



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3068782 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 471/04 (2006.01)
C07C 51/083 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2018.10.15
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2018.05.23
(86)	European Application Nr.	14802788.1
(86)	European Filing Date	2014.11.12
(87)	The European Application's Publication Date	2016.09.21
(30)	Priority	2013.11.13, US, 201361903893 P
(84)	Designated Contracting States:	AL ; AT ; BE ; BG ; CH ; CY ; CZ ; DE ; DK ; EE ; ES ; FI ; FR ; GB ; GR ; HR ; HU ; IE ; IS ; IT ; LI ; LT ; LU ; LV ; MC ; MK ; MT ; NL ; NO ; PL ; PT ; RO ; RS ; SE ; SI ; SK ; SM ; TR
(73)	Proprietor	Vertex Pharmaceuticals Incorporated, 50 Northern Avenue, Boston, MA 02210, US- USA
(72)	Inventor	TANOURY, Gerald, J., 151 O'Malley Road, Marlborough, MA 01752, US-USA NUGENT, William, Aloysius, P.O. Box 1021, Manomet, MA 02345, US-USA DVORNIKOVS, Vadims, 45 Chace Hill Road, Lancaster, MA 01523, US-USA ROSE, Peter, Jamison, 4 Pine Brook Lane, Littleton, MA 01460, US-USA
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

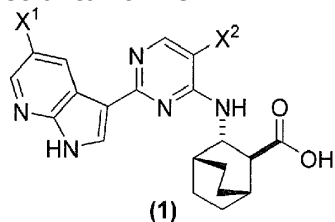
(54)	Title	METHODS OF PREPARING INHIBITORS OF INFLUENZA VIRUSES REPLICATION
(56)	References Cited:	N. KHASELEV ET AL: "The role of the C-C double bond in alcohol elimination from MH ⁺ ions of unsaturated bicyclic esters upon chemical ionization", JOURNAL OF MASS SPECTROMETRY, vol. 30, no. 11, 1 November 1995 (1995-11-01), pages 1533-1538, XP055160717, ISSN: 1076-5174, DOI: 10.1002/jms.1190301103, JAESCHKE G ET AL: "HIGHLY ENANTIOSELECTIVE RING OPENING OF CYCLIC MESO-ANHYDRIDES TO ISOPROPYL HEMIESTERS WITH TI-TADDOLATES: AN ALTERNATIVE TO HYDROLYTIC ENZYMES?", THE JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, US, vol. 63, 1 January 1998 (1998-01-01), pages 1190-1197, XP002444554, ISSN: 0022-3263, DOI: 10.1021/JO971731T, ZHENGREN XU ET AL: "Palladium-Catalyzed Indole and Azaindole Synthesis by Direct Annulation of Electron-Poor o -Chloroanilines and o -Chloroaminopyridines with Aldehydes", SYNTHESIS, vol. 2008, no. 24, 1 December 2008 (2008-12-01), pages 3981-3987, XP055177903, ISSN: 0039-7881, DOI: 10.1055/s-0028-1083225, CONCEPTION NEMECEK ET AL: "Design of Potent IGF1-R Inhibitors Related to Bis-azaindoles", CHEMICAL BIOLOGY & DRUG DESIGN, vol. 76, no. 2, 9 August 2010 (2010-08-09), pages 100-106, XP055127265,

ISSN: 1747-0277, DOI: 10.1111/j.1747-0285.2010.00991.x, WO-A1-2010/148197, US-A- 4 349 552, Gitte Van Baelen ET AL: "Synthesis of 5-methyl-5H-pyrrolo[2,3-c]quinoline and 4-methyl-4H-pyrrolo[2,3-c]isoquinoline: two new unnatural D-ring stripped isomers of the cryptolepine series", ARKIVOC, 1 January 2009 (2009-01-01), pages 174-182, XP055177965, Retrieved from the Internet: URL:<http://www.arkat-usa.org/get-file/28016/> [retrieved on 2015-03-19]

Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters concerning the validity of the patent, language of the application/patent granted at the EPO will be used as the basis for the decision. The patent documents published by the EPO are available through Espacenet (<http://worldwide.espacenet.com>) or via the search engine on our website here: <https://search.patentstyret.no/>

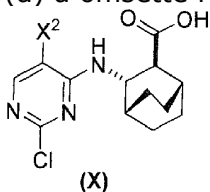
Patentkrav

1. Fremgangsmåte for fremstilling av Forbindelse (1) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori Forbindelse (1) er representert ved følgende strukturformel:

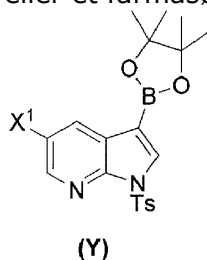


omfattende:

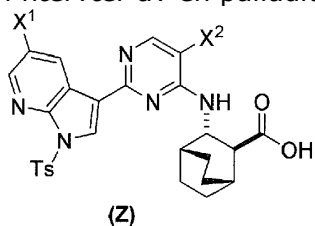
(a) å omsette Forbindelse (X)



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav med Forbindelse (Y)



i nærvær av en palladiumkatalysator og en base for å danne Forbindelse (Z)



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav; og

(b) å avbeskytte Ts-gruppen til Forbindelse (Z) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav for å danne Forbindelse (1) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav; hvori:

hver av X¹ og X² uavhengig er -F eller -Cl;

Ts er tosyl;

palladiumkatalysatoren omfatter et palladium-XPhos-kompleks, hvori XPhos er 2-disyloheksylfosfino-2',4',6'-triisopropylbifenyl; og basen er en fosfatbase eller en karbonatbase.

2. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori palladium-XPhos-komplekset fremstilles *in situ* ved å blande en Pd(0)- eller Pd(II)-kilde med XPhos, hvori Pd(0)- eller Pd(II)-kilden eventuelt omfatter Pd₂(dba)₃, Pd(OAc)₂, PdCl₂ eller hvilken som helst kombinasjon derav, hvori dba er dibenzyllidenacetone og OAc er acetat, og hvori palladium-XPhos-komplekset eventuelt er fremstilt *in situ* ved å blande Pd(OAc)₂ og XPhos.

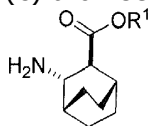
3. Fremgangsmåten ifølge krav 1-2, hvori hver av X¹ og X² er -F; eller X¹ er -Cl og X² er -F; og/eller hvori basen eventuelt er en fosfatbase eller karbonatbase valgt fra Na₂CO₃, K₂CO₃, K₃PO₄ eller Na₃PO₄.

4. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1-3, hvori trinn (a) utføres i et løsemiddelsystem omfattende vann og et organisk løsemiddel valgt fra 2-metyl-THF eller THF eller hvilken som helst kombinasjon derav.

5. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1-4, hvori trinn (b) omfatter å behandle Forbindelse (Z) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav med et uorganisk hydroksid omfattende LiOH, NaOH, KOH eller hvilken som helst kombinasjon derav, hvori trinn (b) eventuelt omfatter å behandle Forbindelse (Z) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav med LiOH i et løsemiddelsystem som omfatter THF.

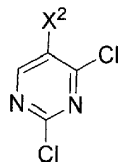
6. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1-5, ytterligere omfattende:

(c) å omsette Forbindelse (F)



(F)

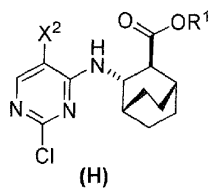
eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav med Forbindelse (G)



(G)

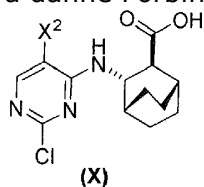
for å danne Forbindelse (H)

3



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori R^1 er C_{1-4} -alkyl; og

(d) å hydrolysere Forbindelse (H) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav for å danne Forbindelse (X)



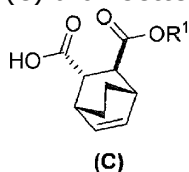
5

eller farmasøytisk akseptabelt salt derav.

