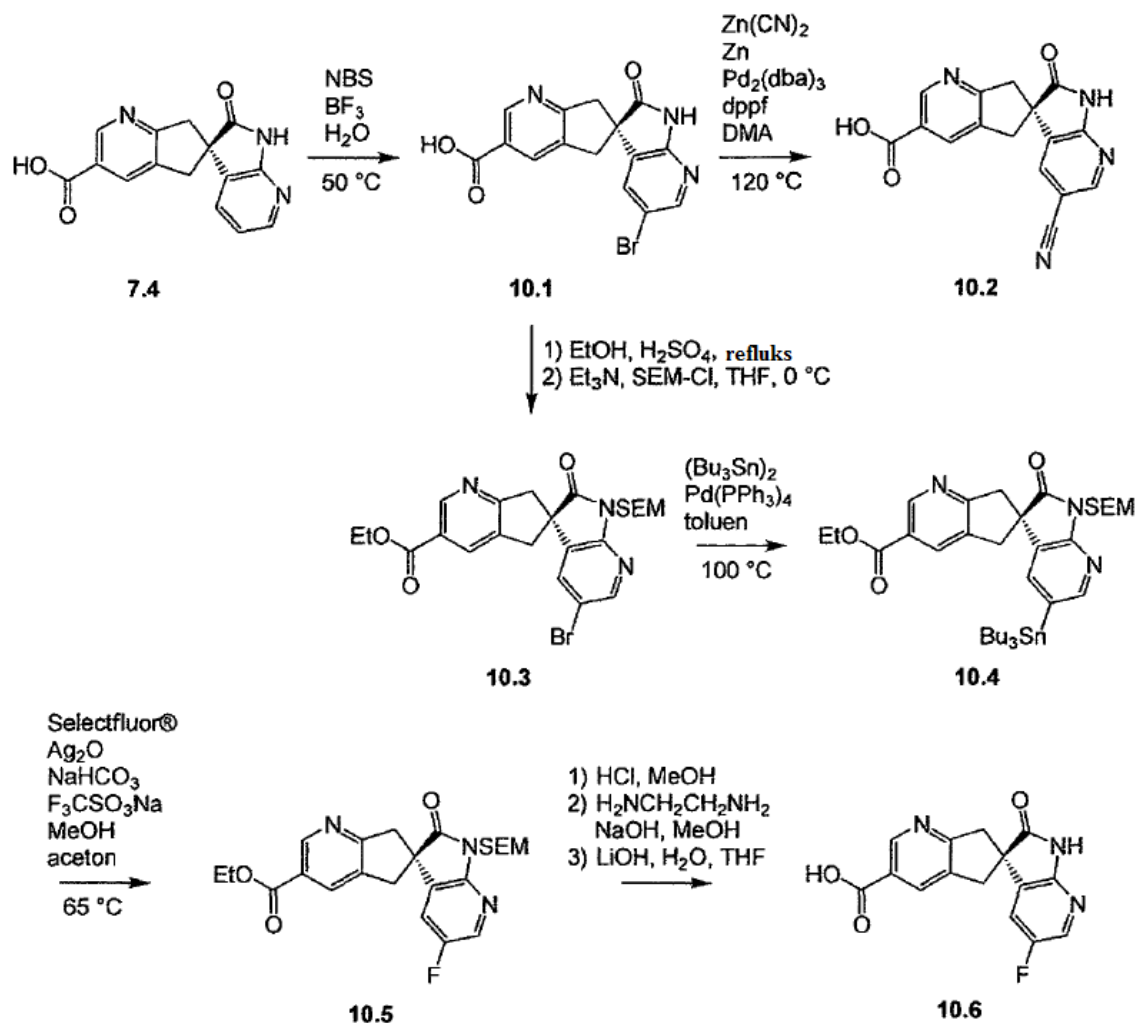


5

[0096] Nyttige derivater av mellomproduktene beskrevet i dette dokumentet kan fremstilles ved hjelp av godt prioriterte (eng.: well-precedented) metoder. To eksempler er illustrert i skjema 10, der azaoksindolmellomprodukt **7.4** omdannes til det tilsvarende nitrilderivatet **10.2** og fluorderivatet **10.6**, som begge kan anvendes til å fremstille forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse. Bromering av **7.4** med *N*-bromsuksinimid i bortrifluoriddihydrat gir bromderivatet **10.1** som kan omdannes til det ønskede nitrilet **10.2** ved hjelp av sinkcyanid og en palladiumkatalysator, som vist. Alternativt kan bromid **10.1** dibeskyttes under standardforhold for å gi esteren **10.3** og denne kan omdannes til den tilsvarende tributylstannananalogen **10.4** ved anvendelse av *bis*(tributyltinn) og en palladiumkatalysator. Tributylstannan-derivatet **10.4** kan omdannes til fluorid **10.5** under sølvkatalyserte forhold beskrevet av Ritter m/kolleger (Tang et al. (2010) J Am. Chem. Soc. 132, 12150-12154) ved å benytte Selectfluor® [*N*-klormetyl-*N'*-fluortrietylendiammonium-*bis*(tetrafluorborat)]. Til slutt gir fjerning av SEM-beskyttelsesgruppen og forsåpning det ønskede fluorazaoksindolet **10.6**.

20

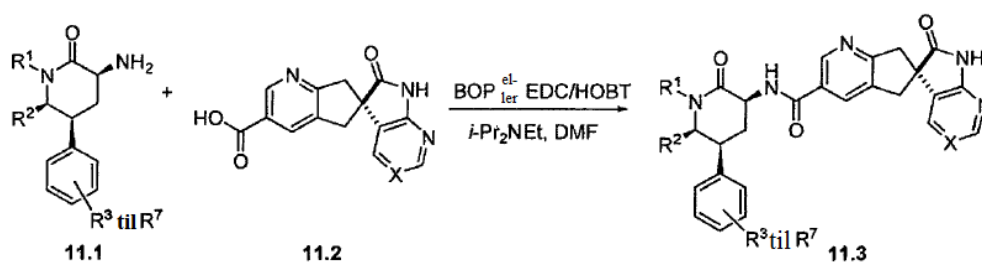
SKJEMA 10



- 5 **[0097]** Skjema I illustrerer forhold som kan anvendes for kobling av 3-amino-piperidinonmellomprodukter, som f.eks. **11.1** og karboksylsyremellomprodukt **11.2** for å frembringe, i dette tilfellet, amidene **11.3**. Disse standard koblingsforholdene er representative for fremgangsmåtene som anvendes til å fremstille forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse.

10

SKJEMA 11



[0098] I noen tilfeller kan forskjellige strategier for beskyttende grupper som er kjent for en fagmann på området organisk syntese benyttes for å tillate fremstilling av en bestemt forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse.

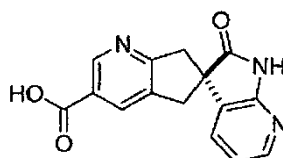
[0099] Det skal forstås at alternative metoder også kan benyttes i syntesen av disse nøkkelmellomproduktene. F.eks. kan det benyttes racemiske reaksjonssekvenser, fulgt av kirale separasjoner ved passende trinn for å tilveiebringe forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse. Det nøyaktige valget av reagenser, løsningsmidler, temperaturer og andre reaksjonsforhold avhenger av arten av det tilsiktede produktet. I enkelte tilfeller kan det anvendes strategier for beskyttende grupper.

[0100] I noen tilfeller kan sluttproduktet modifiseres ytterligere, f.eks. ved manipulering av substituentene. Disse manipuleringene kan inkludere, men er ikke begrenset til, reduksjon, oksidasjon, alkylering, acylering og hydrolysereaksjoner som er vanlig kjent for fagfolk på området.

[0101] I noen tilfeller kan rekkefølgen for utførelse av de foregående reaksjons-skjemaene varieres for å lette reaksjonen eller for å unngå uønskede reaksjonsprodukter. I tillegg kan forskjellige strategier for beskyttende grupper benyttes for å lette reaksjonen eller for å unngå uønskede reaksjonsprodukter. De følgende eksemplene er gitt for at oppfinnelsen kan bli mer fullstendig forstått. Disse eksemplene er bare illustrerende og skal ikke oppfattes som begrensende for oppfinnelsen på noen måte.

MELLOMPRODUKT 1

[0102]



(6S)-2'-okso-1',2',5,7-tetrahydrospiroro[syklopenta[b]pyridin-6,3'-pyrrolo[2,3-b]pyridin]-3-karboksylsyre

[0103] Tittelforbindelsen kan fremstilles ved enten fremgangsmåte I eller fremgangsmåte II som beskrevet nedenfor.

FREMGANGSMÅTE I:

Trinn A: (6S)-3-jod-5,7-dihydrospiro[syklopenta[b]pyridin-6,3'-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2'(1'H)-on

[0104] En løsning av natriumnitritt (36,1 g, 523 mmol) i vann (20 ml) ble tilsatt dråpevis i løpet av 5 min til en løsning av (6S)-3-amino-5,7-dihydrospiro[syklopenta[b]pyridin-6,3'-pyrrolo[2,3-b]pyridin]-2'(1'H)-on (fremstilt i henhold til prosedyrene beskrevet i WO2008/020902, 66,0 g, 262 mmol) og

p-toluensulfonsyre (149 g, 785 mmol) i acetonitril (650 ml) ved 23 °C. Etter omrøring i 30 min ble en løsning av kaliumjodid (109 g, 654 mmol) i vann (20 ml) tilsatt i løpet av 5 min. Den resulterende blandingen ble omrørt ved 23 °C i 40 min, deretter fortynnet med vann (1 l) og gjort basisk ved tilsetning av fast NaOH (33,0 g, 824 mmol) under omrøring. Jodbiproduktet ble redusert ved tilsetning av 10 % vandig natriumtiosulfat-løsning og omrørt i ytterligere 30 min. Faststoffene ble oppsamlet ved filtrering, vasket med vann og tørket under nitrogenatmosfære for å gi tittelforbindelsen, som ble anvendt uten ytterligere rensing. MS: $m/z = 363,9$ ($M + 1$).

Trinn B: Metyl-(6S)-2'-okso-1',2',5,7-tetrahydrospiro[syklopenta[*b*]pyridin-6,3'-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin]-3-karboksylat

[0105] En løsning av (6S)-3-jod-5,7-dihydrospiro[syklopenta[*b*]pyridin-6,3'-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin]-2'(1'*H*)-on (51,0 g, 140 mmol), natriumacetat (23,0 g, 281 mmol) og diklor-1,1'-bis(difenylfosfino)ferrocenpalladium(II)-diklormetanaddukt (2,9 g, 3,5 mmol) i MeOH (560 ml) ble satt under trykk til 120 psi av CO ved 23 °C og deretter oppvarmet til 80 °C i 12 timer under omrøring. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med vann (1 l), og bunnfallet oppsamlet ved filtrering, vasket med vann og tørket under nitrogenatmosfære for å gi tittelforbindelsen, som ble anvendt uten ytterligere rensing.

MS: $m/z = 296,1$ ($M + 1$).

Trinn C: (6S)-2'-okso-1',2',5,7-tetrahydrospiro[syklopenta[*b*]pyridin-6,3'-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin]-3-karboksylsyre

[0106] En blanding av (6S)-2'-okso-1',2',5,7-tetrahydrospiro[syklopenta[*b*]pyridin-6,3'-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin]-3-karboksylat (30,0 g, 102 mmol) og vandig 6 N natriumhydroksidløsning (50,8 ml, 305 mmol) i MeOH (920 ml) ble oppvarmet ved tilbakeløp i 1 time. Blandingen ble avkjølt til 23 °C før den ble surgjort til pH ~6 med vandig 1 N saltsyreløsning, som resulterte i et sort bunnfall som ble fjernet ved filtrering. Filtratet ble konsentrert under redusert trykk til et volum på ~100 ml og deretter fordelt mellom vann (500 ml) og 2-metyltetrahydrofuran (2-MeTHF, 250 ml). Det vandige laget ble ekstrahert med 2-MeTHF (5 x 250 ml), og de kombinerte organiske lagene ble tørket over natriumsulfat og konsentrert for å tilveiebringe tittelforbindelsen. MS: $m/z = 282,0$ ($M + 1$).

FREMGANGSMÅTE II:

Trinn A: Dimetyl-5-brompyridin-2,3-dikarboksylat

[0107] Konsentrert svovelsyre (1 l, 18,7 mol) ble tilsatt langsomt i løpet av 10 minutter til en suspensjon av pyridin-2,3-dikarboksylsyre (5,00 kg, 29,9 mol) i metanol (50 l), som løste opp suspensjonen. Den resulterende blandingen ble

oppvarmet ved tilbakeløp i 48 timer og deretter avkjølt til 40 °C. Brom (8,0 kg, 50 mol) ble tilsatt langsomt i løpet av 2 timer i porsjoner på 1 kg, idet temperaturen ble holdt under 55 °C. Reaksjonsblandingen ble deretter oppvarmet til 55 °C i 24 timer og avkjølt til 50 °C og ytterligere Br₂ (4,0 kg, 25 mol) ble tilsatt langsomt i løpet av 1 time i porsjoner på 1kg, idet temperaturen ble holdt under 55 °C. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 55 °C i 24 timer, konsentrert til et minimumsvolum (indre temp. ~30 °C, løsningen kan eventuelt skumme), deretter fortynnet med isopropylacetat (50 l) og vasket med en mettet, vandig natriumsulfittløsning (3 x 20 l) (endelig ekstrakt er ~ pH 8) etterfulgt av vann (20 l). Det organiske laget ble konsentrert til ca. 15 l og deretter fortynnet med heptan (40 L). Den resulterende oppslemmingen ble omrørt i 24 timer ved 23 °C. Faststoffene ble filtrert, vasket med heptan (10 l), og tørket for å gi tittelforbindelsen.

Trinn B: (5-brompyridin-2,3-diyl) dimetanol

[0108] Natriumborhydrid (15,9 g, 420 mmol) ble tilsatt porsjonsvis i løpet av 30 min til en løsning av dimetyl-5-brompyridin-2,3-dikarboksylat (20 g, 73 mmol) i etanol (460 ml) føravkjølt til 0 °C. En løsning av kalsiumklorid (23,3 g, 209 mmol) i 150 ml ble tilsatt langsomt ved 0 °C, og reaksjonsblandingen ble varmet opp til 23 °C og omrørt over natten. Overskytende natriumborhydrid ble stanset ved langsom tilsetning av 2 N vandig HCl-løsning (230 ml, 460 mmol), etterfulgt av omrøring ved 23 °C i 2 timer. Blandingen ble konsentrert til tørrhet. Mettet vandig natriumbikarbonatløsning ble tilsatt til resten inntil en pH på ca. 7 ble nådd. Den vandige blandingen ble ekstrahert med 2-metyltetrahydrofuran (4 x 200 ml). De kombinerte organiske lagene ble tørket over natriumsulfat og deretter behandlet med en løsning av 4 N HCl i dioksan (25 ml, 100 mmol). Det resulterende faststoffet ble filtrert, vasket med 2-metyltetrahydrofuran, og tørket for å gi tittelforbindelsen som et hydrokloridsalt. MS: $m/z = 218,1$ (M+1).

Trinn C: (5-brompyridin-2,3-diyl)dimetandiyldimetansulfonat

[0109] En oppslemming av (5-brompyridin-2,3-diyl)dimetanolhydroklorid (12,9 g, 59,2 mmol) i tetrahydrofuran (400 ml) ved 0 °C ble behandlet med trietylamin (37,1 ml, 266 mmol). Til den resulterende blandingen ble det porsjonsvis tilsatt metansulfonsyreanhydrid (30,9 g, 177 mmol), idet temperaturen ble holdt under 5 °C. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 0 °C i 1 time, og deretter fordelt mellom mettet vandig natriumbikarbonatløsning (500 ml) og etylacetat (500 ml). Det organiske laget ble vasket mettet vandig natriumbikarbonatløsning, tørket over magnesiumsulfat og konsentrert for å gi tittelforbindelsen. MS: $m/z = 376,0$ (M + 1).

Trinn D: 3-brom-1'-{[2-(trimetylsilyl)etoksy]met}-5,7-

dihydrospiro[syklopenta[b]pyridin-6,3'-pyrrolo[2,3-b]pyridin]-2'(1'H)-on

[0110] (5-brompyridin-2,3-diyl)dimetandiyldimetansulfonat (17,0 g, 45,4 mmol) ble tilsatt til en blanding av 1-{[2-(trimetylsilyl)etoksy]metyl}-1,3-dihydro-2H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-on (fremstilt i henhold til prosedyrene beskrevet i WO2008/020902, 14,0 g, 53,0 mmol) og cesiumkarbonat (49,0 g, 150 mmol) i etanol (500 ml) 23 °C, og den resulterende blandingen ble omrørt i 20 timer. Reaksjonsblandingens ble konsentrert og deretter fordelt mellom etylacetat (500 ml) og vann (500 ml). Det organiske laget ble tørket over magnesiumsulfat og konsentrert.

Resten ble rensset ved hjelp av silikagelkromatografi (heptan innledningsvis, gradering til 100 % EtOAc) for å gi tittelforbindelsen. MS: $m/z = 448,1$ ($M + 1$).

