



NORGE

(12) PATENT

(19) NO

(11) 320835

(13) B1

(51) Int Cl.

C07D 403/06 (2006.01)

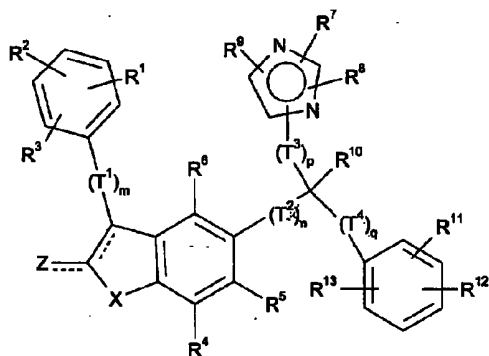
A61K 31/4178 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20006401	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	1999.06.11 PCT/US99/13303
(22)	Inng.dag	2000.12.15	(85)	Videreføringsdag	2000.12.15
(24)	Løpedag	1999.06.11	(30)	Prioritet	1998.06.16, US, 89483 1998.06.16, US, 98141
(41)	Alm.tilgj	2000.12.18			
(45)	Meddelt	2006.01.30			
(73)	Innehaver	Société de Conseils de Recherches et d'Applications Scientifiques (SCRAS) , 42, rue du Docteur Blanche, 75016 PARIS, FR			
(72)	Oppfinner	Zheng Xin Dong, 66 Fairview Street, MA01746 HOLLISTON, US Yeelana Shen, 5 Crystal Pond Lane, MA02038 FRANKLIN, US			
(74)	Fullmektig	Bryn Aarflot AS , Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, NO			

(54)	Benevnelse	Imidazolylderivater, anvendelse og fremstilling derav, samt farmasøytisk preparat		
(56)	Anførte publikasjoner	WO 97/21701		
(57)	Sammendrag	Foreliggende oppfinnelse angår imidazolylderivater med formelen hvor variablene er definert i beskrivelsen, som er anvendelige som prenyltransferaseinhibitorer.		



Bakgrunn for oppfinnelsen

Foreliggende oppfinnelse angår imidazolylderivater som er anvendelige som prenyltransferase-inhibitorer. Oppfinnelsen vedrører videre anvendelse og fremstilling derav, samt farmasøytisk preparat.

5 Ras-familien av proteiner er viktige ved signaltransduksjonsbane-modulerende cellevekst. Proteinet blir produsert i ribosomet, frigjort til cytosolen og post-translasjonelt modifisert. Det første trinn i serien av post-translasjonelle modifikasjoner er alkylering av Cys¹⁶⁸ med farnesyl eller geranylgeranyl-pyrofosfat ved en reaksjon katalysert av prenyltransferaseenzymer så som
10 farnesyltransferase og geranylgeranyltransferase (Hancock, JF, et al., Cell 57:1167-1177 (1989)). Deretter blir de tre C-terminale aminosyrer spaltet (Gutierrez, L., et al., EMBO J. 8:1093-1098 (1989)) og den terminale Cys blir omdannet til en metylester (Clark, S., et al., Proc. Nat'l Acad. Sci. (USA) 85:4643-4647 (1988)). Noen former for Ras blir også reversibelt palmitoylert på
15 cysteinrester umiddelbart N-terminalt til Cys¹⁶⁸ (Buss, JE et al., Mol. Cell. Biol. 6:116-122 (1986)). Det er antatt at disse modifikasjoner øker hydrofobiteten til den C-terminale region av Ras, som forårsaker at den lokaliseres på overflaten av cellemembranen. Lokalisering av Ras på cellemembranen er nødvendig for signaltransduksjon (Willumsen, BM, et al., Science 310:583-586 (1984)).

20 Onkogene former av Ras er observert i et relativt stort antall av krefttilfeller, omfattende over 50 prosent av kolonkreft og over 90 prosent av pankreatisk kreft (Bos, JL, Cancer Research 49:4682-4689 (1989)). Disse observasjoner indikerer at intervensjon i funksjonen av Ras-mediert signaltransduksjon kan være anvendelig ved behandling av kreft.