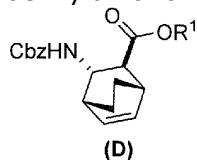
7. Fremgangsmåten ifølge krav 6, ytterligere omfattende:

10

(e) å omsette Forbindelse (C)



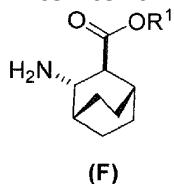
eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav med difenylfosforylazid og med benzylalkohol for å danne Forbindelse (D)



15

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori Cbz er karboksybenzyl; og

(f) å omsette Forbindelse (D) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav med H_2 i nærvær av en Pd-katalysator på karbon for å danne Forbindelse (F)

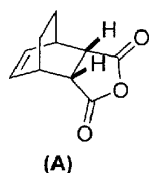


eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

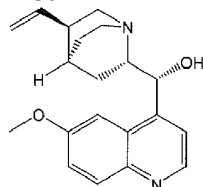
20

8. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av krav 6 eller 7, ytterligere omfattende:

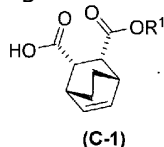
(g) å omsette Forbindelse (A)



med kinin



og R¹-OH for å danne et addukt av kinin og Forbindelse (C-1)



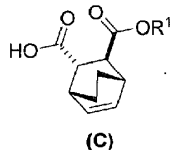
5

hvor R¹ er C₁₋₄-alkyl;

(h) å bryte adduktet av kinin og Forbindelse (C-1) ved å behandle adduktet med HCl for å danne Forbindelse (C-1) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav; og

(i) å epimerisere Forbindelse (C-1) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav for å danne Forbindelse (C)

10



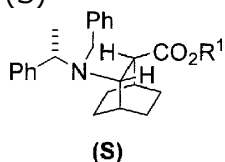
eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

15

9. Fremgangsmåten ifølge krav 8, hvor epimeriseringstrinnet omfatter å behandle Forbindelse (C-1) med et C₁₋₆-alkoksid, hvor C₁₋₆-alkoksidet eventuelt omfatter *tert*-butoksid, *tert*-amylat eller hvilken som helst kombinasjon derav; og/eller hvor R¹ eventuelt er etyl.

20

10. Fremgangsmåten ifølge krav 6, ytterligere omfattende å hydrere Forbindelse (S)



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor Ph er fenyl, i nærvær av en palladiumkatalysator for å danne Forbindelse (F) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor palladiumkatalysatoren omfatter Pd(0) på karbon (Pd(0)/C),

25

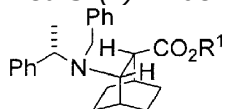
5

$\text{Pd}(\text{OH})_2$ på karbon eller hvilken som helst kombinasjon derav, hvori fremgangsmåten eventuelt ytterligere omfatter å omsette Forbindelse (R)



(R)

Med *S*-(-)-*N*-benzyl-alfa-metylbenzylaminolitim for å danne Forbindelse (S)



(S)

5

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, og eventuelt hvori fremgangsmåten eventuelt ytterligere omfatter:

(j) å omsette 1,3-sykloheksadien med $\text{CH}\equiv\text{CHC}(\text{O})\text{OR}^1$ i nærvær av en aluminiumkatalysator for å danne Forbindelse (Q)

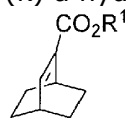


(Q)

10

hvor R^1 er C_{1-4} -alkyl og

(k) å hydrere Forbindelse (Q) for å danne Forbindelse (R)



(R)