Trinn E: Metyl-(6S)-2'-okso-1'-{[2-(trimetylsilyl)etoksy]metyl}-1',2',5,7-

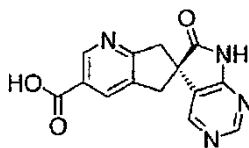
tetrahydrospiro[syklopenta[b]pyridin-6,3'-pyrrolo[2,3-b]pyridin]-3-karboksylat

[0111] En blanding av 3-brom-1'-{[2-(trimetylsilyl)etoksy]metyl}-5,7-dihydrospiro[syklopenta[b]pyridin-6,3'-pyrrolo[2,3-b]pyridin]-2'(1'H)-on (22,0 g, 49,3 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (2,012 g, 2,46 mmol) og natriumacetat (8,1 g, 99 mmol) i metanol (150 ml) ble satt under trykk til 300 psi av karbonmonoksid og deretter oppvarmet til 85 °C i 72 timer. Reaksjonsblandingens fikk avkjøle seg og ble deretter konsentrert. Resten ble rensset ved hjelp av silikagelkromatografi (heptan innledningsvis, gradering til 100 % EtOAc) for å gi tittelforbindelsen som en racemisk blanding. MS: $m/z = 426,1$ ($M + 1$). Løsning av enantiomerene ved superkritisk væskerkromatografi (SFC) ved anvendelse av en ChiralPak[®] AD-H-kolonne og eluering med 40 % etanol i CO_2 (0,05 % dietylamin som modifiseringsmiddel) ga tittelforbindelsen som den andre enantiomeren å eluere.

Trinn F: (6S)-2'-okso-1',2',5,7-tetrahydrospiro[syklopenta[b]pyridin-6,3'-pyrrolo[2,3-b]pyridin]-3-karboksylsyre

[0112] En løsning av metyl-(6S)-2'-okso-1'-{[2-(trimetylsilyl)etoksy]metyl}-1',2',5,7-tetrahydrospiro[syklopenta[b]pyridin-6,3'-pyrrolo[2,3-b]pyridin]-3-karboksylat (238 g, 559 mmol) i metanol (2 l) ble mettet med HCl-gass, slik at temperaturen økte til 55 °C. Reaksjonsblandingens ble avkjølt til 23 °C, omrørt i 20 timer og deretter konsentrert. Vandig 10 N natriumhydroksid (400 ml, 4 mol) ble tilsatt til en løsning av resten i metanol (2 l), og den resulterende blandingen ble oppvarmet ved tilbakeløp i 2 timer. Løsningen ble avkjølt til 23 °C og pH-en ble justert til 3 med konsentrert HCl. Det resulterende faststoffet ble filtrert, vasket med vann og heptan, og tørket for å gi tittelforbindelsen. MS: $m/z = 282,2$ ($M + 1$).

MELLOMPRODUKT 2

[0113]

(6S)-6'-okso-5,6',7,7'-tetrahydrospiro[syklopenta[b]pyridin-6,5'-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin]-3-karboksylsyre

Trinn A: tert-butyl-5-brom-6-klorpyridin-3-karboksylat

[0114] Til en løsning av 5-brom-6-klornikotinsyre (25,0 g, 106 mmol) i tetrahydrofuran (1,06 l) ble det tilsatt di-tert-butyl-dikarbonat (69,2 g, 317 mmol) fulgt av 4-dimetylaminopyridin (12,9 g, 106 mmol). Etter 16 timer ble blandingen fortynnet med vann og vandig saltsyre ble tilsatt (106 ml, 1 M, 106 mmol). Blandingen ble ekstrahert med etylacetat (3 x). De kombinerte organiske ekstraktene ble vasket med saltløsning (3x), tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert. Rensing ved kromatografi på silikagel (100 % diklormetan → 10 % metanol/diklormetan) ga tittelforbindelsen. MS: $m/z = 294,1$ (M+1).

Trinn B: tert-butyl-5,6-dietenylpyridin-3-karboksylat

[0115] Til en løsning av tert-butyl-5-brom-6-klorpyridin-3-karboksylat (24,0 g, 82,0 mmol) i acetonitril (615 ml) og vann (205 ml) ble det tilsatt kaliumvinyltrifluorborat (33,0 g, 246 mmol) og trifenyfosfin-3,3',3''-trisulfonsyretrinitriumsalt (4,20 g, 7,38 mmol). Diisopropylamin (88,0 ml, 615 mmol) ble tilsatt etterfulgt av palladium(II)-acetat (0,553 g, 2,46 mmol). Blandingen ble oppvarmet til 75 °C. Etter 16 timer ble blandingen avkjølt til omgivelsestemperatur og mettet natriumbikarbonat ble tilsatt. Blandingen ble vasket med diklormetan (3x) og de kombinerte organiske fasene ble vasket med vann, saltløsning og tørket med magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert. Renset ved silikagelkromatografi (100 % diklormetan → 5 % metanol/ diklormetan) ga tittelforbindelsen. MS: $m/z = 232,3$ (M + 1).

Trinn C: tert.-butyl-5,6-bis(hydroksymetyl)pyridin-3-karboksylat

[0116] Til en løsning av tert-butyl-5,6-dietenylpyridin-3-karboksylat (19,0 g, 82 mmol) i diklormetan (821 ml) ved -78 °C ble det tilsatt ozongass. Ozonet boblet gjennom løsningen inntil metning (1 time). Nitrogengass ble deretter boblet gjennom løsningen. Blandingen ble fortynnet med metanol (821 ml) og natriumborhydrid (7,77 g, 205 mmol) ble tilsatt. Etter 15 minutter ble blandingen stoppet med mettet vandig natriumbikarbonat og vasket med diklormetan (3 x). De kombinerte organiske fasene ble vasket med saltløsning, tørket med magnesiumsulfat, filtrert og

konsentrert. Rensing ved silikagelkromatografi (100 % diklormetan → 15 % metanol/diklormetan) ga tittelforbindelsen. MS: $m/z = 240,3$ ($M + 1$).

Trinn D: *tert*-butyl-5,6-bis(klormetyl)pyridin-3-karboksylat

[0117] Til en løsning av *tert*-butyl-5,6-bis(hydroksymetyl)pyridin-3-karboksylat (5,87 g, 24,5 mmol) i *N,N*-dimetylformamid (146 ml) ved 0 °C ble det tilsatt trietylamin (13,7 ml, 98 mmol) etterfulgt av metansulfonsyreanhydrid (12,8 g, 73,6 mmol). Etter 15 minutter ble vann (29,2 ml) og natriumklorid (8,60 g, 147 mmol) tilsatt og blandingen oppvarmet til omgivelsestemperatur. Etter 16 timer ble mett

vandig natriumbikarbonat tilsatt, og blandingen ble ekstrahert med etylacetat (3x). De kombinerte organiske fasene ble vasket med vann (3x) og deretter saltløsning (3x), tørket med magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert. Rensing ved silikagelkromatografi (100 % diklormetan → 10 % metanol/ diklormetan) ga tittelforbindelsen. MS: $m/z = 276,2$ ($M + 1$).

Trinn E: *tert*-butyl-(6*S*)-4'-klor-6'-okso-5,6',7,7'-tetrahydrospiro[syklopenta[*b*]pyridin-6,5'-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin]-3-karboksylat

[0118] Til en løsning av *tert*-butyl-5,6-bis(klormetyl)pyridin-3-karboksylat (1,80 g, 6,52 mmol) i *N,N*-dimetylformamid (93,0 ml) ble det tilsatt 4-klor-5,7-dihydro-6*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-6-on (1,80 g, 10,62 mmol), cesiumkarbonat (3,65 g, 11,21 mmol), og natriumbromid (0,671 g, 6,52 mmol). Etter 30 min ble mett vandig natriumbikarbonat tilsatt, og blandingen ble vasket med etylacetat (3x). De kombinerte organiske fasene ble vasket med vann (3x), saltløsning (3x), og ble tørket med magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert. Rensing ved silikagelkromatografi (100 % diklormetan → 10 % metanol/ diklormetan) og deretter en andre rensing ved silikagelkromatografi (100 % diklormetan → 30 % etylacetat/diklormetan) ga tittelforbindelsen som en racemisk blanding. Kiral separering av de individuelle enantiomerene ble oppnådd ved anvendelse av HPLC ved anvendelse av en 10 cm ChiralPak® AD-kolonne (60 % EtOH/heksaner med 0,1 % dietylamin) for å gi tittelforbindelsen som den første eluerende enantiomeren.

MS: $m/z = 373,2$ ($M + 1$).

Trinn F: *tert*-butyl-(6*S*)-6'-okso-5,6',7,7'-tetrahydrospiro[syklopenta[*b*]pyridin-6,5'-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin]-3-karboksylat

[0119] Til en løsning av *tert*-butyl (6*S*)-4'-klor-6'-okso-5,6',7,7'-tetrahydrospiro[syklopenta[*b*]pyridin-6,5'-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin]-3-karboksylat (200 mg, 0,537 mmol) i tørr etylacetat (5,37 ml) ble det tilsatt trietylamin (299 µl, 2,15 mmol) og palladium på karbon (571 mg, 10 %, 0,537 mmol). Reaksjonen ble plassert på et Parr-apparat ved 50 psi hydrogengass. Etter 16 timer ble reaksjonsblandingen filtrert under

en nitrogenatmosfære gjennom Celite[®], vasket med etylacetat. Filtratet ble konsentrert for å gi tittelforbindelsen, sammen med en ekvivalent av trietylaminhydroklorid. MS: $m/z = 339,3$ ($M + 1$).

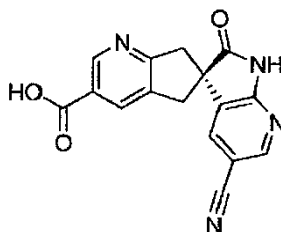
5 Trinn G: (6S)-6'-okso-5,6',7,7'-tetrahydrospiro[syklopenta[b]pyridin-6,5'-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin]-3-karboksylsyre

[0120] Til fast *tert*-butyl-(6S)-6-okso-5,6',7,7'-tetrahydrospiro[syklopenta[b]pyridin-6,5'-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin]-3-karboksylat (255 mg, 0,536 mmol) inneholdende en ekvivalent av trietylaminhydroklorid (fra foregående trinn) ble det tilsatt saltsyre-
10 løsnings (20 ml, 4 M i dioksan). Etter 16 timer ble blandingen konsentrert for å gi tittelforbindelsen i form av et *bis*-saltsyresalt med en ekvivalent av trietylaminhydroklorid.

MS: $m/z = 283,2$ ($M+1$). ¹HNMR (500 MHz, DMSO): δ 11,75 (s, 1H); 9,50 (s, 1H); 8,90 (s, 1H); 8,80 (s, 1H); 8,40 (s, 1H); 8,20 (s, 1H); 3,50-3,40 (m, 4H).

15 MELLOMPRODUKT 3

[0121]



20 (6S)-5'-cyano-2'-okso-1'2',5,7-tetrahydrospiro[syklopenta[b]pyridin-6,3'-pyrrolo[2,3-b]pyridin]-3-karboksylsyre

Trinn A: ((6S)-5'-brom-2'-okso-1',2',5,7-tetrahydrospiro[syklopenta[b]pyridin-6,3'-pyrrolo[2,3-b]pyridin]-3-karboksylsyre

[0122] Til en omrørt blanding av (6S)-2'-okso-1',2',5,7-tetrahydrospiro[syklopenta-
25 [b]pyridin-6,3'-pyrrolo[2,3-b]pyridin]-3-karboksylsyre (beskrevet i mellomprodukt 1) (1,03 g, 3,66 mmol) i borholdig trifluoriddihydrat (12 ml) ble det tilsatt *N*-brom-suksinimid (1,37 g, 7,70 mmol) og den resulterende blandingen ble oppvarmet til 50 °C i 2 timer. Reaksjonsblanding ble avkjølt til omgivelsestemperatur og *N*-brom-suksinimid (1,83 g, 10,3 mmol) ble tilsatt. Den resulterende blandingen ble oppvarmet
30 til 50 °C i 16 timer, fikk avkjøle seg til omgivelsestemperatur, og den urene blandingen ble renses ved reversfase HPLC på en C-18 kolonne, under eluering med en gradient av H₂O:CH₃CN:TFA - 95:5:0,1 til 65:35:0,1, for å gi tittelforbindelsen. MS: $m/z = 361,9$ ($M + 1$).

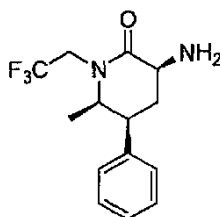
Trinn B: (6S)-5'-cyano-2'-okso-1',2',5,7-tetrahydrospiro[syklopenta[*b*]pyridin-6,3'-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin]-3-karboksylysyre

[0123] Argon ble boblet gjennom en omrørt blanding av (6S)-5'-brom-2'-okso-1',2',5,7-tetrahydrospiro[syklopenta[*b*]pyridin-6,3'-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin]-3-karboksylysyre (352 mg, 0,98 mmol), sinkcyanid (150 mg, 1,28 mmol) og sink (20 mg, 0,31 mmol) i *N,N*-dimetylacetamid (6 ml) i 10 min. Til den resulterende blandingen ble det tilsatt *tris*(dibenzylidenacetone)dipalladium(0) (20 mg, 0,022 mmol) og 1,1'-*bis*(difenylylphosphino)ferrocen (16 mg, 0,029 mmol) og argon ble boblet gjennom blandingen i ytterligere 5 min. Reaksjonsblanding ble oppvarmet til 120 °C i 18 timer, avkjølt til omgivelsestemperatur og renses direkte ved reversfase HPLC på en C-18-kolonne, under eluering med en gradient av H₂O:CH₃CN:TFA - 95:5:0,1 til 65:35:0,1, for å gi tittelforbindelsen.

MS: $m/z = 306,9$ ($M + 1$); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,71 (s, 1H), 8,91 (d, 1H, $J = 1,9$ Hz), 8,61 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz), 8,14 (d, 1H, $J = 1,8$ Hz), 8,03 (d, 1H, $J = 1,8$ Hz), 3,49-3,34 (m, 4H).

MELLOMPRODUKT 4

[0124]



(3S,5S,6R)-3-amino-6-metyl-5-fenyl-1-(2,2,2-trifluoretyl)piperidin-2-on

Trinn A: Metyl-2-[(*tert*-butoksykarbonyl)amino]-4-(3-klorfenyl)-5-oksoheksanoat

[0125] En blanding av cesiumkarbonat (9,80 g, 30,1 mmol) og metyl-*N*-(*tert*-butoksykarbonyl)-3-jod-D-alaninat (9,90 g, 30,1 mmol) i DMF (75 ml) ble omrørt ved 23 °C i 45 min før 1-(3-klorfenyl)propan-2-on (6,09 g, 30,1 mmol) og ytterligere cesiumkarbonat (9,80 g, 30,1 mmol) ble tilsatt. Den resulterende blandingen ble omrørt i 2,5 timer. Mesteparten av DMF-en ble deretter fjernet under redusert trykk ved en badetemperatur på < 40 °C. Den konsentrerte blandingen ble fordelt mellom vann (500 ml) og etylacetat (2 x 200 ml). De kombinerte organiske lagene ble vasket med saltløsning, tørket over natriumsulfat og konsentrert for å gi tittelforbindelsen som en 1:1-racemisk blanding av diastereomerer, som ble anvendt uten ytterligere rensing. MS: $m/z = 314,1$ ($M - t\text{-Bu} + 1$).

Trinn B: *tert*-butyl-[(3*S*,5*S*,6*R*)-5-(3-klorfenyl)-6-metyl-2-okso-1-(2,2,2-trifluoretyl)piperidin-3-yl]karbamat

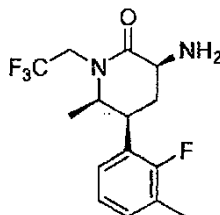
[0126] En oppslemming av metyl-2-[(*tert*-butoksykarbonyl)amino]-4-(3-klorfenyl)-5-oksoheksanoat som en 1:1-racemisk blanding av diastereomerer (11,1 g, 30,0 mmol),
 2,2,2-trifluoretylamin (9,59 ml, 120 mmol), eddiksyre (10,3 ml, 180 mmol),
 natriumtriacetoksyborhydrid (25,4 g, 120 mmol), og flammestørkede 4 Å molekylsikt
 (50 g) i 1,2-dikloretan (300 ml) ble omrørt ved 23 °C i 8 t. Ytterligere 2,2,2-
 trifluoretylamin (9,59 ml, 120 mmol), eddiksyre (10,3 ml, 180 mmol) og natrium-
 triacetoksyborhydrid (25,4 g, 120 mmol) ble tilsatt og omrøringen fortsatte i
 20 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med diklormetan (200 ml) og deretter helt
 i vann (500 ml). Molekylsiktene ble fjernet ved filtrering, og det organiske laget ble
 vasket med vann (3 x 500 ml), tørket over natriumsulfat og konsentrert. En løsning av
 resten i etanol (200 ml) ble omrørt i nærvær av fast kaliumkarbonat (12,4 g, 90 mmol)
 ved 60 °C i 2 timer, deretter 23 °C i 16 timer. Mesteparten av etanolen ble fjernet under
 redusert trykk og den gjenværende oppslemmingen ble deretter fordelt mellom vann
 (500 ml) og etylacetat (300 ml). Det organiske laget ble vasket med saltløsning, tørket
 over natriumsulfat og konsentrert. Resten ble krystallisert fra en 2:1-blanding av
 heksan og etyleter for å gi tittelforbindelsen som et racemat. Enantiomerene ble
 separert ved hjelp av normalfase-HPLC ved anvendelse av en ChiralPak[®] AD-kolonne
 under eluering med 40 % heksan i etanol innledningsvis, opptrapping til 20 % heksan i
 etanol (0,1 % dietylamin anvendt som et modifierende middel), for å gi tittel-
 forbindelsen som den andre enantiomeren å eluere. MS: $m/z = 421,2$ ($M + 1$).