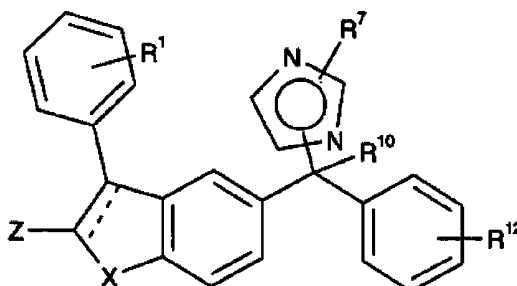
25 Det er tidligere vist at det C-terminale tetrapeptid av Ras er et "CAAX" motiv (hvor C er cystein, A er en alifatisk aminosyre og X er hvilken som helst aminosyre). Tetrapeptider som har denne struktur er vist å være inhibitorer av prenyltransferaser (Reiss, et al., Cell 62:81-88 (1990)). Dårlig styrke av disse tidlige farnesyltransferaseinhibitorer har foranlediget søking etter nye inhibitorer
30 med mer fordelaktig farmakokinetisk virkning (James, GL et al., Science 260:1937-1942 (1993); Kohl, NE et al., Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 91:9141-

9145 (1994); deSolms, SJ et al., J. Med. Chem. 38:3967-3971 (1995); Nagasu, T et al., Cancer Research 55:5310-5314 (1995); Lerner, EC et al., J. Biol. Chem. 270:26802-26806 (1995); Lerner, EC et al., J. Biol. Chem. 270:26770 (1995); og James et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93:4454 (1996)).

- 5 Nylig er det vist at en prenyltransferaseinhibitor kan blokkere vekst av Ras-avhengige tumorer hos nakne mus (Kohl, N.E. et al., Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 91:9141-9145 (1994)). I tillegg er det vist at over 70 prosent av en stor prøvesamling av tumorcellelinjer blir hemmet av prenyltransferaseinhibitorer med selektivitet over ikke-transformerte epitelceller (Sepp-Lorenzino, I. et al., Cancer
10 Research, 55:5302-5309 (1995)).

Oppsummering av oppfinnelsen

I ett aspekt tilveiebringer foreliggende oppfinnelse en forbindelse med formel (I),



15

(I),

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav,

hvor

----- representerer en binding;

- 20 X er N-Y, hvor Y er valgt fra gruppen bestående av H, C₁-C₇ alkyl, S(O)R¹⁷, S(O)₂R¹⁸, C(O)R¹⁹, C(O)NR²⁰R²¹;

Z er valgt fra gruppen bestående av H, cyano, halogen;

R¹ = R¹² er halogen;

R⁷ C₁-C₇ alkyl som sitter i 1-stilling på imidazolringen;

- 25 R¹⁰ er valgt fra gruppen bestående av amino og hydroksy;

og R^{17} , R^{18} og R^{19} er C_1 - C_7 alkyl, og R^{19} kan også være 4-pyridyl; R^{20} og R^{21} er C_1 - C_7 alkyl eller udgjør sammen med nitrogenatomet som de er bundet til en pyrrolidino-, morfolino- eller 4-metyl-1-piperazinygruppe.

En foretrukket gruppe forbindelser af de umiddelbart foregående
5 forbindelser er en hvor R^7 er $(C_1$ - $C_4)$ alkyl.

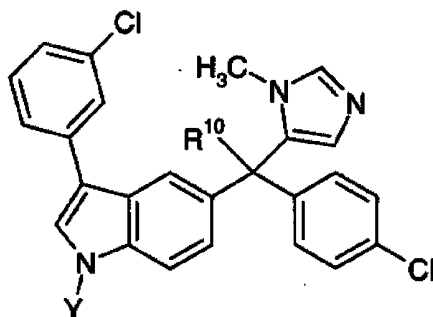
En foretrukket gruppe forbindelser af de umiddelbart foregående forbindelser er en hvor R^7 er metyl.