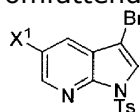
15

hvor R^1 eventuelt er etyl og/eller hvori aluminiumkatalysatoren omfatter EtAlCl_2 , Et_2AlCl , en blanding av AlCl_3 og trioktyluminium eller hvilken som helst kombinasjon derav, og/eller hvori hydrering av Forbindelse (R) omfatter å omsette Forbindelse (R) med H_2 i nærvær av en $\text{Rh}(\text{I})$ -katalysator eller en forgiftet $\text{Pd}(0)$ -katalysator, hvori $\text{Rh}(\text{I})$ -katalysatoren eventuelt omfatter $(\text{PPh}_3)_3\text{-RhCl}$, en blanding av $(\text{PPh}_3)_3\text{-RhCl}$ og etylpropiolat eller hvilken som helst kombinasjon derav, hvori Ph er fenyl; eller hvori den forgiftede $\text{Pd}(0)$ -katalysatoren eventuelt omfatter en blyforgiftet $\text{Pd}(0)$ -katalysator på $\text{CaCO}_3(\text{Pd}(\text{Pb})/\text{CaCO}_3)$.

20

11. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1–10, ytterligere omfattende å omsette Forbindelse (O)

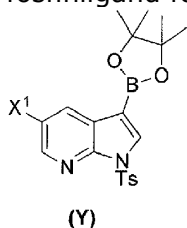
25



(O)

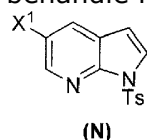
6

med bis(pinakolato)dibor i nærvær av en palladiumkatalysator omfattende en fosfinligand for å danne Forbindelse (Y)



5

12. Fremgangsmåten ifølge krav 11, hvori palladiumkatalysatoren omfattende en fosfinligand er $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$, og/eller hvori fremgangsmåten ytterligere omfatter å behandle Forbindelse (N)



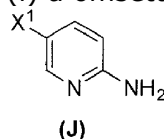
10

med et bromeringsmiddel omfattende Br_2 , *N*-bromsuksinimid, 1,3-dibrom-5,5-dimetylhydantoin eller hvilken som helst kombinasjon derav for å danne Forbindelse (O).

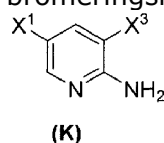
15

13. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 11–12, ytterligere omfattende:

(l) å omsette Forbindelse (J)



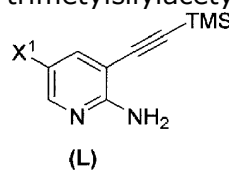
eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav med et joderingsmiddel eller et bromeringsmiddel for å danne Forbindelse (K)



20

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori X^3 er Br eller I;

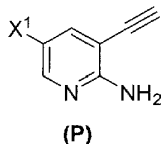
(m) å omsette Forbindelse (K) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav med trimetylsilylacetylen for å danne Forbindelse (L)



25

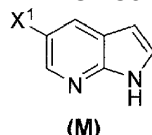
eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori TMS er trimetylsilyl;

(n) å omsette Forbindelse (L) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav med en C₁₋₆-alkoksidbase for å danne Forbindelse (P)



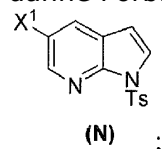
eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;

5 (o) å omsette Forbindelse (P) med kalium-*tert*-butoksid, kalium-*tert*-amylat eller hvilken som helst kombinasjon derav for å danne Forbindelse (M)



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav; og

10 (p) å tosylere Forbindelse (M) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav for å danne Forbindelse (N)



hvor C₁₋₆-alkoksidbasen eventuelt omfatter kalium-*tert*-amylat, kalium-*tert*-butoksid, kaliummetoksid, natrium-*tert*-amylat, natrium-*tert*-butoksid, natriummetoksid eller hvilken som helst kombinasjon derav; og/eller hvori

15 omsetning av Forbindelse (K) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav med trimetylsilylacetylen utføres i nærvær av en palladiumkatalysator omfattende Pd(Ph₃P)₄, Pd(PPh₃)₂Cl₂, Pd(dppf)₂Cl₂ eller hvilken som helst kombinasjon derav, en kobber(I)halidkatalysator eller hvilken som helst kombinasjon derav; hvori