Trinn C: (3*S*,5*S*,6*R*)-3-amino-6-metyl-5-fenyl-1-(2,2,2-trifluoretyl)piperidin-2-on

[0127] En blanding av *tert*-butyl-[(3*S*,5*S*,6*R*)-5-(3-klorfenyl)-6-metyl-2-okso-1-(2,2,2-trifluoretyl)piperidin-3-yl]karbamat (2,75 g, 6,53 mmol) og 20 vekt-% palladiumhydroksid på karbon (~ 50 vekt-%, 700 mg, 0,50 mmol) i metanol (100 ml) ble omrørt under en hydrogenballong ved 23 °C i 16 timer. Katalysatoren ble fjernet ved filtrering gjennom Celite[®] og vasket grundig med metanol og etylacetat. Etter konsentrering av filtratet ble en løsning av resten i etylacetat (100 ml) forhåndsavkjølt til 0 °C, gjennomboblet med HCl-gass i ~ 1 min. Isbadet ble fjernet, og den sure løsningen ble varmet til 23 °C mens omrøringen ble fortsatt i 2 timer. Blandingen ble deretter konsentrert til tørrhet for å gi tittelforbindelsen som et hydrokloridsalt.

HRMS: $m/z = 287,1361$, beregnet $m/z = 287,1366$ for $C_{14}H_{18}F_3N_2O$, ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7,39 (t, 2H, $J = 7,3$ Hz), 7,31 (t, 1H, $J = 7,3$ Hz), 7,27 (d, 2H, $J = 7,3$ Hz), 4,81-4,73 (m, 1H), 4,24 (dd, 1H, $J = 12,0, 6,8$ Hz), 3,94 (p, 1H, $J = 6,0$ Hz), 3,76-3,67 (m, 2H), 2,56 (q, 1H, $J = 12,7$ Hz), 2,42 (m, 1H), 1,00 (d, 3H, $J = 6,3$ Hz).

MELLOMPRODUKT 5

[0128]

(3S,5S,6R)-3-amino-5-(2-fluor-3-metylphenyl)-6-metyl-1-(2,2,2-trifluoretyl)piperidin-2-on

Trinn A: 5-brom-6-metyl-3-nitro-1-(2,2,2-trifluoretyl)pyridin-2(1H)-on

[0129] En blanding av 5-brom-6-metylpyridin-2(1H)-on (10,0 g, 53,2 mmol), cesiumkarbonat (20,8 g, 63,8 mmol) og 2,2,2-trifluoretylmetansulfonat (18,5 g, 80,0 mmol) i dioksan (266 ml) ble oppvarmet ved 66 °C i 1,5 t. Blandingen ble tillatt avkjøling til 23 °C, deretter fortynnet med diklormetan (266 ml). Nitroniumtetrafluorborat (21,2 g, 160 mmol) ble tilsatt og den resulterende blandingen ble omrørt i 16 t. Blandingen ble deretter fordelt mellom halvmettet vandig natriumkloridløsning (500 ml) og etylacetat (1 L). Det organiske laget ble vasket med saltløsning, tørket over natriumsulfat og konsentrert. Resten ble renset ved flashkolonnekromatografi på silikagel under eluering med heksan innledningsvis, gradering til 50 % EtOAc i heksan for å gi tittel forbindelsen. MS: $m/z = 315,0$ ($M + 1$).

Trinn B: 5-(2-fluor-3-metylphenyl)-6-metyl-3-nitro-1-(2,2,2-trifluoretyl)pyridin-2(1H)-on

[0130] En deoksygenert blanding av 5-brom-6-metyl-3-nitro-1-(2,2,2-trifluoretyl)pyridin-2(1H)-on (2,00 g, 6,35 mmol), (2-fluor-3-metylphenyl)borholdig syre (1,95 g, 12,7 mmol), kaliumfluorid (2,43 g, 41,9 mmol) og bis(tri-*tert*-butylfosfin) palladium(0) (0,333 g, 0,652 mmol) i THF (32 ml) ble oppvarmet til 66 °C i 30 min. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 23 °C, deretter fordelt mellom vann (200 ml) og etylacetat (200 ml). Det organiske laget ble vasket med saltløsning, tørket over natriumsulfat og konsentrert. Resten ble renset ved flashkolonnekromatografi på silikagel under eluering med heksan innledningsvis, gradering til 50 % EtOAc i heksaner for å gi tittel forbindelsen. MS: $m/z = 345,1$ ($M + 1$).

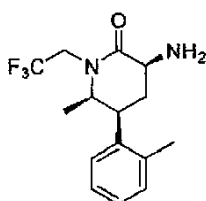
Trinn C: (3S,5S,6R)-3-amino-5-(2-fluor-3-metylphenyl)-6-metyl-1-(2,2,2-trifluoretyl)piperidin-2-on

[0131] En blanding av 5-(2-fluor-3-metylphenyl)-6-metyl-3-nitro-1-(2,2,2-trifluoretyl)pyridin-2(1H)-on (1,95 g, 5,66 mmol), platina(IV)-oksid (0,643 g, 2,83 mmol) og konsentrert, vandig saltsyreløsning (12 M, 4,72 ml, 56,6 mmol) i metanol (57 ml) ble ristet under 50 psi av hydrogen ved 23 °C i 5 t. Katalysatoren ble

fjernet ved filtrering gjennom Celite® og vasket grundig med metanol. Filtratet ble konsentrert, og resten ble fordelt mellom etylacetat og mettet vandig natriumbikarbonatløsning. Det organiske laget ble vasket med saltløsning, tørket over natriumsulfat og konsentrert. Resten ble rensset ved flashkolonnekromatografi på silikagel under eluering med diklormetan innledningsvis, gradering til 5 % MeOH (gjort basisk 0,1 % konsentrert, vandig ammoniumhydroksidløsning) i diklormetan for å gi tittelforbindelsen som et racemat. Enantiomerene ble separert ved normalfase-HPLC ved anvendelse av en ChiralCel® OD-kolonne under eluering med 40 % heksan i etanol (0,1 % dietylamin anvendes som et modifierende middel), for å gi tittelforbindelsen som den andre eluerte enantiomeren. MS: $m/z = 319,2$ ($M + 1$).

MELLOMPRODUKT 6

[0132]



(3S,5S,6R)-3-amino-6-metyl-5-(2-metylphenyl)-1-(2,2,2-trifluoretyl)piperidin-2-on

Trinn A: Metyl-N-(tert-butoksykarbonyl)-4-(2-metylphenyl)-5-oksonorleucinat

[0133] Til en løsning av metyl-N-(tert-butoksykarbonyl)-3-jod-D-alaninat (1,58 g, 4,80 mmol) i DMF (24 ml) ble det tilsatt cesiumkarbonat (1,56 g, 4,80 mmol), og blandingen ble omrørt ved 23 °C i 45 min. 1-(2-metylphenyl)-propan-2-on (0,783 g, 5,28 mmol) og cesiumkarbonat (2,35 g, 7,20 mmol) ble tilsatt og den resulterende blandingen ble omrørt i 18 timer. Blandingen ble filtrert, og vann ble tilsatt til filtratet. Blandingen ble ekstrahert med etylacetat (3x). De kombinerte organiske ekstraktene ble vasket med vann (3x), saltløsning, tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert. Rensing ved silikagelkromatografi (5 % etylacetat → 40 % etylacetat/heksan) ga tittelforbindelsen. MS: $m/z = 350,1$ ($M + 1$).

Trinn B: tert-butyl-[(3S,5S,6R)-6-metyl-5-(2-metylphenyl)-2-okso-1-(2,2,2-trifluoretyl)piperidin-3-yl]karbamat

[0134] Til en løsning av metyl-N-(tert-butoksykarbonyl)-4-(2-metylphenyl)-5-oksonorleucinat (1,60 g, 4,58 mmol) ble det tilsatt iseddiksyre (0,524 ml, 9,16 mmol), 2,2,2-trifluoretylamin (1,83 ml, 22,9 mmol) og 4 Å molekylsikter (500 mg).

Blandingen ble omrørt ved 23 °C i 20 min og deretter ble natriumtriacetoksyborhydrid (4,85 g, 22,89 mmol) tilsatt. Blandingen ble omrørt ved 23 °C i 18 timer. Blandingen

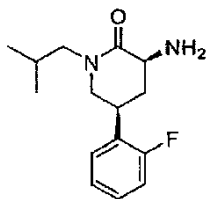
ble fortynnet med vann og ekstrahert med etylacetat (3x). Molekylsiktene ble fjernet ved filtrering, og de kombinerte organiske ekstraktene ble vasket med vann, saltløsning, tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert. En løsning av resten i etanol (45 ml) ble omrørt i nærvær av fast kaliumkarbonat (1,86 g, 13,49 mmol) ved 60 °C i 2 timer. Hoveddelen av etanolen ble fjernet under redusert trykk og den gjenværende oppslemmingen ble deretter fordelt mellom vann (25 ml) og etylacetat (150 ml). Det organiske laget ble vasket med saltløsning, tørket over natriumsulfat og konsentrert. Rensing ved silikagelkromatografi (5 % etylacetat → 50 % etylacetat/heksan) ble etterfulgt av separasjon av enantiomerene ved anvendelse av normalfase-HPLC ved anvendelse av en ChiralPak[®] AD-kolonne under eluering med 20 % heksan i etanol (0,1 % dietylamin anvendt som et modifierende middel) for å gi tittelforbindelsen som den andre eluerte enantiomeren. MS: $m/z = 423,2$ (M + Na).

Trinn C: (3S,5S,6R)-3-amino-6-metyl-5-(2-metylfenyl)-1-(2,2,2-trifluoretyl)piperidin-2-on

[0135] En løsning av *tert*-butyl-[(3S,5S,6R)-6-metyl-5-(2-metylfenyl)-2-okso-1-(2,2,2-trifluoretyl)piperidin-3-yl]karbammat (152 mg, 0,37 mmol) i etylacetat (10 ml), føravkjølt til 0 °C, ble gjennomboblet med HCl-gass i ~ 1 min. Reaksjonsblandingen ble tillatt å stå i 30 minutter ved 0 °C. Blandingen ble deretter konsentrert til tørrhet for å gi tittelforbindelsen som et hydrokloridsalt. MS: $m/z = 301,3$ (M + 1).

MELLOMPRODUKT 7

[0136]



(3S,5S)-3-amino-5-(2-fluorfenyl)-1-(2-metylpropyl)piperidin-2-on

Trinn A: Metyl-N-(*tert*-butoksykarbonyl)-4-(2-fluorfenyl)-5-nitrilonorvalinat

[0137] Til en løsning av metyl-N-(*tert*-butoksykarbonyl)-3-jod-D-alaninat (5,00 g, 15,19 mmol) i DMF (20 ml) ble det tilsatt cesiumkarbonat (5,44 g, 16,71 mmol), og blandingen ble omrørt ved 23 °C i 2 timer. (2-fluorfenyl)acetonitril (5,87 ml, 45,6 mmol) og cesiumkarbonat (7,42 g, 22,8 mmol) ble tilsatt og den resulterende blandingen ble omrørt i 1 time. Blandingen ble filtrert, og vann ble tilsatt til filtratet. Blandingen ble ekstrahert med etylacetat (3x). De kombinerte organiske ekstraktene ble vasket med vann (3x), saltløsning, tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert. Rensing ved silikagelkromatografi (0 % etylacetat → 50 %

etylacetat/heksan) ga tittelforbindelsen som en racemisk blanding av *cis*- og *trans*-diastereomerer. MS: $m/z = 378,1$ ($M + \text{CH}_3\text{CN} + 1$).

Trinn B: *tert*-butyl-[(3*S*,5*S*)-5-(2-fluorfenyl)-2-okso-piperidin-3-yl]karbamat

[0138] Til en løsning av metyl-*N*-(*tert*-butoksykarbonyl)-4-(2-fluorfenyl)-5-nitrilonorvalinat (3,88 g, 11,5 mmol) i etanol (50 ml) ble det tilsatt Raney-nikkel (oppslemming i vann, ca. 10 g). Blandingen ble plassert under en ballong av hydrogen, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved 23 °C i 4 timer. Blandingen ble filtrert og konsentrert for å gi en blanding av 4 diastereoisomerer. En løsning av denne resten i etanol (100 ml) ble omrørt i nærvær av fast kaliumkarbonat (1,30 g, 9,44 mmol) ved 60 °C i 2 timer. Hoveddelen av etanolen ble fjernet under redusert trykk og den gjenværende oppslemmingen ble fortynnet med vann for å gi et hvitt bunnfall. Bunnfallet ble filtrert, vasket med vann og deretter tørket under vakuum ved 40 °C i 18 timer. Enantiomerene ble separert ved hjelp av normalfase HPLC ved anvendelse av en ChiralPak[®] AD-kolonne under eluering med 40 % heksan i etanol (0,1 % dietylamin anvendt som et modifiserende middel), for å gi tittelforbindelsen som den andre hovedenantiomeren å eluere. MS: $m/z = 331,1$ ($M + \text{Na}$).

Trinn C: *tert*-butyl-[(3*S*,5*S*)-5-(2-fluorfenyl)-1-(2-metylpropyl)-2-okso-piperidin-3-yl]karbamat

[0139] Til en pre-avkjølt 0 °C løsning av *tert*-butyl-[(3*S*,5*S*)-5-(2-fluorfenyl)-2-okso-piperidin-3-yl]karbamat (0,85 g, 2,76 mmol) i tetrahydrofuran:*N*-metyl-2-pyrrolidinon (2:1, 18 ml) ble det tilsatt litium-*bis*(trimetylsilyl)amid (3,58 ml, 3,58 mmol, 1 M i THF) og blandingen ble omrørt ved 0 °C i 30 min. 1-jod-2-metylpropan (0,48 ml, 4,13 mmol) ble tilsatt og den resulterende blandingen ble omrørt ved 0 °C i 2 timer og deretter oppvarmet til 23 °C og omrørt i ytterligere 18 timer. Blandingen ble fortynnet med vann og ekstrahert med etylacetat (3x). De kombinerte organiske ekstraktene ble vasket med vann, saltløsning, tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert. Rensing ved silikagelkromatografi (0 % etylacetat → 70 % etylacetat/heksan) ble etterfulgt av separasjon av *cis/trans*-diastereomerene ved hjelp av superkritisk væskechromatografi med en ChiralPak[®] AD-kolonne og eluert med 20 % etanol i karbondioksid for å gi tittelforbindelsen som den andre diastereomeren å eluere. MS: $m/z = 387,2$ ($M + \text{Na}$).

Trinn D: (3*S*,5*S*)-3-amino-5-(2-fluorfenyl)-1-(2-metylpropyl)piperidin-2-on

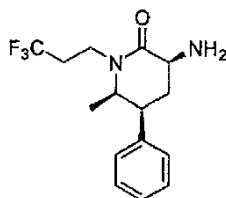
[0140] En løsning av *tert*-butyl-[(3*S*,5*S*)-5-(2-fluorfenyl)-1-(2-metylpropyl)-2-okso-piperidin-3-yl]karbamat (150 mg, 0,41 mmol) i etylacetat (20 ml), foravkjølt til 0 °C, ble gjennomboblet med HCl-gass i ~1 min. Isbadet ble fjernet, og den sure

løsningen ble varmet til 23 °C mens omrøringen ble fortsatt i 2 timer. Blandingen ble deretter konsentrert til tørrhet for å gi tittelforbindelsen som et hydrokloridsalt.

MS: $m/z = 265,1$ ($M + 1$).

5 MELLOMPRODUKT 8

[0141]



(3S,5S,6R)-3-amino-6-metyl-5-fenyl-1-(3,3,3-trifluorpropyl)piperidin-2-on

10 Trinn A: Metyl-2-[(*tert*-butoksykarbonyl)aminol]-4-(3-klorfenyl)-5-oksoheksanoat

[0142] En blanding av cesiumkarbonat (9,80 g, 30,1 mmol) og metyl-*N*-(*tert*-butoksykarbonyl)-3-jod-D-alaninat (9,90 g, 30,1 mmol) i DMF (75 ml) ble omrørt ved 23 °C i 45 min før 1-(3-klorfenyl)propan-2-on (6,09 g, 36,1 mmol) og ytterligere cesiumkarbonat (9,80 g, 30,1 mmol) ble tilsatt. Den resulterende blandingen ble omrørt i 2,5 timer. Mesteparten av DMF-en ble deretter fjernet under redusert trykk ved en badetemperatur på <40 °C. Den konsentrerte blandingen ble fordelt mellom vann (100 ml) og etylacetat (2 x 200 ml). De kombinerte organiske lagene ble vasket med saltløsning, tørket over natriumsulfat og konsentrert for å gi tittelforbindelsen som en 1:1-racemisk blanding av *cis*- og *trans*-diastereomerene, som ble anvendt uten ytterligere rensing. MS: $m/z = 392,1$ ($M + Na$).

Trinn B: *tert*-butyl-[(3S,5S,6R)-6-metyl-2-okso-5-fenyl-1-(3,3,3-trifluorpropyl)piperidin-3-yl]karbamat

[0143] Til en blanding av racemisk *cis*- og *trans*-metyl-2-[(*tert*-butoksykarbonyl)-amino]-4-(3-klorfenyl)-5-oksoheksanoat (1,80 g, 4,87 mmol) i DCE (24 ml) ble det tilsatt iseddiksyre (1,39 ml, 24,3 mmol), 3,3,3-trifluorpropylamin (1,10 g, 9,73 mmol) og 4 Å molekylsikter (500 mg). Blandingen ble omrørt ved 23 °C i 20 min og deretter ble natriumtriacetoksyborhydrid (3,09 g, 14,6 mmol) tilsatt. Blandingen ble omrørt ved 23 °C i 18 timer. Blandingen ble fortynnet med vann og ekstrahert med etylacetat (3x). Molekylsiktene ble fjernet ved filtrering og de kombinerte organiske ekstraktene ble vasket med vann, saltløsning, tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert. Rensing ved silikagelkromatografi (5 % etylacetat → 100 % etylacetat/heksan) ga en blanding av seks isomerer. Til denne blandingen av isomerer ble det tilsatt 10 vekt-% palladium på karbon (315 mg, 0,294 mmol) i etanol (100 ml) og dette ble omrørt under en ballong av hydrogen ved 23 °C i 16 timer.