En foretrukket gruppe forbindelser af de umiddelbart foregående forbindelser er en hvor Z er hydrogen.

10 En foretrukket gruppe forbindelser af de umiddelbart foregående forbindelser er en hvor Y er H, metyl, $S(O)_2R^{18}$ eller $C(O)NR^{20}R^{21}$, idet R^{18} , R^{20} og R^{21} er ifølge krav 1.

En foretrukket gruppe forbindelser af de umiddelbart foregående forbindelser er en hvor R^1 og R^{12} er klor.

En foretrukket gruppe forbindelser af de umiddelbart foregående
15 forbindelser er de med formel



hvor R^{10} er OH og Y er H;

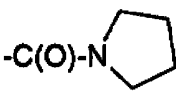
20 R^{10} er NH_2 og Y er $-S(O)_2-CH_3$;

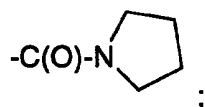
R^{10} er OH og Y er $-S(O)_2-CH_3$;

R^{10} er OH og Y er $-C(O)-N(CH_3)_2$;

R^{10} er NH_2 og Y er $-C(O)-N(CH_3)_2$;

R^{10} er NH_2 og Y er H;

25 R^{10} er OH og Y er $-C(O)-N$  ;



R^{10} er NH_2 og Y er

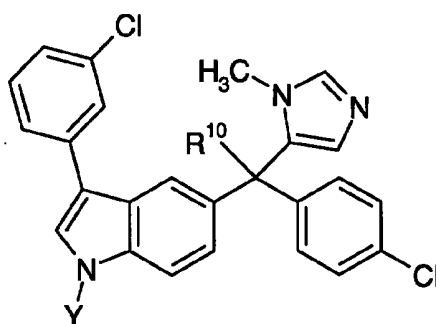
R^{10} er OH og Y er $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$;

R^{10} er NH_2 og Y er $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$;

R^{10} er OH og Y er $-\text{CH}_3$; eller

5 R^{10} er NH_2 og Y er $-\text{CH}_3$.

En foretrukket gruppe forbindelser av de umiddelbart foregående forbindelser er de med formel



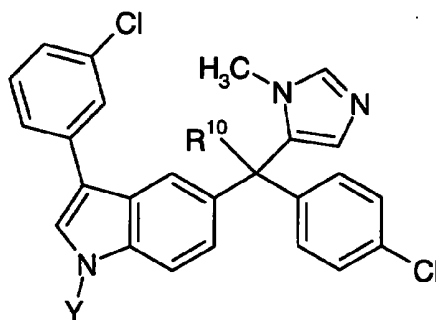
hvor R^{10} er OH og Y er H;

10 R^{10} er NH_2 og Y er $-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$;

R^{10} er OH og Y er $-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$; eller

R^{10} er OH og Y er $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{CH}_3)_2$.

En foretrukket gruppe forbindelser av de umiddelbart foregående forbindelser er de med formel

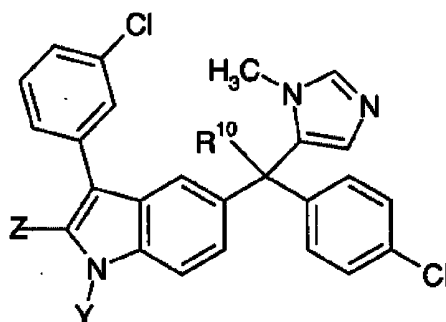


15

hvor R^{10} er OH og Y er H; eller

R^{10} er OH og $-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$.

En foretrukket gruppe forbindelser av de umiddelbart foregående forbindelser er de med formel



hvor Z er H, R¹⁰ er OH og Y er H;

Z er H, R¹⁰ er NH₂ og Y er -S(O)₂-CH₃;

Z er H, R¹⁰ er OH og Y er -S(O)₂-CH₃;

5 Z er H, R¹⁰ er OH og Y er -C(O)-N(CH₃)₂;

Z er H, R¹⁰ er OH og Y er -C(O)-CH₃; eller

Z er H, R¹⁰ er NH₂ og Y er -C(O)-CH₃.