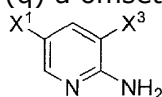
20 omsetning av Forbindelse (K) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav med trimetylsilylacetylen eventuelt utføres i nærvær av CuI, Pd(Ph₃P)₄, Pd(PPh₃)₂Cl₂, Pd(dppf)₂Cl₂ eller hvilken som helst kombinasjon derav; og/eller hvori tosyleringstrinnet xiv) eventuelt utføres ved å omsette Forbindelse (M) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav med TsCl; og/eller hvori Forbindelse (J) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eventuelt omsettes med et joderingsmiddel omfattende I₂, ICl, *N*-jodsuksinimid, og hvori X³ er I; og/eller hvori Forbindelse (J)

25 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav omsettes med et bromeringsmiddel omfattende Br₂, *N*-bromsuksinimid, 1,3-dibrom-5,5-dimetylhydantoin eller hvilken som helst kombinasjon derav, og hvori X³ er Br.

30

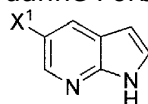
14. Fremgangsmåten ifølge krav 12, ytterligere omfattende:

(q) å omsette Forbindelse (K)



(K)

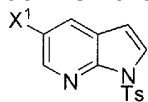
eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav med acetaldehyd i nærvær av en palladiumkatalysator omfattende en blanding av bis(dibenzylidenacetone)palladium og en tertiær fosfinligand, PR_3 , hvori R er C_{1-6} -alkyl eller C_{5-6} -sykloalkyl, for å danne Forbindelse (M)



(M)

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori X^3 er Br eller I; og

(p) å tosylere Forbindelse (M) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav for å danne Forbindelse (N)

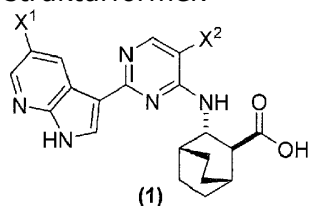


(N) ;

hvori den tertiære fosfinliganden, PR_3 , eventuelt omfatter $P(tBu)_3$, PCy_3 , $P(i-Pr)_3$, $P(Bu_3)$, PEt_3 , PMe_3 eller hvilken som helst kombinasjon derav.

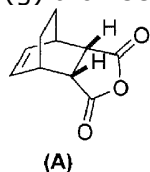
15. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1-14, ytterligere omfattende å behandle Forbindelse (1) etter avbeskyttingstrinnet (b) med HCl i et løsemiddelsystem omfattende vann og ett eller flere organiske løsemidler for å danne et HCl-salt av Forbindelse (1), hvori det organiske løsemidlet er valgt fra acetonitril, klorbenzen, kloroform, sykloheksan, 1,2-dikloreten, diklormetan, 1,2-dimetoksyetan, N,N-dimentylacetamid, N,N-dimetylformamid, 1,4-dioksan, 2-etoksyetan, etylenglykol, formamid, heksan, metanol, 2-metoksyetan, metylbutylketon, metylsykloheksan, N-metylpyrrolidon, nitrometan, pyridin, sulfolan, tetrahydrofuran (THF), tetralin, toluen, 1,1,2-trikloreten, xylen, eddiksyre, aceton, anisol, 1-butanol, 2-butanol, butylacetat, tert-butylmetyleter, kumen, heptan, isobutylacetat, isopropylacetat, metylacetat, 3-metyl-1-butanol, metyletylketon, metylisobutylketon, 2-metyl-1-propanol, dimetylsulfoksid, etanol, etylacetat, etyleter, etylformat, maursyre, pentan, 1-pentanol, 1-propanol, 2-propanol, propylacetat eller hvilken som helst kombinasjon derav.