Katalysatoren ble fjernet ved filtrering gjennom Celite[®] og vasket grundig med etanol og etylacetat. Rensing av resten ved reversfasekromatografi (C-18, 5 % acetonitril → 95 % acetonitril/vann) med 0,1 % trifluorediksyre etterfulgt av separering av isomerene ved hjelp av superkritisk væskechromatografi med en ChiralPak[®] IC-kolonne og eluering med 10 % metanol og 5 % acetonitril i 85 % karbondioksid for å gi tittelforbindelsen som den syvende isomeren å eluere.

MS: $m/z = 423,2$ ($M + Na$).

Trinn C: (3S,5S,6R)-3-amino-6-metyl-5-fenyl-1-(3,3,3-trifluorpropyl)piperidin-2-on

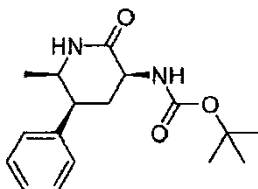
[0144] En løsning av *tert*-butyl-[(3S,5S,6R)-6-metyl-2-okso-5-fenyl-1-(3,3,3-trifluorpropyl)piperidin-3-yl]karbammat (152 mg, 0,380 mmol) i etylacetat (10 ml), på forhånd avkjølt til 0 °C, ble gjennomboblet med HCl-gass i ~ 1 min. Isbadet ble fjernet, og den sure løsningen ble varmet til 23 °C mens omrøringen ble fortsatt i 2 timer.

Blandingen ble deretter konsentrert til tørrhet for å gi tittelforbindelsen som et hydrokloridsalt.

MS: $m/z = 301,3$ ($M + 1$).

MELLOMPRODUKT 9

[0145]



tert-butyl-[(3S,5S,6R)-6-metyl-2-okso-5-fenylpiperidin-3-yl]karbammat

Trinn A: Metyl-2-[(*tert*-butoksykarbonyl)amino]-4-(4-klorfenyl)-5-oksoheksanoat

[0146] Til en løsning av metyl-*N*-(*tert*-butoksykarbonyl)-3-jod-L-alaninat (215 g, 652 mmol) og 4-klorfenylacetone (100 g, 593 mmol) i *N,N*-dimetylformamid (1,5 l) ble det tilsatt cesiumkarbonat (483 g, 1,48 mol) ved romtemperatur. Etter 4 timer ble blandingen deretter tilsatt til en omrørt løsning av pH 7-buffer og EtOAc. Det vandige laget ble ekstrahert med EtOAc og de kombinerte organiske lagene ble vasket med pH 7-buffer, tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert. Det urene produktet ble rensert ved silikagelkromatografi (10 % etylacetat/heptan → 30 % etylacetat/heptan) for å gi tittelforbindelsen som en blanding av diastereomerer. MS: $m/z = 392,1$ ($M + Na$).

Trinn B: *tert*-butyl-[5-(4-klorfenyl)-6-metyl-2-oksopiperidin-3-yl]karbammat

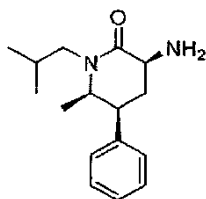
[0147] Til en løsning av metyl-2-[(*tert*-butoksykarbonyl)amino]-4-(4-klorfenyl)-5-oksoheksanoat (21,6 g, 58,4 mmol) i metanol (200 ml) ble det tilsatt ammoniumacetat

(45,0 g, 584 mmol), eddiksyre (50,2 ml, 876 mmol) og natriumcyanoborhydrid (5,51 g, 87,7 mmol). Blandingen ble oppvarmet til 60 °C i totalt 4 timer. Blandingen ble deretter tillatt å avkjøles til omgivelsestemperatur og natriumbikarbonat og vann ble tilsatt. Blandingen ble ekstrahert med etylacetat (3 x). De kombinerte organiske ekstraktene ble vasket med saltløsning, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert. Etanol (240 ml) og kaliumkarbonat (40,4 g, 292 mmol) ble tilsatt. Blandingen ble omrørt i 1,5 timer ved 60 °C for å bevirke epimerisering til den ønskede epimeren. Vann ble tilsatt, fulgt av ekstraksjon med etylacetat (3x). De kombinerte organiske ekstraktene ble vasket med saltløsning, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert. Rensing ved silikagelkromatografi (100 % diklormetan → 90 % diklormetan/metanol med 0,1% ammoniumhydroksid) ga tittelforbindelsen som en blanding av isomerer.

MS: $m/z = 361,2$ (M + Na).

Trinn C: *tert*-butyl-[(3*S*,5*S*,6*R*)-6-metyl-2-okso-5-fenylpiperidin-3-yl]karbamat [0148] Til en løsning av *tert*-butyl-[5-(4-klorfenyl)-6-metyl-2-oksopiperidin-3-yl] karbamat (12,1 g, 35,7 mmol) i metanol (179 ml) ble det tilsatt 10 % palladium på aktivert karbon (7,6 g, 7,1 mmol). Den resulterende blandingen ble omrørt i 6,5 timer under 1 atmosfære av hydrogen. Blandingen ble filtrert og konsentrert. Etanol (180 ml), trietylamin (4,98 ml, 35,7 mmol) og 10 % palladium på aktivert karbon (7,6 g, 7,1 mmol) ble tilsatt. Blandingen ble omrørt i 2 timer og 15 minutter under en hydrogenatmosfære ved et trykk på 50 psi og ble deretter filtrert og konsentrert. Diklormetan (350 ml), trietylamin (2,49 ml, 17,9 mmol) og di-*tert*-butyldikarbonat (2,07 ml, 8,93 mmol) ble tilsatt, og blandingen ble omrørt i 30 min. Mettet vandig natriumbikarbonat ble tilsatt og blandingen ble ekstrahert med diklormetan (2x). De kombinerte organiske ekstraktene ble vasket med saltløsning, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert. Rensing ved silikagelkromatografi (100 % diklormetan → 90 % diklormetan/metanol med 0,1 % ammoniumhydroksid) ga tittelforbindelsen som en blanding av isomerer. Blandingen ble rensed ved HPLC (ChiralPak® AD-kolonne, 60 % etanol/heksaner med 0,1 % dietylamin). Rensing ved reverskromatografi (C-18, 90 % vann/acetonitril → 5 % vann/acetonitril med 0,1 % trifluoreddiksyre) ga tittelforbindelsen. MS: $m/z = 327,3$ (M + Na).

MELLOMPRODUKT 10

[0149]

5 (3S,5S,6R)-3-amino-6-metyl-1-(2-metylpropyl)-5-fenylpiperidin-2-on

Trinn A: tert-butyl-[(3S,5S,6R)-6-metyl-1-(2-metylprop-2-en-1-yl)-2-okso-5-fenylpiperidin-3-yl]karbamat

[0150] Til en preavkjølt 0 °C løsning av tert-butyl-[(3S,5S,6R)-6-metyl-2-okso-5-fenylpiperidin-3-yl]karbamat (beskrevet i mellomprodukt 9, trinn C, 0,20 g, 0,657 mmol) i tetrahydrofuran:N-metyl-2-pyrrolidinon (2:1, 4,0 ml) ble det tilsatt litium-bis(trimetylsilyl)amid (0,735 ml, 0,735 mmol, 1 M i THF) og blandingen ble omrørt ved 0 °C i 10 min. 3-brom-2-metylpropen (0,31 ml, 3,29 mmol) og natriumjodid (0,098 g, 0,66 mmol) ble tilsatt, og den resulterende blandingen ble omrørt ved 0 °C i 2 timer og deretter oppvarmet til 23 °C og omrørt i ytterligere 18 timer. Blandingen ble fortynnet med vann og ekstrahert med etylacetat (3x). De kombinerte organiske ekstraktene ble vasket med vann, saltløsning, tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert. Rensing ved silikagelkromatografi (20 % etylacetat → 80 % etylacetat/heksan) ga tittelforbindelsen. MS: $m/z = 381,3$ (M + Na).

20 Trinn B: tert-butyl-[(3S,5S,6R)-6-metyl-1-(2-metylpropyl)-2-okso-5-fenylpiperidin-3-yl]karbamat

[0151] Til en løsning av tert-butyl [(3S,5S,6R)-6-metyl-1-(2-metylprop-2-en-1-yl)-2-okso-5-fenylpiperidin-3-yl]karbamat (0,129 g, 0,364 mmol) i etanol (15 ml) ble det tilsatt 10 vekt-% palladium på karbon (39 mg, 0,036 mmol), og blandingen ble omrørt under en ballong av hydrogen ved 23 °C i 1 time. Katalysatoren ble fjernet ved filtrering gjennom Celite[®] og vasket grundig med etanol og etylacetat. Konsentrering av de organiske stoffene ga tittelforbindelsen som ble anvendt som sådan. MS: $m/z = 361,2$ (M + 1).

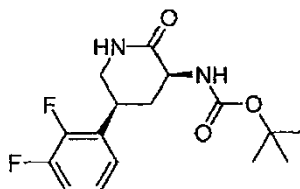
30 Trinn C: (3S,5S,6R)-3-amino-6-metyl-1-(2-metylpropyl)-5-fenylpiperidin-2-on

[0152] En løsning av tert-butyl-[(3S,5S,6R)-6-metyl-1-(2-metylpropyl)-2-okso-5-fenylpiperidin-3-yl]karbamat (140 mg, 0,39 mmol) i etylacetat (10 ml), på forhånd avkjølt til 0 °C, ble gjennomboblet med HCl-gass i ~ 1 min. Isbadet ble fjernet, og den sure løsningen ble varmet til 23 °C mens omrøringen ble fortsatt i 2 timer. Blanding

ble deretter konsentrert til tørrhet for å gi tittelforbindelsen som et hydrokloridsalt. MS: $m/z = 261,3$ ($M + 1$).

MELLOMPRODUKT 11

5 **[0153]**



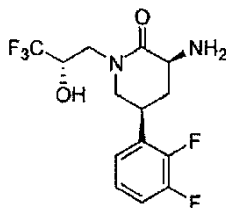
tert-butyl-[(3S,5S)-5-(2,3-difluorfenyl)-2-oksopiperidin-3-yl]karbamat

10 Trinn A: Metyl-2-[(*tert*-butoksykarbonyl)amino]-4-cyano-4-(2,3-difluorfenyl)butanoat
[0154] Til en løsning av (2,3-difluorfenyl) acetonitril (18,6 g, 122 mmol) i *N,N*-dimetylformamid (243 ml) ved 0 °C ble det tilsatt natriumhydrid (60 % dispersjon i mineralolje) (4,37 g, 109 mmol). Etter 20 minutter ble metyl-*N*-(*tert*-butoksykarbonyl)-3-jod-D-alaninat (20,0 g, 60,8 mmol) tilsatt, og den resulterende blandingen
 15 ble omrørt i 50 min. Mettet vandig natriumbikarbonat ble tilsatt, og blandingen ble oppvarmet til omgivelsestemperatur. Vann ble tilsatt og blandingen ble ekstrahert med etylacetat (3x). De kombinerte organiske ekstraktene ble vasket med vann (3 x), saltløsning, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert. Rensing ved silikagelkromatografi (100 % heksaner → 20 % heksaner/etylacetat) ga tittel-
 20 forbindelsen. MS: $m/z = 377,3$ ($M + Na$).

Trinn B: tert-butyl-[(3S,5S)-5-(2,3-difluorfenyl)-2-oksopiperidin-3-yl]karbamat

[0155] Til en løsning av metyl-2-[(*tert*-butoksykarbonyl)amino]-4-cyano-4-(2,3-difluorfenyl)butanoat (11,0 g, 31,0 mmol) i metanol (621 ml) ble det tilsatt
 25 palladiumhydroksid på karbonpulver (20 % palladium, med fuktighet ca. 60 %) (5,45 g, 3,10 mmol). Blandingen ble trykksatt til 50 psi under en atmosfære av hydrogen. Etter 90 min ble blandingen filtrert og konsentrert. Rensing ved kromatografi (Chiral Pak® AD®-kolonne, 60 % etanol/heksaner med 0,1 % dietylamin) ga tittelforbindelsen.
 30 MS: $m/z = 349,3$ ($M + Na$). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7,11-6,96 (m, 3H); 5,87 (s, 1H); 5,47 (s, 1H); 4,22-4,16 (m, 1H); 3,63-3,52 (m, 2H); 3,38 (t, $J = 11,2$ Hz, 1H); 2,70 (s, 1H); 2,09 (q, $J = 12,3$ Hz, 1H); 1,45 (s, 9H).

MELLOMPRODUKT 12

[0156]

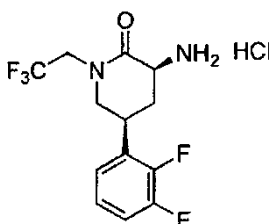
5 (3S,5S)-3-amino-5-(2,3-difluorfenyl)-1-[(2S)-3,3,3-trifluor-2-hydroksypropyl]piperidin-2-on

Trinn A: tert-butyl-{(3S,5S)-5-(2,3-difluorfenyl)-2-okso-1-[(2S)-3,3,3-trifluor-2-hydroksypropyl]piperidin-3-yl}karbamat

10 **[0157]** Til en pre-avkjølt -30 °C løsning av *tert-butyl*[(3S,5S)-5-(2,3-difluorfenyl)-2-okso-1-[(2S)-3,3,3-trifluor-2-hydroksypropyl]piperidin-3-yl]karbamat (beskrevet i mellomprodukt 11, trinn B, 56 mg, 0,172 mmol) i tetrahydrofuran: N-metyl-2-pyrrolidinon (2:1, 0,8 ml) ble det tilsatt litium-*bis*(trimetylsilyl)amid (0,22 ml, 0,22 mmol, 1 M i THF) og blandingen ble omrørt ved -30 °C i 30 min. (2S)-2- (trifluormetyl)oksiran (19 mg, 0,172 mmol) ble tilsatt og den resulterende blandingen ble omrørt ved -30 °C i 2 timer. Blandingen ble
15 fortynnet med vann og ekstrahert med etylacetat (3x). De kombinerte organiske ekstraktene ble vasket med vann, saltløsning, tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert. Rensing ved silikagelkromatografi (0 % etylacetat → 90 % etylacetat/heksan) ga tittelforbindelsen. MS: $m/z = 461,2$ (M + Na).

20 Trinn B: (3S,5S)-3-amino-5-(2,3-difluorfenyl)-1-[(2S)-3,3,3-trifluor-2-hydroksypropyl]piperidin-2-on

[0158] En løsning av *tert-butyl*-{(3S,5S)-5-(2,3-difluorfenyl)-2-okso-1-[(2S)-3,3,3-trifluor-2-hydroksypropyl]piperidin-3-yl}karbamat (39 mg, 0,089 mmol) i etylacetat (5 ml), på forhånd avkjølt til 0 °C, ble gjennomboblet med HCl-gass i ~1 min. Isbadet
25 ble fjernet, og den sure løsningen ble varmet til 23 °C mens omrøringen ble fortsatt i 2 timer. Blandingen ble deretter konsentrert til tørrhet for å gi tittelforbindelsen som et hydrokloridsalt. MS: $m/z = 339,1$ (M + 1).

MELLOMPRODUKT 13**[0159]**

(3S,5S)-3-amino-5-(2,3-difluorfenyl)-1-(2,2,2-trifluoretyl)piperidin-2-on-hydrokloridTrinn A: Etyl-4-cyano-4-(2,3-difluorfenyl)butanoat

[0160] Til en blanding av (2,3-difluorfenyl)acetonitril (40,5 g, 265 mmol), etylakrylat (24 ml, 220 mmol) og hydrokinon (50 mg, 0,45 mmol) ble det tilsatt KOH (2 M i MeOH, 2,0 ml, 4,0 mmol) og den resulterende blandingen ble oppvarmet til 160 °C i 16 timer og deretter tillatt å avkjøles til omgivelsestemperatur. Den urene blandingen ble rensset ved silikagelkromatografi under eluering med en gradient av heksaner:EtOAc - 100:0 til 50:50, for å gi tittelforbindelsen. MS: $m/z = 207,9$ (M - OEt).

Trinn B: 5-(2,3-difluorfenyl)piperidin-2-on

[0161] En blanding av etyl-4-cyano-4-(2,3-difluorfenyl)butanoat (18,5 g, 73,1 mmol), Raney-nikkel (oppslemming i vann, ca. 30 g) og ammoniakk (2,0 M i EtOH, 550 ml) ble kraftig omrørt under en atmosfære av hydrogen (ca. 1 atm.) i 18 timer. Reaksjonsblanding ble filtrert gjennom en pute av Celite[®], vasket med EtOH, og filtratet ble konsentrert *under vakuum* for å gi et urent faststoff. Omkrystallisering fra EtOAc ga tittelforbindelsen. MS: $m/z = 211,9$ (M + 1).

Trinn C: 5-(2,3-difluorfenyl)-1-(2,2,2-trifluoretyl)piperidin-2-on

[0162] Til en omrørt løsning av 5-(2,3-difluorfenyl)piperidin-2-on (8,88 g, 42 mmol) i THF (250 ml) og NMP (170 ml) ved 0 °C ble det tilsatt litium-bis(trimetylsilyl)amid (1,0 M i THF, 48 ml, 48 mmol) i løpet av 5 min, som holdt den indre temperaturen i reaksjonsblanding under 5 °C. Den resulterende blandingen ble omrørt ved 0 °C i 15 min, og deretter ble 2,2,2-trifluoretyltriflat (11,2 g, 48 mmol) tilsatt dråpevis, mens den indre temperaturen til reaksjonsblanding ble holdt under 5 °C. Reaksjonsblanding ble oppvarmet langsomt til omgivelsestemperatur og omrøringen ble fortsatt i 3 timer. Den resulterende blandingen ble fordelt mellom mettet, vandig natriumbikarbonat (800 ml) og EtOAc (1 l). Det organiske laget ble fjernet og den vandige fasen ble ekstrahert videre med EtOAc (500 ml). De kombinerte organiske ekstraktene ble vasket med vann, deretter saltløsning, deretter tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert til tørrhet *under vakuum*. Det urene produktet ble rensset ved silikagelkromatografi under eluering med en gradient av heksaner:EtOAc - 100:0 til 0:100, for å gi tittelforbindelsen. MS: $m/z = 293,9$ (M + 1).

Trinn D: (3R,5R & 3S,5S)-3-azido-5-(2,3-difluorfenyl)-1-(2,2,2-trifluoretyl)piperidin-2-on

[0163] Til en omrørt løsning av litium-bis(trimetylsilyl)amid (1,0 M i THF, 26,3 ml, 26,3 mmol) i THF (120 ml) ved -78 °C ble det tilsatt en kald (-78 °C) løsning av 5-(2,3-difluorfenyl)-1-(2,2,2-trifluoretyl)piperidin-2-on (6,42 g, 21,9 mmol) i THF

(100 ml) dråpevis, som holdt den indre temperaturen i reaksjonsblandingen nedenfor -65 ° C. Den resulterende blandingen ble omrørt ved -78 °C i 30 min, deretter ble en kald (-78 °C) løsning av 2,4,6-triisopropylbenzensulfonylazid (Harmon et al. (1973) J. Org. Chem. 38, 11-16) (8,81 g, 28,5 mmol) i THF (80 ml) tilsatt dråpevis, mens den indre temperaturen i reaksjonsblandingen ble holdt under -65 °C. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved -78 °C i 45 minutter, deretter ble AcOH (6,0 ml, 105 mmol) tilsatt. Den resulterende blandingen ble tillatt å varmes langsomt opp til omgivelsestemperatur og ble fordelt mellom mett, vandig natriumbikarbonat (1 l) og CH₂Cl₂ (1,5 l). Det organiske laget ble vasket med saltløsning, deretter tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert til tørrhet *under vakuum*. Det urene produktet ble rensert ved silikagelkromatografi under eluering med en gradient av heksan:EtOAc - 100:0 til 40:60, for å gi tittelforbindelsen. MS: $m/z = 334,9$ (M + 1).

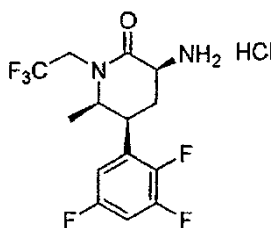
Trinn E: *tert*-butyl-[(3*S*,5*S*)-5-(2,3-difluorfenyl)-2-okso-1-(2,2,2-trifluoretyl)piperidin-3-yl]karbamat

[0164] Til en blanding av (3*R*,5*R* & 3*S*,5*S*)-3-azido-5-(2,3-difluorfenyl)-1-(2,2,2-trifluoretyl)piperidin-2-on (6,14 g, 18,4 mmol) og di-*tert*-butyldikarbonat (4,81 g, 22,0 mmol) i EtOH (160 ml) ble det tilsatt 10 % palladium på karbon (0,98 g, 0,92 mmol) og den resulterende blandingen ble omrørt kraftig under en atmosfære av hydrogen (*ca.* 1 atm) i 18 timer. Reaksjonsblandingen ble filtrert gjennom en pute av Celite[®], vasket med EtOH, og filtratet ble konsentrert *under vakuum* for å gi et rått faststoff. Det urene produktet ble rensert ved silikagelkromatografi, under eluering med en gradient av CH₂Cl₂:EtOAc - 100: 0 til 60:40, for å gi det racemiske produktet. Separasjon av enantiomerene ble oppnådd ved HPLC på en Chiralcel[®] AD-kolonne under eluering med EtOH:heksan:Et₂NH - 60:40:0,04, for å gi *tert*-butyl-[(3*R*,5*R*)-5-(2,3-difluorfenyl)-2-okso-1-(2,2,2-trifluoretyl)piperidin-3-yl]karbamat som den første hovedtoppen, og *tert*-butyl-[(3*S*,5*S*)-5-(2,3-difluorfenyl)-2-okso-1-(2,2,2-trifluoretyl)piperidin-3-yl]karbamat, tittelforbindelsen, som den andre hovedtoppen. MS: $m/z = 431,0$ (M + Na).

Trinn F: (3*S*,5*S*)-3-amino-5-(2,3-difluorfenyl)-1-(2,2,2-trifluoretyl)piperidin-2-on-hydroklorid

[0165] En løsning av *tert*-butyl-[(3*S*,5*S*)-5-(2,3-difluorfenyl)-2-okso-1-(2,2,2-trifluoretyl)piperidin-3-yl]karbamat (1,50 g, 3,67 mmol) i EtOAc (30 ml) ved 0 °C ble mett med HCl (g) og eldet i 30 minutter. Den resulterende blandingen ble konsentrert *under vakuum* for å gi tittelforbindelsen. MS: $m/z = 309,0$ (M + 1); ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7,29-7,17 (m, 3H), 4,36-4,25 (m, 2H), 4,12 (dq, 1H, $J = 15,1, 9,3$ Hz), 3,84 (m, 1H), 3,75 (ddd, 1H, $J = 12,0, 5,4, 1,7$ Hz), 3,64 (t, 1H, $J = 11,6$ Hz), 2,46 (m, 1H), 2,37 (q, 1H, $J = 12,2$ Hz).

MELLOMPRODUKT 14

[0166]

5

(3S,5S,6R)-3-amino-6-metyl-1-(2,2,2-trifluoretyl)-5-(2,3,5-trifluorfenyl)piperidin-2-on-hydroklorid

Trinn A: 5-brom-6-metyl-1-(2,2,2-trifluoretyl)pyridin-2(1H)-on

[0167] Til en omrørt blanding av 3-brom-6-hydroksy-2-metylpyridin (25,0 g,

10 133 mmol) og cesiumkarbonat (52,0 g, 160 mmol) i 1,4-dioksan (600 ml) ble det tilsatt 2,2,2-trifluoretyltriflat (40,1 g, 173 mmol) og den resulterende blandingen ble oppvarmet til 50 °C i 4 timer og ble så avkjølt til omgivelsestemperatur. Den resulterende blandingen ble filtrert, og filtratet ble konsentrert til tørrhet *under vakuum*. Det urene produktet ble rensset ved silikagelkromatografi, under eluering med

15 en gradient av CH₂Cl₂:EtOAc - 100:0 til 60:40, for å gi tittelforbindelsen.

MS: $m/z = 269,9$ (M + 1).

Trinn B: 6-metyl-1-(2,2,2-trifluoretyl)-5-(2,3,5-trifluorfenyl)pyridin-2(1H)-on

[0168] Argon ble boblet gjennom en omrørt løsning av 5-brom-6-metyl-1-(2,2,2-

20 trifluoretyl)pyridin-2(1H)-on (9,43 g, 34,9 mmol) i THF (280 ml) i 15 min. Til denne løsningen ble det tilsatt 2,3,5-trifluorfenylborholdig syre (12,3 g, 69,8 mmol), deretter cesiumfluorid (10,6 g, 69,8 mmol), og til slutt *bis*(tri-*tert*-butylfosfin)palladium(0) (892 mg, 1,75 mmol), og argon ble boblet gjennom blandingen i 5 minutter etter hver tilsetning. Reaksjonsblandingens ble omrørt ved omgivelsestemperatur i 90 min og ble

25 deretter fordelt mellom mettet, vandig natriumbikarbonat (500 ml) og EtOAc (600 ml). Det organiske laget ble fjernet og den vandige fasen ble ekstrahert videre med EtOAc (300 ml). De kombinerte organiske ekstraktene ble vasket med saltløsning, deretter tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert til tørrhet *under vakuum*. Det urene produktet ble rensset ved silikagelkromatografi under eluering med en gradient av

30 heksaner:EtOAc - 100:0 til 0:100, for å gi tittelforbindelsen. MS: $m/z = 322,0$ (M + 1).

Trinn C: (5S,6R & 5R,6S)-6-metyl-1-(2,2,2-trifluoretyl)-5-(2,3,5-trifluorfenyl)piperidin-2-on

[0169] En blanding av 6-metyl-1-(2,2,2-trifluoretyl)-5-(2,3,5-trifluorfenyl)pyridin-2(1H)-on (3,73 g, 11,6 mmol) og platina-(IV)-oksid (659 mg, 2,90 mmol) i MeOH

35

(200 ml) ble rystet på et Parr-hydrogeneringsapparat under en atmosfære av hydrogen (ca. 45 psi) i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble filtrert gjennom en pute av Celite[®], vasket med MeOH, og filtratet ble konsentrert *under vakuum* for å gi et urent faststoff. Det urene produktet ble rensset ved silikagelkromatografi, under eluering med en
 5 gradient av heksaner: Et₂O - 100:0 til 0:100, for å gi tittelforbindelsen.
 MS: $m/z = 326,0$ (M + 1).

Trinn D: (5S,6R & 5R,6S)-3-azido-6-metyl-1-(2,2,2-trifluoretyl)-5-(2,3,5-trifluorfenyl)piperidin-2-on

10 **[0170]** Til en omrørt løsning av litium-*bis*-(trimetylsilyl)amid (1,0 M i THF, 36 ml, 36 mmol) i THF (180 ml) ved -78 °C ble det tilsatt en kald (-78 °C) løsning av (5S,6R & 5R,6S)-6-metyl-1-(2,2,2-trifluoretyl)-5-(2,3,5-trifluorfenyl)piperidin-2-on (9,68 g, 29,8 mmol) i THF (100 + 20 ml) dråpevis, og den indre temperaturen i reaksjons-
 blandingen ble holdt under -65 °C. Den resulterende blandingen ble omrørt ved -78 °C
 15 i 30 min, deretter ble en kald (-78 °C) løsning av 2,4,6-triisopropylbenzensulfonylazid (Harmon et al. (1973) J. Org. Chem. 38, 11-16) (11,97 g, 38,7 mmol) i THF (100 ml) tilsatt dråpevis, mens den indre temperaturen i reaksjonsblandingen ble holdt under -65 °C. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved -78 °C i 45 minutter, deretter ble AcOH (7,8 ml, 140 mmol) tilsatt. Den resulterende blandingen ble tillatt å varmes opp langsomt til
 20 omgivelsestemperatur og ble helt over i mettet, vandig natriumbikarbonat (750 ml), og blandingen ble ekstrahert med CH₂Cl₂ (2 x 750 ml). De kombinerte organiske lagene ble vasket med saltløsning, deretter tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert til tørrhet *under vakuum*. Det urene produktet ble rensset ved silikagelkromatografi, under eluering med en gradient av heksaner:Et₂O - 100:0 til 0:100, for å gi tittel-
 25 forbindelsen. MS: $m/z = 367,1$ (M + 1).

Trinn E: *tert*-butyl-[(5S,6R & 5R,6S)-6-metyl-2-okso-1-(2,2,2-trifluoretyl)-5-(2,3,5-trifluorfenyl)piperidin-3-yl]karbamat

30 **[0171]** Til en blanding av (5S,6R & 5R,6S)-3-azido-6-metyl-1-(2,2,2-trifluoretyl)-5-(2,3,5-trifluorfenyl)piperidin-2-on (1,80 g, 4,91 mmol) og di-*tert*-butyldikarbonat (1,18 g, 5,41 mmol) i EtOH (30 ml) ble det tilsatt 10 % palladium på karbon (200 mg, 0,19 mmol) og den resulterende blandingen ble omrørt kraftig under en atmosfære av hydrogen (ca. 1 atm.) i 1 time. Reaksjonsblandingen ble filtrert gjennom en pute av Celite[®], vasket med EtOH og filtratet ble konsentrert *under vakuum* for å gi et urent
 35 faststoff. Det urene produktet ble rensset ved silikagelkromatografi, under eluering med en gradient av heksaner:EtOAc -100:0 til 30:70, for å gi tittelforbindelsen.
 MS: $m/z = 463,2$ (M + Na).

Trinn F: *tert*-butyl-[(3*S*,5*S*,6*R*)-6-metyl-2-okso-1-(2,2,2-trifluoretyl)-5-(2,3,5-trifluorfenyl)piperidin-3-yl]karbamat

[0172] Til en omrørt løsning av *tert*-butyl-[(5*S*,6*R* & 5*R*,6*S*)-6-metyl-2-okso-1-(2,2,2-trifluoretyl)-5-(2,3,5-trifluorfenyl)piperidin-3-yl]karbamat (4,90 g, 11,1 mmol) i EtOH (100 ml) ble det tilsatt kaliumkarbonat (3,84 g, 27,8 mmol) og den resulterende blandingen ble oppvarmet til 50 °C i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble tillatt å avkjøles til omgivelsestemperatur og konsentrert *under vakuum* til et volum på ca. 30 ml. Den konsentrerte blandingen ble helt i mettet vandig natriumbikarbonat (75 ml), og blandingen ble ekstrahert med EtOAc (2 x 125 ml). De kombinerte organiske lagene ble tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert til tørrhet *under vakuum*. Det urene produktet ble rensert ved silikagelkromatografi, under eluering med en gradient av heksaner: EtOAc - 100:0 til 0:100, for å gi det racemiske produktet. Separasjon av enantiomerene ble utført ved HPLC på en Chiralcel[®] AD-kolonne under eluering med EtOH:heksaner:Et₂NH - 80:20:0,02, for å gi *tert*-butyl-[(3*R*,5*R*,6*S*)-6-metyl-2-okso-1-(2,2,2-trifluoretyl)-5-(2,3,5-trifluorfenyl)piperidin-3-yl]karbamatsom den første hovedtoppen, og *tert*-butyl-[(3*S*,5*S*,6*R*)-6-metyl-2-okso-1-(2,2,2-trifluoretyl)-5-(2,3,5-trifluorfenyl)piperidin-3-yl]karbamat, tittelforbindelsen som den andre hovedtoppen. MS: m/z = 463,2 (M + Na).

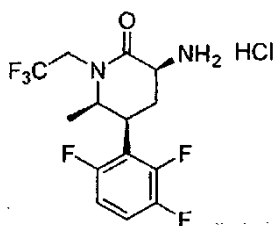
Trinn G: (3*S*,5*S*,6*R*)-3-amino-6-metyl-1-(2,2,2-trifluoretyl)-5-(2,3,5-trifluorfenyl)piperidin-2-on- hydroklorid

[0173] En løsning av *tert*-butyl-[(3*S*,5*S*,6*R*)-6-metyl-2-okso-1-(2,2,2-trifluoretyl)-5-(2,3,5-trifluorfenyl)piperidin-3-yl]karbamat (402 mg, 0,913 mmol) i EtOAc (10 ml) ble mettet med HCl (g) og eldet i 30 min. Den resulterende blandingen ble konsentrert *under vakuum* for å gi tittelforbindelsen.

MS: m/z = 341,0 (M + 1); ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7,20 (m, 1H), 6,94 (m, 1H), 4,78 (dq, 1H, J = 15,4,9,3 Hz), 4,26 (dd, 1H, J = 12,1, 6,7 Hz), 4,08-4,00 (m, 2H), 3,73 (dq, 1H, J = 15,4, 8,8 Hz), 2,57 (q, 1H, J = 12,5 Hz), 2,36 (ddd, 1H, J = 12,5, 6,6, 2,0 Hz), 1,07 (d, 3H, J = 6,6 Hz).

MELLOMPRODUKT 15

[0174]



(3S,5S,6R)-3-amino-6-metyl-1-(2,2,2-trifluoretyl)-5-(2,3,6-trifluorfenyl)piperidin-2-on-hydroklorid

Trinn A: (5S,6R & 5R,6S)-6-metyl-1-(2,2,2-trifluoretyl)-5-(2,3,6-trifluorfenyl)piperidin-2-on

- 5 **[0175]** Ved i det vesentlige å følge prosedyrene beskrevet i mellomprodukt 14, men ved anvendelse av 2,3,6-trifluorfenylborholdig syre i stedet for 2,3,5-trifluorfenylborholdig syre ble tittelforbindelsen oppnådd. MS: $m/z = 326,0$ ($M + 1$).