16. Fremgangsmåte for fremstilling av Forbindelse (1) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori Forbindelse (1) er representert ved følgende strukturformel:

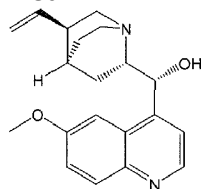


5 omfattende:

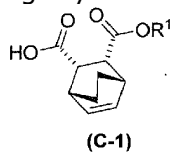
(g) å omsette Forbindelse (A)



med kinin



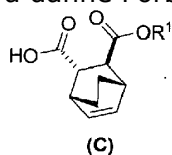
10 og etylalkohol for å danne et addukt av kinin og Forbindelse (C-1)



(h) å bryte adduktet av kinin og Forbindelse (C-1) ved å behandle adduktet med HCl for å danne Forbindelse (C-1) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;

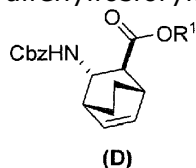
(i) å epimerisere Forbindelse (C-1) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav for å danne Forbindelse (C)

15



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;

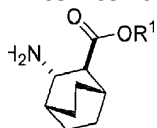
(e) å omsette Forbindelse (C) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav med difenylfosforilazid og benzylalkohol for å danne Forbindelse (D)



20

hvori Cbz er karboksylbenzyl;

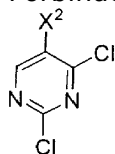
(f) å omsette Forbindelse (D) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav med H_2 i nærvær av en Pd-katalysator på karbon (Pd(0)/C) for å danne Forbindelse (F)



(F)

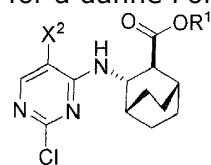
eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;

5 (c) å omsette Forbindelse (F) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav med Forbindelse (G)



(G)

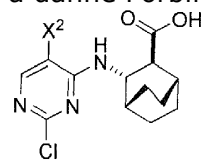
for å danne Forbindelse (H)



(H)

10 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;

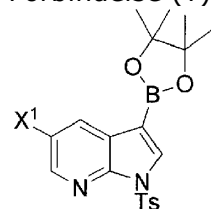
(d) å hydrolysere Forbindelse (H) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav for å danne Forbindelse (X)



(X)

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;

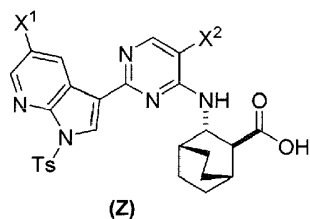
15 (a) å omsette Forbindelse (X) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav med Forbindelse (Y)



(Y)

i nærvær av en palladiumkatalysator for å danne Forbindelse (Z)

11



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav; og

(b) å avbeskytte Ts-gruppen til Forbindelse (Z) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav for å danne Forbindelse (1) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav; og hvori:

X^1 og X^2 uavhengig er -F eller -Cl;

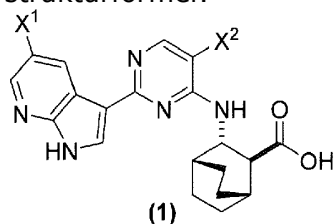
Ts er tosyl; og

hver R^1 uavhengig er etyl.

17. Fremgangsmåten ifølge krav 16, hvori palladiumkatalysatoren i trinn (a) omfatter et palladium-XPhos-kompleks og en fosfat- eller karbonatbase, hvori XPhos er 2-disykloheksylfosfino-2',4',6'-triisopropylbifenyl, og eventuelt hvori karbonatbasen omfatter Na_2CO_3 , K_2CO_3 eller en kombinasjon derav, og fosfatbasen omfatter K_3PO_4 , Na_3PO_4 eller en kombinasjon derav.

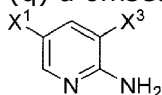
18. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 16-17, hvori avbeskyttingstrinnet (b) omfatter å behandle Forbindelse (Z) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav med et uorganisk hydroksid omfattende LiOH, NaOH, KOH eller hvilken som helst kombinasjon derav, og/eller hvori hver av X^1 og X^2 eventuelt er -F; eller X^1 er -Cl og X^2 er -F; og/eller hvori epimerisering i trinn (c) eventuelt omfatter å behandle Forbindelse (C-1) med et C_{1-6} -alkoksid, der C_{1-6} -alkoksidet eventuelt omfatter *tert*-butoksid, *tert*-amylat eller hvilken som helst kombinasjon derav.