Trinn B: (3S,5S,6R & 3R,5R,6S)-3-azido-6-metyl-1-(2,2,2-trifluoretyl)-5-(2,3,6-trifluorfenyl)piperidin-2-on

- 10 **[0176]** Til en omrørt løsning av litium-*bis*(trimetylsilyl)amid (1,0 M i THF, 4,80 ml, 4,80 mmol) i THF (20 ml) ved -78 °C ble det tilsatt en kald (-78 °C) løsning av (5S,6R & 5R,6S)-6-metyl-1-(2,2,2-trifluoretyl)-5-(2,3,6-trifluorfenyl)piperidin-2-on (1,30 g, 4,00 mmol) i THF (10 ml) dråpevis, og den indre temperaturen i reaksjonsblandingen ble holdt under -65 °C. Den resulterende blandingen ble omrørt ved -78 °C i 30 min, deretter ble en kald (-78 °C) løsning av 2,4,6-triisopropylbenzensulfonylazid (Harmon et al. (1973) J. Org. Chem.38, 11-16) (1,61 g, 5,20 mmol) i THF (10 ml) tilsatt dråpevis, mens den indre temperaturen i reaksjonsblandingen ble holdt under -65 °C. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved -78 °C i 30 min, deretter ble AcOH (1,05 ml, 18,4 mmol) tilsatt. Den resulterende blandingen ble tillatt å varmes langsomt opp til omgivelsestemperatur og ble helt i mettet vandig natriumbikarbonat (50 ml), og blandingen ble ekstrahert med EtOAc (2 x 75 ml). De kombinerte organiske lagene ble vasket med saltløsning, deretter tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert til tørrhet *under vakuum*. Det urene produktet ble rensset ved silikagelkromatografi, under eluering med en gradient av heksaner: EtOAc - 100:0 til 20:80 for å gi de diastereomere azidproduktene (3R,5S,6R & 3S,5R,6S)-3-azido-6-metyl-1-(2,2,2-trifluoretyl)-5-(2,3,5-trifluorfenyl)piperidin-2-on, som eluerte som nummer to og tittelforbindelsen, som eluerte først. MS: $m/z = 367,1$ ($M + 1$).
- 15
20
25

30 Trinn C: *tert*-butyl-[(3S,5S,6R)-6-metyl-2-okso-1-(2,2,2-trifluoretyl)-5-(2,3,6-trifluorfenyl)piperidin-3-yl]karbamat

- [0177]** Til en løsning av (3S,5S,6R & 3R,5R,6S)-3-azido-6-metyl-1-(2,2,2-trifluoretyl)-5-(2,3,5-trifluorfenyl)piperidin-2-on (280 mg, 0,764 mmol) og di-*tert*-butyldikarbonat (217 mg, 0,994 mmol) i EtOH (5 ml) ble det tilsatt 10 % palladium på karbon (25 mg, 0,024 mmol) og den resulterende blandingen ble omrørt kraftig under en atmosfære av hydrogen (*ca.* 1 atm.) i 1 time. Reaksjonsblandingen ble filtrert gjennom en pute av Celite[®], vasket med EtOH, og filtratet ble konsentrert *under vakuum* for å gi et urent faststoff. Det urene produktet ble rensset ved silikagelkromatografi, under eluering med en gradient av heksaner:EtOAc - 100:0 til 30:70, for
- 35

å gi den racemiske tittelforbindelsen. Separasjon av enantiomerene ble oppnådd ved SFC på en ChiralTech IC-kolonne, under eluering med O₂:MeOH:CH₃CN - 90:6.6:3.3, for å gi *tert*-butyl-[(3*R*,5*R*,6*S*)-6-metyl-2-okso-1-(2,2,2-trifluoetyl)-5-(2,3,6-trifluorfenyl)piperidin-3-yl]karbammat som den første hovedtoppen og *tert*-butyl-[(3*S*,5*S*,6*R*)-6-metyl-2-okso-1-(2,2,2-trifluoetyl)-5-(2,3,6-trifluorfenyl)piperidin-3-yl]karbammat, tittelforbindelsen som den andre hovedtoppen. MS: $m/z = 463,2$ (M + Na).

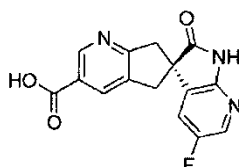
Trinn D: (3*S*,5*S*,6*R*)-3-amino-6-metyl-1-(2,2,2-trifluoetyl)-5-(2,3,6-trifluorfenyl)piperidin-2-on- hydroklorid

[0178] En løsning av *tert*-butyl-[(3*S*,5*S*,6*R*)-6-metyl-2-okso-1-(2,2,2-trifluoetyl)-5-(2,3,6-trifluorfenyl)piperidin-3-yl]karbammat (122 mg, 0,277 mmol) i EtOAc (10 ml) ble mettet med HCl (g) og eldet i 30 minutter. Den resulterende blandingen ble konsentrert *under vakuum* for å gi tittelforbindelsen.

MS: $m/z = 341,1$ (M + 1); ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7,33 (qd, 1H, $J = 9,3, 4,9$ Hz), 7,05 (tdd, 1H, $J = 9,8, 3,7, 2,2$ Hz), 4,78 (dq, 1H, $J = 15,4, 9,3$ Hz), 4,22 (dd, 1H, $J = 12,2, 6,6$ Hz), 4,06 (ddd, 1H, $J = 13,3, 4,5, 2,7$ Hz), 3,97 (m, 1H), 3,73 (dq, 1H, $J = 15,4, 8,8$ Hz), 2,91 (qt, 1H, $J = 12,7, 3,1$ Hz), 2,36 (ddd, 1H, $J = 12,7, 6,4, 2,0$ Hz), 1,22 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz).

MELLOMPRODUKT 34

[0179]



(6*S*)-5'-fluor-2'-okso-1',2',5,7-tetrahydrospiro[syklopenta[*b*]pyridin-6,3'-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin]-3-karboksylsyre

Trinn A: Etyl-(6*S*)-5'-brom-2'-okso-1',2',5,7-tetrahydrospiro[syklopenta[*b*]pyridin-6,3'-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin]-3-karboksylat

[0180] Til en løsning av (6*S*)-5'-brom-2'-okso-1',2',5,7-tetrahydrospiro[syklopenta[*b*]pyridin-6,3'-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin]-3-karboksylsyre (beskrevet i mellomprodukt 3) (6,00 g, 16,7 mmol) i EtOH (250 ml) ble det tilsatt konsentrert svovelsyre (2,22 ml, 41,6 mmol) og den resulterende blandingen ble oppvarmet ved reflux i 18 timer. Reaksjonsblanding ble avkjølt til omgivelsestemperatur og volumet ble redusert til ca. 80 ml under redusert trykk. Den gjenværende blandingen ble helt i mettet vandig natriumbikarbonat (100 ml), og blandingen ble ekstrahert med EtOAc (2 x 150 ml). De kombinerte organiske lagene ble tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert til

tørhet *under vakuum*. Det urene produktet ble rensset ved silikagelkromatografi, under eluering med en gradient av CH₂Cl₂:MeOH - 100: 0 til 90:10, for å gi tittel-forbindelsen. MS: $m/z = 389,9$ ($M + 1$).

5 Trinn B: Etyl-(6S)-5'-brom-2'-okso-1'-{[2-(trimetylsilyl)etoksy]metyl}-1',2',5,7-tetrahydrospiro[syklopenta[*b*]pyridin-6,3'-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin]-3-karboksylat

[0181] Til en løsning av etyl-(6S)-5'-brom-2'-okso-1',2',5,7-tetrahydrospiro-[syklopenta[*b*]pyridin-6,3'-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin]-3-karboksylat (3,00 g, 7,73 mmol) i THF (30 ml) ved 0 °C ble det tilsatt trietylamin (1,29 ml, 9,28 mmol). Den resulterende
10 blandingen ble omrørt i 10 minutter, deretter ble 2-(trimetylsilyl) etoksymetylchlorid (1,64 ml, 9,27 mmol) tilsatt dråpevis. Reaksjonsblandingen fikk oppvarme seg
langsomt til omgivelsestemperatur og omrøringen ble fortsatt i 4 timer. Reaksjons-
blandingen ble helt i mettet vandig natriumbikarbonat (50 ml), og blandingen ble
ekstrahert med EtOAc (2 x 75 ml). De kombinerte organiske lagene ble tørket over
15 natriumsulfat, filtrert og konsentrert til tørhet *under vakuum*. Det urene produktet ble
renset ved silikagelkromatografi, under eluering med en gradient av CH₂Cl₂:EtOAc -
100:0 til 50:50 for å gi tittel-forbindelsen. MS: $m/z = 520,3$ ($M + 1$).

20 Trinn C: Etyl-(6S)-2'-okso-5'-(tributylstannanyl)-1'-{[2-(trimetylsilyl)etoksy]metyl}-1',2',5,7-tetrahydrospiro[syklopenta[*b*]pyridin-6,3'-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin]-3-karboksylat

[0182] En omrørt blanding av etyl-(6S)-5'-brom-2-okso-1'-{[2-(trimetylsilyl)etoksy]-metyl}-1',2',5,7-tetrahydrospiro[syklopenta[*b*]pyridin-6,3'-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin]-3-karboksylat (1,80 g, 3,47 mmol), bis(tributyltinn) (10,1 g, 17,4 mmol) og *tetrakis*-
25 (trifenylfosfin)palladium(0) (401 mg, 0,347 mmol) i toluen (25 ml) ble oppvarmet til
100 °C under en argonatmosfære i 4 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til
omgivelsestemperatur og fordelt mellom vann (50 ml) og EtOAc (100 ml). Det
organiske laget ble vasket med saltløsning, tørket over natriumsulfat, filtrert og
konsentrert til tørhet *under vakuum*. Det urene produktet ble rensset ved silikagel-
30 kromatografi, under eluering med en gradient av heksaner:EtOAc - 100:0 til 50:50, for
å gi tittel-forbindelsen. MS: $m/z = 730,7$ ($M + 1$).

Trinn D: Etyl-(6S)-5'-fluor-2'-okso-1'-{[2-(trimetylsilyl)etoksy]metyl}-1',2',5,7-tetrahydrospiro[syklopenta[*b*]pyridin-6,3'-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin]-3-karboksylat

35 **[0183]** En omrørt blanding av etyl-(6S)-2'-okso-5'-(tributylstannanyl)-1'-{[2-(trimetylsilyl)etoksy]metyl}-1',2',5,7-tetrahydrospiro[syklopenta[*b*]pyridin-6,3'-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin]-3-karboksylat (1,00 g, 1,37 mmol), natriumbikarbonat (231 mg, 2,74 mmol), sølv-(I)-oksid (32 mg, 0,137 mmol), *N*-klormetyl-*N'*-fluortrietylen-diammonium-*bis*(tetrafluorborat) (972 mg, 2,74 mmol), natriumtrifluormetansulfonat

(236 mg, 1,37 mmol) og metanol (0,278 ml, 6,86 mmol) i aceton (50 ml) i et forseglet kar ble oppvarmet til 65 °C i 4 t. Den resulterende blandingen ble avkjølt til omgivelsestemperatur, helt i mettet vandig natriumbikarbonat (50 ml) og ekstrahert med EtOAc (2 x 75 ml). De kombinerte organiske lagene ble vasket med saltløsning, tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert til tørrhet *under vakuum*. Det urene produktet ble rensset ved silikagelkromatografi og eluert med en gradient av CH₂Cl₂:EtOAc - 100:0 til 50:50, for å gi tittelforbindelsen. MS: *m/z* = 458,4 (M + 1).

Trinn E: Etyl-(6S)-5'-fluor-2'-okso-1',2',5,7-tetrahydrospiro[syklopenta[*b*]pyridin-6,3'-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin]-3-karboksylat

[0184] En løsning av etyl-(6S)-5'-fluor-2'-okso-1'-{[2-(trimetylsilyl)etoksy]metyl}-1',2',5,7-tetrahydrospiro[syklopenta[*b*]pyridin-6,3'-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin]-3-karboksylat (300 mg, 0,656 mmol) i MeOH (15 ml) ble mettet med HCl (g) og eldet i 30 minutter ved omgivelsestemperatur. Den resulterende blandingen ble konsentrert til tørrhet *under vakuum*. Resten ble løst i MeOH (10 ml), etylendiamin (0,044 ml, 0,656 mmol) ble tilsatt, og løsningen ble justert til pH 10 ved tilsetning av 1 N natriumhydroksid. Den resulterende blandingen ble omrørt ved omgivelsestemperatur i 30 minutter, helt i vann (20 ml) og ekstrahert med CHCl₃ (2 x 25 ml). De kombinerte organiske lagene ble vasket med saltløsning, tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert til tørrhet *under vakuum*. Det urene produktet ble rensset ved silikagelkromatografi, under eluering med en gradient av CH₂Cl₂:MeOH - 100:0 til 90:10, for å gi tittelforbindelsen, som inneholdt noe av den tilsvarende metylesteren. MS: *m/z* = 328,2 (M + 1).

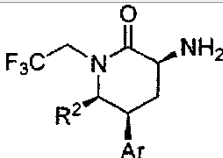
Trinn F: (6S)-5'-fluor-2'-okso-1',2',5,7-tetrahydrospiro[syklopenta[*b*]pyridin-6,3'-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin]-3-karboksylsyre

[0185] Til en løsning av etyl-(6S)-5'-fluor-2'-okso-1',2',5,7-tetrahydrospiro[syklopenta[*b*]pyridin-6,3'-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin]-3-karboksylat (200 mg, 0,611 mmol) i THF (4 ml) og vann (1 ml) ble det tilsatt 1 N litiumhydroksid (0,733 ml, 0,733 mmol) og den resulterende blandingen ble omrørt ved omgivelsestemperatur i 18 timer. Reaksjonsblandingen ble surgjort til pH 4 ved tilsetning av 1 N saltsyre og konsentrert til tørrhet *under vakuum* for å gi tittelforbindelsen. MS: *m/z* = 300,2 (M + 1); ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 9,21 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,07 (m, 1H), 7,78 (dd, 1H, *J* = 7,8, 2,7 Hz), 3,87-3,78 (m, 2H), 3,72 (d, 1H, *J* = 17,3 Hz), 3,61 (d, 1H, *J* = 17,6 Hz).

[0186] Mellomproduktene som forekommer i de følgende tabellene ble fremstilt ved analogi med de ovennevnte mellomproduktene, som beskrevet eller fremstilt som et resultat av tilsvarende transformasjoner med modifikasjoner som er kjent for fagfolk på området. De nødvendige utgangsmaterialene ble beskrevet i dette dokumentet, er kommersielt tilgjengelige, kjent fra litteraturen, eller kan lett syntetiseres ved hjelp av

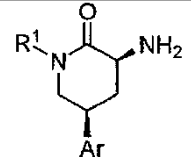
en fagmann på området. Enkle beskyttelsesgruppestrategier ble anvendt i enkelte veier. I noen tilfeller er relevante eksperimentelle prosedyrer angitt i tabellene.

TABELL 1

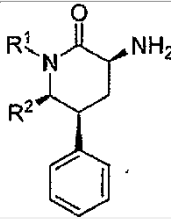
				
Mellomprodukt	R ²	Ar	MS (M + 1)	Relevante prosedyrer
16	H	2,3,5-trifluorfenyl	327,0	Mellomprodukt 13
17	H	2-klor-6-fluorfenyl	324,9	Mellomprodukt 13
18	H	2,6-diklorfenyl	341,0	Mellomprodukt 13
19	H	2,3-diklorfenyl	341,0	Mellomprodukt 13
20	H	2,3,6-trifluorfenyl	326,9	Mellomprodukt 13
21	Me	2,3,5,6-tetrafluorfenyl	359,0	Mellomprodukt 14
22	Me	3-fluor-2-metylphenyl	319,1	Mellomprodukt 14
23	Me	2-klorfenyl	321,2	Mellomprodukt 6
24	Me	3-metylphenyl	301,2	Mellomprodukt 6

5

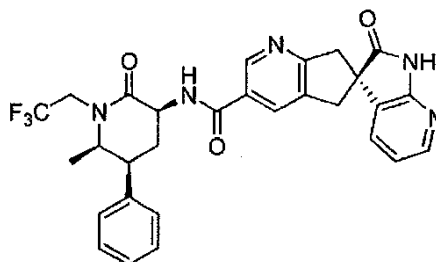
TABELL 2

				
Mellomprodukt	R ¹	Ar	MS (M + 1)	Relevante prosedyrer
25	2,2,2-trifluoretyl	2-fluorfenyl	291,1	Mellomprodukt 7
26	syklobutylmetyl	2-fluorfenyl	277,2	Mellomprodukt 7
27	syklobutylmetyl	2,3-difluorfenyl	295,2	Mellomprodukt 7
28	isopropyl	2-fluorfenyl	251,2	Mellomprodukt 7

TABELL 3

				
Mellomprodukt	R ¹	R ²	MS (M + 1)	Relevante prosedyrer
29	syklopropylmetyl	metyl	259,3	Mellomprodukt 10
30	[1-(trifluormetyl)syklopropyl] metyl	metyl	327,2	Mellomprodukt 10
31	2,2-difluoretyl	metyl	269,3	Mellomprodukt 10
32	[(1 <i>R</i>)-2,2-difluorsyklopropyl]metyl	metyl	295,2	Mellomprodukt 10
33	[(1 <i>S</i>)-2,2-difluorsyklopropyl]metyl	metyl	295,2	Mellomprodukt 10

EKSEMPEL 1

5 **[0187]**

(6*S*)-*N*-[(3*S*,5*S*,6*R*)-6-metyl-2-okso-5-fenyl-1-(2,2,2-trifluoretyl)piperidin-3-yl]-2'-okso-1',2',5,7-tetrahydrospiro[syklopenta[*b*]pyridin-6,3'-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin]-3-karboksamid

10 **[0188]** (benzotriazol-1-yloksy)*tris*(dimetylamino)fosfoniumheksafluorofosfat (1,89 g, 4,28 mmol) ble tilsatt til en løsning av (6*S*)-2'-okso-1',2',5,7-tetrahydrospiro[syklopenta[*b*]pyridin-6,3'-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin]-3-karboksylsyre (beskrevet i mellomprodukt 1) (1,10 g, 3,92 mmol), (3*S*,5*S*,6*R*)-3-amino-6-metyl-5-fenyl-1-(2,2,2-trifluoretyl)piperidin-2-on-hydroklorid (beskrevet i mellomprodukt 4) (1,15 g, 3,56 mmol) og *N,N*-diisopropyletylamin (3,11 ml, 17,8 mmol) i DMF (40 ml), og den resulterende blandingen ble omrørt ved 23 °C i 3 timer. Reaksjonsblandingens ble deretter fordelt mellom mettet vandig natriumbikarbonatløsning (200 ml) og etylactetat (3 x 200 ml). De kombinerte organiske lagene ble vasket med saltløsning, tørket over natriumsulfat og konsentrert. Resten ble rensert ved flashkolonnekromatografi på silikagel under eluering med heksaner i begynnelsen, deretter gradering til 100 % EtOAc før opptrapping til 5 % MeOH i EtOAc for å gi tittelforbindelsen som et amorft

15

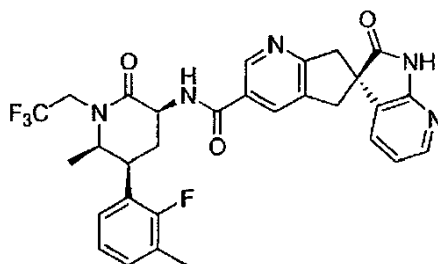
20

faststoff, som ble ytterligere rensed av den følgende prosedyrekrySTALLISERINGEN. En løsning av det amorfe produktet i en minimal mengde metanol som er nødvendig for oppløsning ble fortynnet med 10 volumer vann, og den resulterende oppslemmingen ble sådd med krystallinsk produkt og omrørt ved 23 °C i 4 timer. Faststoffene ble
 5 filtrert, vasket med vann og tørket under en strøm av nitrogen for å gi tittelforbindelsen som et krystallinsk faststoff.

HRMS: $m/z = 550,2068$, beregnet $m/z = 550,2061$ for $C_{29}H_{27}F_3N_5O_3$, 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,91 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,17 (dd, 1H, $J = 5,4, 1,5$ Hz), 8,04 (s, 1H), 7,37 (m, 3H), 7,29 (t, 1H, $J = 7,3$ Hz), 7,21 (d, 2H, $J = 7,3$ Hz), 7,13 (dd, 1H, $J = 7,3, 1,2$ Hz), 6,89 (dd, 1H, $J = 7,3, 5,4$ Hz), 4,99-4,90 (m, 1H), 4,53 (dt, 1H, $J = 10,7, 6,6$ Hz), 3,94 (p, 1H, $J = 5,9$ Hz), 3,78 (d, 1H, $J = 17,1$ Hz), 3,67 (d, 1H, $J = 16,4$ Hz), 3,65 (m, 1H), 3,34-3,26 (m, 1H), 3,28 (d, 1H, $J = 17,1$ Hz), 3,17 (d, 1H, $J = 16,6$ Hz), 2,79 (m, 1H), 2,58 (q, 2H, $J = 12,7$ Hz), 1,07 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz).

EKSEMPEL 2

[0189]



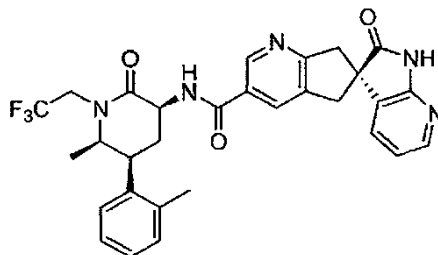
(6S)-N-[(3S,5S,6R)-5-(2-fluor-3-metylfenyl)-6-metyl-2-okso-1-(2,2,2-trifluoretyl)piperidin-3-yl]-2'-okso-1',2',5,7-tetrahydrospiro[syklopenta[b]pyridin-6,3'-pyrrolo[2,3-b]pyridin]-3-karboksamid

[0190] (Benzotriazol-1-yloksy)tris(dimetylamino)fosfoniumheksafluorfosfat (239 mg, 0,416 mmol) ble tilsatt til en løsning av (6S)-2'-okso-1',2',5,7-tetrahydrospiro[syklopenta[b]pyridin-6,3'-pyrrolo[2,3-b]pyridin]-3-karboksylsyre (beskrevet i mellomprodukt 1) (140 mg, 0,499 mmol), (3S,5S,6R)-3-amino-5-(2-fluor-3-metylfenyl)-6-metyl-1-(2,2,2-trifluoretyl)piperidin-2-on-hydroklorid (beskrevet i mellomprodukt 5) (147 mg, 0,416 mmol) og *N,N*-diisopropyletylamin (0,363 ml, 2,08 mmol) i DMF (4,0 ml) og den resulterende blandingen ble omrørt ved 23 °C i 16 t. Reaksjonsblandingen ble rensed ved reversfase-HPLC, eluert med 5 % acetonitril i vann (0,1 % TFA anvendt som modifiserende middel) innledningsvis, gradert til 95 %
 30 acetonitril i vann. De ønskede fraksjonene ble fordelt mellom etylacetat og mettet vandig natriumbikarbonatløsning. Det organiske laget ble vasket med saltløsning, tørket over natriumsulfat og konsentrert for å gi tittelforbindelsen.

HRMS: $m/z = 582,2134$, beregnet $m/z = 582,2123$ for $C_{30}H_{28}F_4N_5O_3$, 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,90 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,17 (dd, 1H, $J = 5,4, 1,5$ Hz), 8,05 (s, 1H), 7,27 (formørket m, 1H), 7,29 (t, 1H, $J = 7,3$ Hz), 7,12 (dd, 1H, $J = 7,3, 1,5$ Hz),

7,03 (t, 1H, $J = 7,8$ Hz), 6,98 (t, 1H, $J = 6,8$ Hz), 6,89 (dd, 1H, $J = 7,3, 5,1$ Hz), 4,96-4,87 (m, 1H), 4,55 (dt, 1H, $J = 11,5, 5,8$ Hz), 4,09 (p, 1H, $J = 5,8$ Hz), 3,94 (dt, 1H, $J = 13,4, 3,2$ Hz), 3,78 (d, 1H, $J = 17,3$ Hz), 3,67 (d, $J = 16,4$ Hz), 3,36-3,28 (m, 1H), 3,28 (d, 1H, $J = 17,3$ Hz), 3,18 (d, 1H, $J = 16,4$ Hz), 2,75 (m, 1H), 2,57 (q, 1H, $J = 12,5$ Hz),
 2,30 (s, 3H), 1,08 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz).

EKSEMPEL 3

[0191]

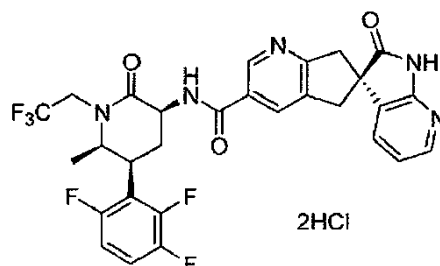
(6S)-N-[(3S,5S,6R)-6-metyl-5-(2-metylfenyl)-2-okso-1-(2,2,2-trifluoretyl)piperidin-3-yl]-2'-okso-1',2',5,7-tetrahydrospiro[syklopenta[b]pyridin-6,3'-pyrrolo[2,3-b]pyridin]-3-karboksamid

[0192] N^1 -((etylimino)metylen)- N^3, N^3 -dimetylpropan-1,3-diaminhydroklorid (0,10 g, 0,53 mmol) ble tilsatt til en løsning av (6S)-2'-okso-1',2',5,7-tetrahydrospiro-[syklopenta[b]pyridin-6,3'-pyrrolo[2,3-b]pyridin]-3-karboksylsyre (beskrevet i mellomprodukt 1) (111 mg, 0,39 mmol), (3S',5S',6R)-3-amino-6-metyl-5-(2-metylfenyl)-1-(2,2,2-trifluoretyl)piperidin-2-on-hydroklorid (beskrevet i mellomprodukt 6) (127 mg, 0,38 mmol), 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-3-ol (HOAt, 15 mg, 0,11 mmol) og trietylamin (0,16 ml, 0,91 mmol) i DMF (3 ml), og den resulterende blandingen ble omrørt ved 23 °C i 18 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter fordelt mellom mettet vandig natriumbikarbonatløsning (10 ml) og etylacetat (2 x 30 ml). De kombinerte organiske lagene ble vasket med saltløsning, tørket over natriumsulfat og konsentrert. Resten ble rensed ved flashkolonnekromatografi på silikagel ved eluering med 1 % metanol → 7 % metanol/diklormetan for å gi tittelforbindelsen.

HRMS: $m/z = 564,2219$ ($M + 1$), beregnet $m/z = 564,2234$ for $C_{30}H_{28}F_3N_5O_3$.

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,91 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,17 (dd, 1H, $J = 5,0, 1,5$ Hz), 8,05 (s, 1H), 7,30 (d, 1H, $J = 5,0$ Hz), 7,20 (m, 3H), 7,12 (m, 2H), 6,89 (dd, 1H, $J = 7,5, 5,0$ Hz), 5,00-4,94 (m, 1H), 4,55 (m, 1H), 3,93-3,90 (m, 1H), 3,81-3,76 (m, 2H), 3,68 (d, 1H, $J = 16,5$ Hz), 3,31-3,23 (m, 2H), 3,17 (d, 1H, $J = 16,5$ Hz), 2,75-2,67 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,11 (d, 3H, $J = 6,5$ Hz).

EKSEMPEL 4

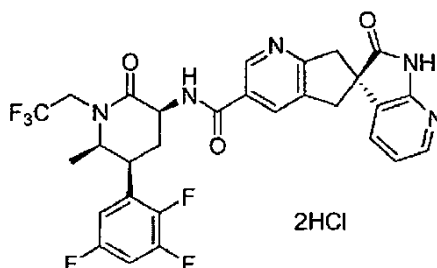
[0193]

5

(6S)-N-[(3S,5S,6R)-6-metyl-2-okso-1-(2,2,2-trifluoretyl)-5-(2,3,6-trifluorfenyl)piperidin-3-yl]-2'-okso-1',2',5,7-tetrahydrospiro[syklopenta[b]pyridin-6,3'-pyrrolo[2,3-b]pyridin]-3-karboksamidihydroklorid

- [0194]** Til en omrørt blanding av (6S)-2'-okso-1',2',5,7-tetrahydrospiro[syklopenta-
 10 [b]pyridin-6,3'-pyrrolo[2,3-b]pyridin]-3-karboksylsyre (beskrevet i mellomprodukt 1) (264 mg, 0,939 mmol), (3S,5S,6R)-3-amino-6-metyl-1-(2,2,2-trifluoretyl)-5-(2,3,6-trifluorfenyl)piperidin-2-on-hydroklorid (beskrevet i mellomprodukt 15) (295 mg, 0,782 mmol), HOBT (144 mg, 0,939 mmol) og EDC (180 mg, 0,939 mmol) i DMF (8 ml) ble det tilsatt *N,N*-diisopropyletylamin (0,34 ml, 1,96 mmol), og den resulterende
 15 blandingen ble omrørt ved omgivelsestemperatur i 3 t. Reaksjonsblandingen ble deretter helt i mettet vandig natriumbikarbonat (30 ml) og ekstrahert med EtOAc (2 x 40 ml). De kombinerte organiske lagene ble vasket med saltløsning, tørket over natriumsulfat og konsentrert *under vakuum*. Resten ble rensset ved silikagelkromatografi under eluering med en gradient av CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH - 100:0:0 til 90:
 20 10:0:1, for å gi produktet, som ble behandlet med HCl i EtOAc ved 0 °C for å gi tittelforbindelsen. HRMS: *m/z* = 604,1783 (*M* + 1), beregnet *m/z* = 604,1778 for C₂₉H₂₄F₆N₅O₃, ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 9,09 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,18 (dd, 1H, *J* = 5,9, 1,5 Hz), 7,89 (dd, 1H, *J* = 7,3, 1,5 Hz), 7,30 (m, 1H), 7,23 (dd, 1H, *J* = 7,3, 5,9 Hz), 7,03 (m, 1H), 4,78 (m, 1H), 4,61 (dd, 1H, *J* = 11,5, 6,6 Hz), 4,05 (dd, 1H, *J* =
 25 13,8, 2,8 Hz), 3,96 (m, 1H), 3,84 (d, 1H, *J* = 18,6 Hz), 3,76 (d, 1H, *J* = 18,6 Hz), 3,73 (d, 1H, *J* = 17,3 Hz), 3,72 (m, 1H), 3,61 (d, 1H, *J* = 17,3 Hz), 3,22 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 1,34 (d, 3 H, *J* = 6,6 Hz).

EKSEMPEL 5

[0195]

5

(6S)-N-[(3S,5S,6R)-6-metyl-2-okso-1-(2,2,2-trifluoretyl)-5-(2,3,5-trifluorfenyl)piperidin-3-yl]-2'-okso-1',2',5,7-tetrahydrospiro[syklopenta**[b]**pyridin-6,3'-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin]-3-karboksamidihydroklorid

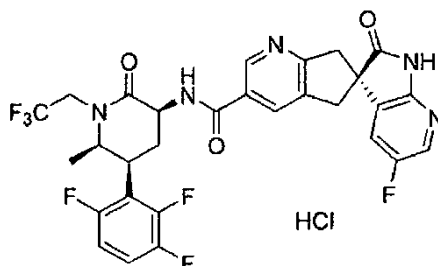
[0196] Ved i det vesentlige å følge prosedyrene beskrevet i eksempel 4, men ved anvendelse av (3S,5S,6R)-3-amino-6-metyl-1-(2,2,2-trifluoretyl)-5-(2,3,5-trifluorfenyl)piperidin-2-on- hydroklorid (beskrevet i mellomprodukt 14) i stedet for (3S,5S,6R)-3-amino-6-metyl-1-(2,2,2-trifluoretyl)-5-(2,3,6-trifluorfenyl)piperidin-2-on- hydroklorid, ble tittelforbindelsen oppnådd.

HRMS: $m/z = 604,1778$ ($M + 1$), beregnet $m/z = 604,1778$ for $C_{29}H_{24}F_6N_5O_3$.

1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 9,15 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,22 (dd, 1H, $J = 6,1, 1,2$ Hz), 8,13 (dd, 1H, $J = 7,3, 1,2$ Hz), 7,37 (dd, 1H, $J = 7,3, 6,1$ Hz), 7,16 (m, 1H), 6,94 (m, 1H), 4,79 (m, 1H), 4,67 (dd, 1H, $J = 11,5, 7,1$ Hz), 4,06 (m, 1H), 4,01 (d, 1H, $J = 14,2$ Hz), 3,90 (s, 2H), 3,79 (d, 1H, $J = 18,3$ Hz), 3,73 (m, 1H), 3,69 (d, 1H, $J = 16,6$ Hz), 2,89 (q, 1H, $J = 12,5$ Hz), 2,28 (m, 1H), 1,20 (d, 3H, $J = 6,4$ Hz).

20

EKSEMPEL 33

[0197]

(6S)-5'-fluor-N-[(3S,5S,6R)-6-metyl-2-okso-1-(2,2,2-trifluoretyl)-5-(2,3,6-trifluorfenyl)piperidin-3-yl]-2'-okso-1',2',5,7-tetrahydrospiro[syklopenta**[b]**pyridin-6,3'-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin]-3-karboksamidhydroklorid

[0198] Ved i det vesentlige å følge prosedyrene beskrevet i eksempel 4, men under anvendelse av (6S)-5'-fluor-2'-okso-1',2',5,7-tetrahydrospiro[syklopenta**[b]**pyridin-6,3'-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin]-3-karboksylsyre (beskrevet i mellomprodukt 34) i stedet for

30

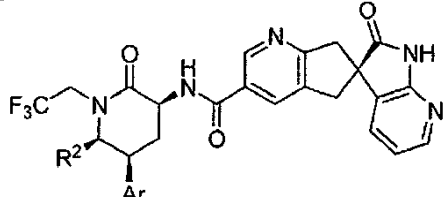
(6S)-2'-okso-1',2',5,7-tetrahydrospiro[syklopenta[b]pyridin-6,3'-pyrrolo[2,3-b]pyridin]-3-karboksytsyre, ble tittelforbindelsen oppnådd.

HRMS: $m/z = 622,1673$ ($M + 1$), beregnet $m/z = 622,1684$ for $C_{29}H_{23}F_7N_5O_3$,

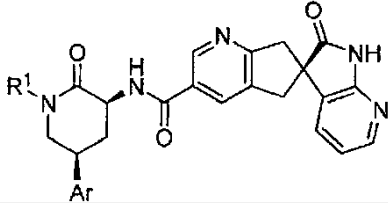
1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 9,10 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,59 (dd, 1H, $J = 7,8, 2,4$ Hz), 7,30 (m, 1H), 7,03 (m, 1H), 4,78 (m, 1H), 4,61 (dd, 1H, $J = 11,7, 6,8$ Hz), 4,05 (d, 1H, $J = 13,7$ Hz), 3,95 (m, 1H), 3,83 (d, 1H, $J = 18,6$ Hz), 3,78-3,67 (m, 3H), 3,59 (d, 1H, $J = 17,3$ Hz), 3,21 (q, 1H, $J = 12,7$ Hz), 2,38 (m, 1H), 1,34 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz).

[0199] Eksemplene som vises i de følgende tabellene ble fremstilt analogt de ovenstående eksemplene, som beskrevet eller fremstilt som et resultat av tilsvarende transformasjoner med modifikasjoner som er kjent for fagfolk på området. De nødvendige utgangsmaterialene ble beskrevet i dette dokumentet, er kommersielt tilgjengelige, kjent fra litteraturen, eller kan lett syntetiseres ved hjelp av en fagmann på området. Enkle beskyttelsesgruppestrategier ble anvendt i enkelte veier.