19. Fremgangsmåte for fremstilling av Forbindelse (1) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori Forbindelse (1) er representert ved følgende strukturformel:



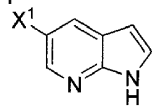
omfattende:

(q) å omsette Forbindelse (K)



(K)

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav med acetaldehyd i nærvær av en første palladiumkatalysator for å danne Forbindelse (M)

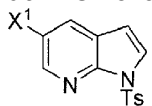


(M)

5

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;

(p) å tosylere Forbindelse (M) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav for å danne Forbindelse (N)

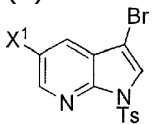


(N)

;

10

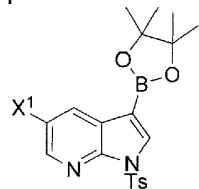
(s) å bromere Forbindelse (N) for å danne Forbindelse (O)



(O)

;

(t) å omsette Forbindelse (O) med bis(pinakolato)dibor i nærvær av en palladiumkatalysator for å danne Forbindelse (Y)

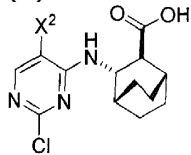


(Y)

;

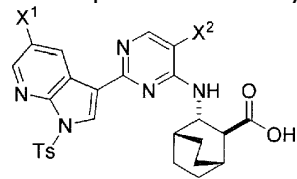
15

(a) å omsette Forbindelse (X):



(X)

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav med Forbindelse (Y) i nærvær av en andre palladiumkatalysator for å danne Forbindelse (Z):



(Z)

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav; og

(b) å avbeskytte Ts-gruppen til Forbindelse (Z) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav for å danne Forbindelse (1) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori X^1 og X^2 uavhengig er -F eller -Cl; X^3 er -Br; og Ts er tosyl.

5

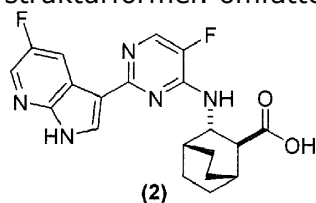
20. Fremgangsmåten ifølge krav 19, hvori den andre palladiumkatalysatoren i trinn (a) omfatter et palladium-XPhos-kompleks og en fosfatbase eller en karbonatbase, hvori XPhos er 2-disykloheksylfosfino-2',4',6'-triisopropylbifenyl; hvori fosfatbasen eventuelt omfatter K_3PO_4 og karbonatbasen omfatter K_2CO_3 ; og/eller hvori avbeskytting i trinn (f) omfatter å behandle Forbindelse (Z) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav med et uorganisk hydroksid omfattende LiOH, NaOH, KOH eller hvilken som helst kombinasjon derav; og/eller hvori den første palladiumkatalysatoren i trinn (a) eventuelt omfatter en blanding av bis(dibenzylidenacetone)palladium og en tertiær fosfinligand, PR_3 , hvori R er C_{1-6} -alkyl eller C_{5-6} -sykloalkyl, der den tertiære fosfinliganden eventuelt omfatter $P(tBu)_3$; og/eller hvori hver av X^1 og X^2 er -F, eller X^1 er -Cl og X^2 er -F.

10

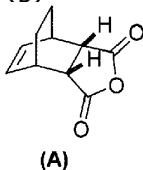
15

21. Fremgangsmåte for fremstilling av Forbindelse (2) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori Forbindelse (2) er representert ved følgende strukturformel: omfattende:

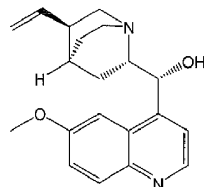
20



(g) å omsette Forbindelse (A)



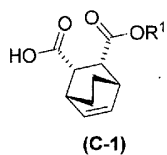
med kinin



25

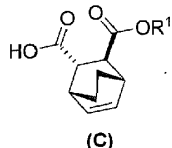
og etylalkohol for å danne et addukt av kinin og Forbindelse (C-1):

14



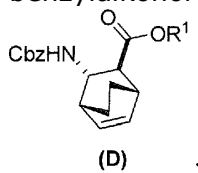
(h) å bryte adduktet av kinin og Forbindelse (C-1) ved å behandle adduktet med HCl for å danne Forbindelse (C-1) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;

5 (i-1) å omsette Forbindelse (C-1) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav med et C₁₋₆-alkoksid valgt fra et *tert*-butoksid eller et *tert*-amylat for å danne Forbindelse (C)

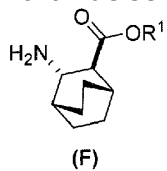


eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;

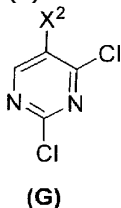
10 (e) å omsette Forbindelse (C) med difenylfosforylazid og deretter med benzylalkohol for å danne Forbindelse (D)



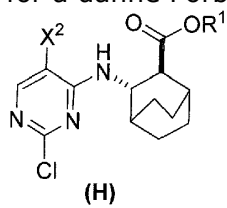
(f) å omsette Forbindelse (D) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav med H₂ i nærvær av en Pd-katalysator på karbon (Pd(0)/C) for å danne et HCl-salt av Forbindelse (F)



15 (r) å omsette HCl-saltet av Forbindelse (F) med Forbindelse (G)

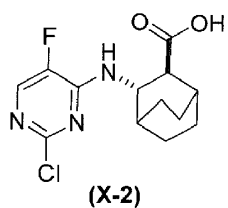


for å danne Forbindelse (H)

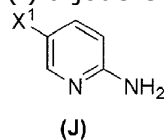


20 (h-1) å hydrolysere Forbindelse (H) for å danne Forbindelse (X-2)

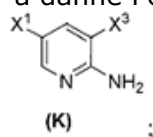
15



(l) å jodere eller bromere Forbindelse (J):

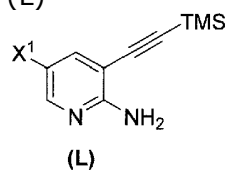
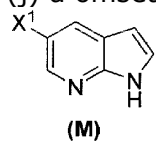


for å danne Forbindelse (K)



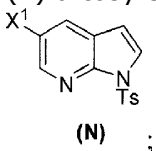
5

(q-1) å omsette Forbindelse (K) med trimetylsilylacetylen for å danne Forbindelse (L)

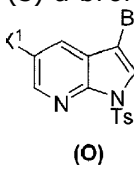
(j) å omsette Forbindelse (L) med et C₁₋₆-alkoksid for å danne Forbindelse (M)

10

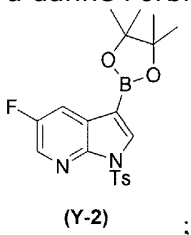
(k) å tosylere Forbindelse (M) for å danne Forbindelse (N)



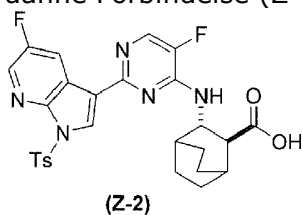
(s) å bromere Forbindelse (N) for å danne Forbindelse (O)



15

(t) å omsette Forbindelse (O) med bis(pinakolato)dibor i nærvær av Pd(Ph₃P)₄ for å danne Forbindelse (Y-2)

(n) å omsette Forbindelse (X-2) med Forbindelse (Y-2) i nærvær av et palladium-XPhos-kompleks og en fosfat- eller karbonatbase valgt fra K_2CO_3 eller K_3PO_4 for å danne Forbindelse (Z-2)



5 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav; og

(o) å avbeskytte Ts-gruppen til Forbindelse (Z-2) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav for å danne Forbindelse (2) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav; og

hvor:

10 Cbz er karboksylbenzyl;

XPhos er 2-disykloheksylfosfino-2',4',6'-triisopropylbifenyl;

Ts er tosyl;

hver R^1 uavhengig er etyl;

hver X^1 uavhengig er F;

15 hver X^2 uavhengig er F; og

hver X^3 uavhengig er Br eller I.