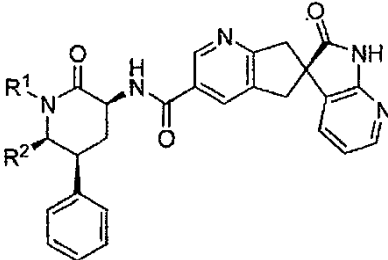
TABELL 4

				
Eks.	R ²	Ar	HRMS ($M + 1$)	Beregnet m/z ($M + 1$)
6	H	2-fluorfenyl	554,1809	554,1810
7	Me	2-klorfenyl	584,1689	584,1671
8	Me	3-metylfenyl	564,2219	564,2217
9	H	2,3-difluorfenyl	572,1738	572,1716
10	H	2,3,5-trifluorfenyl	590,1635	590,1621
11	H	2-klor-6-fluorfenyl	588,1428	588,1420
12	H	2,6-diklorfenyl	604,1106	604,1125
13	H	2,3-diklorfenyl	604,1123	604,1125
14	H	2,3,6-trifluorfenyl	590,1621	590,1621
15	Me	2,3,5,6-tetrafluorfenyl	622,1681	622,1684
16	Me	3-fluor-2-metylfenyl	582,2123	582,2123

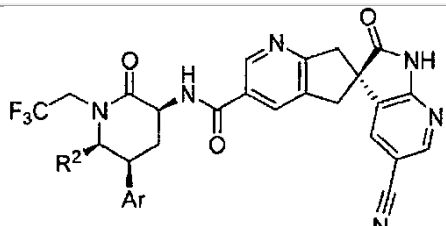
TABELL 5

				
Eks.	R ¹	Ar	HRMS (M + 1)	Beregnet m/z (M + 1)
17	syklobutylmetyl	2,3-difluorfenyl	558,2330	558,2311
18	2-metylpropyl	2-fluorfenyl	528,2408	528,2405
19	syklobutylmetyl	2-fluorfenyl	540,2400	540,2405
20	isopropyl	2-fluorfenyl	514,2265	514,2249
21	(2S)-3,3,3-trifluor-2-hydroksypropyl	2,3-difluorfenyl	602,1822	602,1821

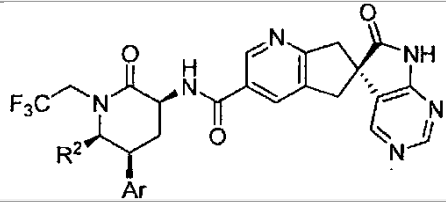
TABELL6

				
Eks.	R ¹	R ²	HRMS (M + 1)	Beregnet m/z (M + 1)
22	3,3,3-trifluorpropyl	metyl	564,2225	564,2217
23	2-metylpropyl	metyl	524,2676	524,2666
24	(2S)-3,3,3-trifluor-2-hydroksypropyl	metyl	580,2169	580,2166
25	syklopropylmetyl	metyl	522,2503	522,2500
26	[1-(trifluormetyl)syklopropyl]metyl	metyl	590,2395	590,2374
27	2,2-difluoretyl	metyl	532,2175	532,2155
28	[2,2-difluorsyklopropyl]metyl, isomer A	metyl	558,2323	558,2311
29	[2,2-difluorsyklopropyl]metyl, isomer B	metyl	558,2315	558,2311

TABELL 7

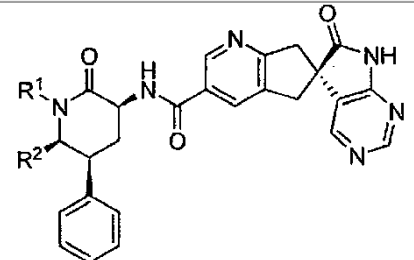
				
Eksempel	R ²	Ar	HRMS (M + 1)	Beregnet m/z (M + 1)
30	Me	fenyl	575,2023	575,2013
34	Me	2,3,5-trifluorfenyl	629,1721	629,1730
35	Me	2,3,6-trifluorfenyl	629,1716	629,1730
36	Me	2,3,5,6-tetrafluorfenyl	647,1617	647,1636

TABELL 8

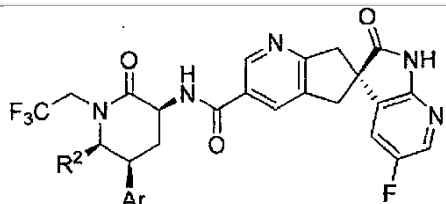
				
Eksempel	R ²	Ar	HRMS (M + 1)	Beregnet m/z (M + 1)
31	Me	fenyl	551,2016	551,2013

5

TABELL 9

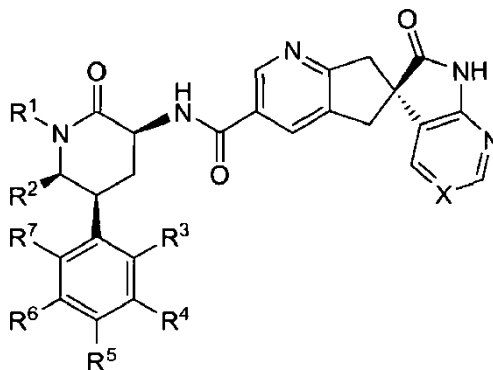
				
Eks.	R ¹	R ²	HRMS (M+1)	Beregnet m/z (M + 1)
32	[1-(trifluormetyl)syklopropyl] metyl	metyl	591,2334	591,2326

TABELL 10

				
Eks.	R ²	Ar	HRMS (M + 1)	Beregnet <i>m/z</i> (M + 1)
37	Me	fenyl	568,1975	568,1966
38	Me	2,3,5,6-tetrafluorfenyl	640,1579	640,1589

P a t e n t k r a v

1. Forbindelse av formel I:



I

eller et farmasøytisk akseptabelt salt av den, der:

X velges fra $-C(R^8)=$ eller $-N=$, der R^8 er hydrogen, F eller CN;

R^1 velges fra gruppen bestående av: C_{1-4} -alkyl, syklopropylmetyl, syklobutylmetyl og [1-(trifluormetyl)syklopropyl]metyl, hver av disse er eventuelt substituert med én eller flere substituenten som tillatt av valens uavhengig valgt fra gruppen bestående av: F og hydroksy;

R^2 velges fra hydrogen og metyl;

når R^2 er hydrogen, velges

R^3 fra hydrogen, F eller Cl;

R^4 velges fra hydrogen, F eller Cl;

R^5 er hydrogen;

R^6 velges fra hydrogen eller F; og

R^7 velges fra hydrogen, F eller Cl;

med unntak av at minst to av R^3 , R^4 , R^6 og R^7 må være F eller Cl, med mindre R^3 er F i hvilket tilfelle kan R^4 , R^6 og R^7 alle være hydrogen; og hvis R^4 er Cl så kan ikke R^7 være Cl;

når R^2 er metyl velges

R^3 fra hydrogen, metyl, F, Cl eller Br;

R^4 velges fra hydrogen, metyl, F eller Cl;

R^5 velges fra hydrogen eller F;

R^6 velges fra hydrogen eller F; og

R^2 velges fra hydrogen, metyl, F eller Cl;

bortsett fra at når R^5 er F må minst tre av R^3 , R^4 , R^6 og R^7 være F; og hvis R^4 er metyl eller Cl kan ikke R^7 være metyl eller Cl.

2. Forbindelsen ifølge krav 1, eller et farmasøytisk akseptabelt salt av den, der X er -N=.

3. Forbindelsen ifølge krav 1, eller et farmasøytisk akseptabelt salt av den, der X er -CH=.

4. Forbindelsen ifølge krav 1, eller et farmasøytisk akseptabelt salt av den, der X er -C(CN)=.

5. Forbindelsen ifølge krav 1, eller et farmasøytisk akseptabelt salt av den, der X er -C(F)=.

6. Forbindelsen ifølge krav 1, eller et farmasøytisk akseptabelt salt av den, der R¹ er C₁₋₄alkyl, eventuelt substituert med 1 til 3 F eller hydroksy, eller begge deler.

7. Forbindelsen ifølge krav 6, eller et farmasøytisk akseptabelt salt av den, der R¹ velges fra: isopropyl, 2,2,2-trifluoretyl, 2,2-difluoretyl, 2-metylpropyl, 3,3,3-trifluorpropyl og 3,3,3-trifluor-2-hydroksypropyl.

8. Forbindelsen ifølge krav 7, eller et farmasøytisk akseptabelt salt av den, der R¹ er 2,2,2-trifluoretyl.

9. Forbindelsen ifølge krav 1, eller et farmasøytisk akseptabelt salt av den, der R² er hydrogen.

10. Forbindelsen ifølge krav 9, eller et farmasøytisk akseptabelt salt av den, der minst to av R³, R⁴, R⁶ og R⁷ er F eller Cl, bortsett fra at når R⁴ er Cl, så kan ikke R⁷ være Cl.

11. Forbindelsen ifølge krav 9, eller et farmasøytisk akseptabelt salt av den, der R³ er F og R⁴, R⁶ og R⁷ er hydrogen.

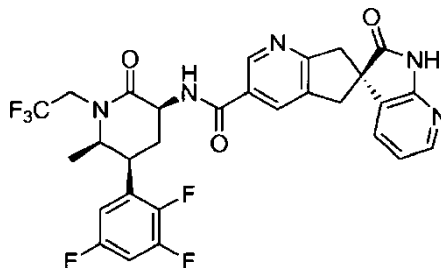
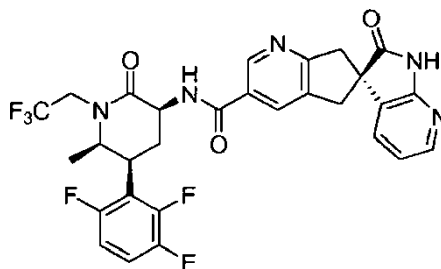
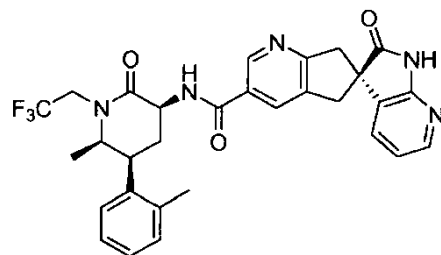
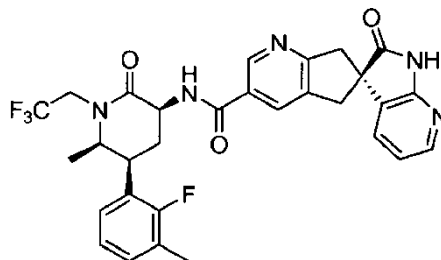
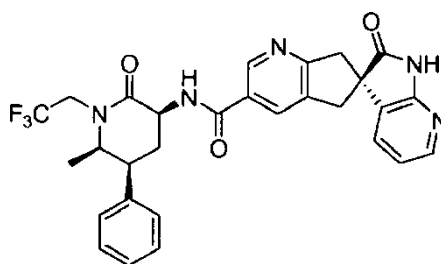
12. Forbindelsen ifølge krav 1, eller et farmasøytisk akseptabelt salt av den, der R² er metyl.

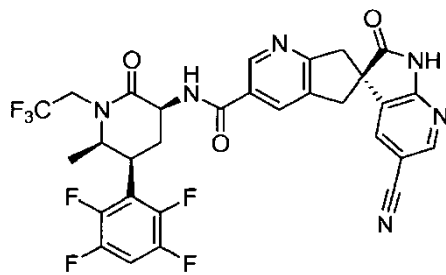
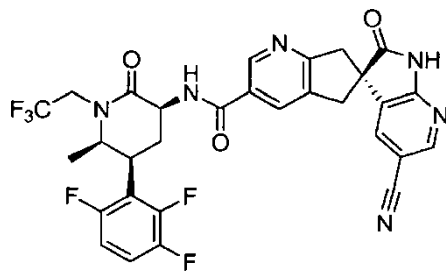
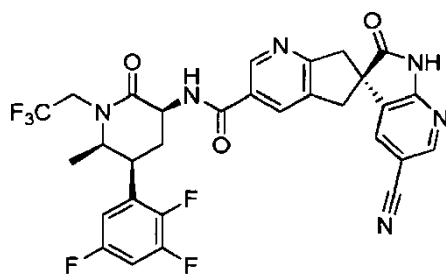
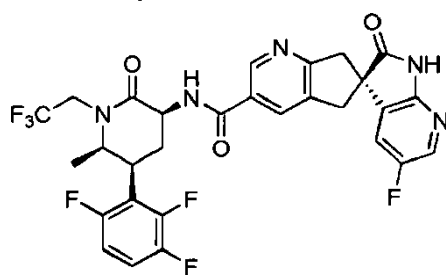
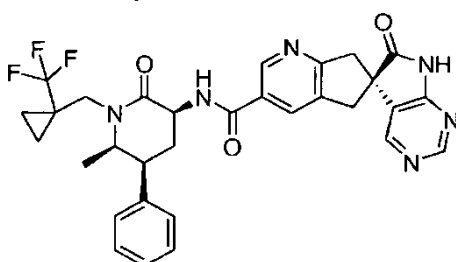
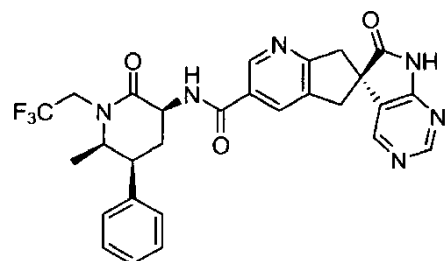
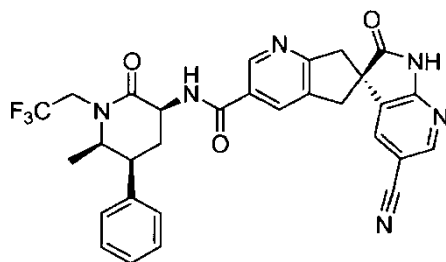
13. Forbindelsen ifølge krav 12, eller et farmasøytisk akseptabelt salt av den, der R⁵ er F, og minst tre av R³, R⁴, R⁶ og R⁷ er F.

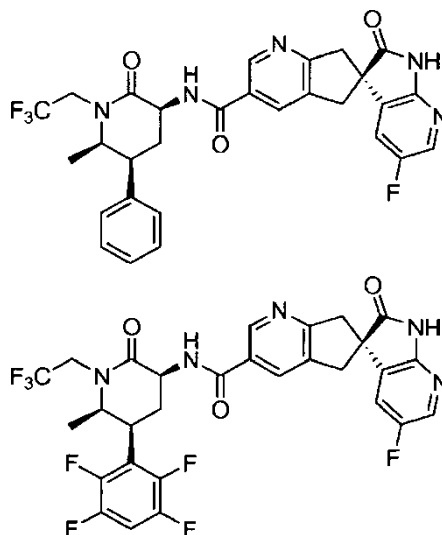
14. Forbindelsen ifølge krav 12, eller et farmasøytisk akseptabelt salt av den, der R^5 er hydrogen.

15. Forbindelsen ifølge krav 12, eller et farmasøytisk akseptabelt salt av den, der R^3 velges fra hydrogen, metyl, F eller Cl; og R^5 er hydrogen.

16. Forbindelsen ifølge krav 1, som velges fra følgende:





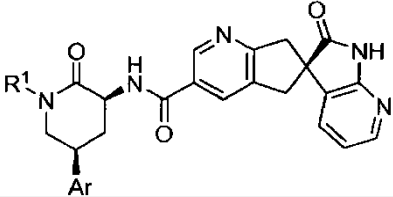


5

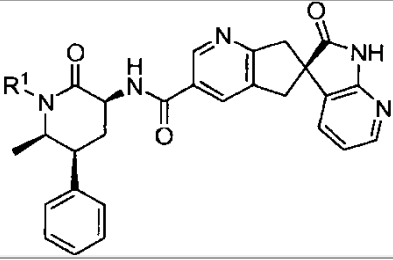
TABELL 4

R ²	Ar
H	2-fluorfenyl
Me	2-klorfenyl
Me	3-metylfenyl
H	2,3-difluorfenyl
H	2,3,5-trifluorfenyl
H	2-klor-6-fluorfenyl
H	2,6-diklorfenyl
H	2,3-diklorfenyl
H	2,3,6-trifluorfenyl
Me	2,3,5,6-tetrafluorfenyl
Me	3-fluor-2-metylfenyl

TABELL 5

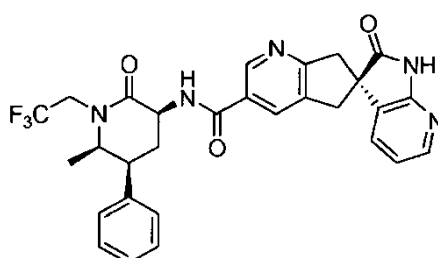
	
R ¹	Ar
syklobutylmetyl	2,3-difluorfenyl
2-metylpropyl	2-fluorfenyl
syklobutylmetyl	2-fluorfenyl
isopropyl	2-fluorfenyl
(2S)-3,3,3-trifluor-2-hydroksypropyl	2,3-difluorfenyl

TABELL 6

	
R ¹	
3,3,3-trifluorpropyl	
2-metylpropyl	
(2S)-3,3,3-trifluor-2-hydroksypropyl	
syklopropylmetyl	
[1-(trifluormetyl)syklopropyl]metyl	
2,2-difluoretyl	
[(1R)-2,2-difluorsyklopropyl]metyl	
[(1S)-2,2-difluorsyklopropyl]metyl	

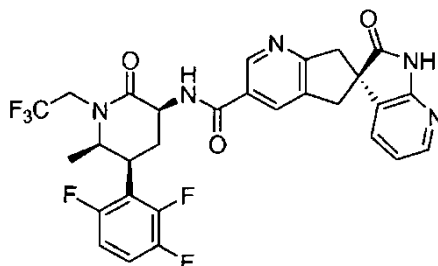
5 eller et farmasøytisk akseptabelt salt av den.

17. Forbindelsen ifølge krav 16 som er:



eller et farmasøytisk akseptabelt salt av den.

18. Forbindelsen ifølge krav 16 som er:



5

eller et farmasøytisk akseptabelt salt av den.

19. Farmasøytisk sammensetning som omfatter en inert bærer og en forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1-18, eller et farmasøytisk akseptabelt salt av den.

10

20. Anvendelse av en forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 18, eller et farmasøytisk akseptabelt salt av den, og en farmasøytisk akseptabel bærer, for fremstilling av et medikament for behandling av hodepine.

15

21. Forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1-18 eller et farmasøytisk akseptabelt salt av den for anvendelse i medisin.

22. Forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1-18 eller et farmasøytisk akseptabelt salt av den for anvendelse i akutt behandling av migrenehodepine eller clusterhodepine.

20

23. Forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1-18 eller et farmasøytisk akseptabelt salt av den for anvendelse ved profylaktisk behandling av migrenehodepine eller clusterhodepine.