Ved et annet aspekt tilveiebringer foreliggende oppfinnelse et

farmasøytisk preparat omfattende en effektiv mengde av en forbindelse ifølge

10 krav 1 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og en farmasøytisk akseptabel bærer.

Ved enda et annet aspekt tilveiebringer foreliggende oppfinnelse

anvendelse av en forbindelse ifølge krav 1 til fremstilling av et farmasøytisk

preparat for behandling av en tumor, fibrose, restenose, neoplasme,

15 soppinfeksjon, arteriosklerose, karsinom, godartet tumor, retinasykdom, hepatitt, nyresykdom, myeloid leukemi, viral infeksjon, nervesystemtumor, viral infeksjon, brysttumor, bukspyttkjerteltumor eller hjernetumor hos et individ.

Ved enda et annet aspekt tilveiebringer foreliggende oppfinnelse en

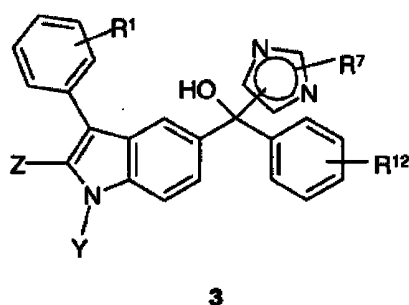
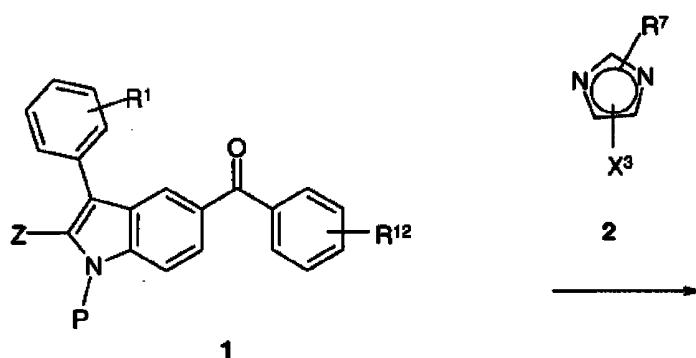
fremgangsmåte for syntetisering av en forbindelse med formel 3 i henhold til

20 skjemaet nedenfor, omfattende omsetning av en forbindelse med formel 1 i

henhold til skjemaet nedenfor, med et imidazolylitium med formel 2, i hvilket

tilfelle X³ er Li, i et inert, organisk løsningsmiddel, inntil reaksjonen er

hovedsakelig fullstendig,



hvor P er en beskyttelsesgruppe;

Y er valgt fra gruppen bestående av H, C₁-C₇ alkyl, S(O)R¹⁷, S(O)₂R¹⁸, C(O)R¹⁹, C(O)NR²⁰R²¹;

5 Z er valgt fra gruppen bestående av H, cyano, halogen;

R¹ = R¹² er halogen;

R⁷ er C₁-C₇ alkyl som sitter i 1-stilling på imidazolringen

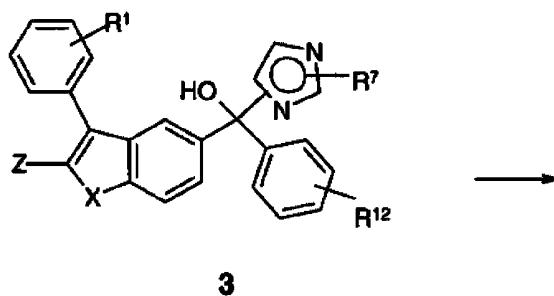
og R¹⁷, R¹⁸ og R¹⁹ er C₁-C₇ alkyl, og R¹⁸ kan også være 4-pyridyl; R²⁰ og R²¹ er

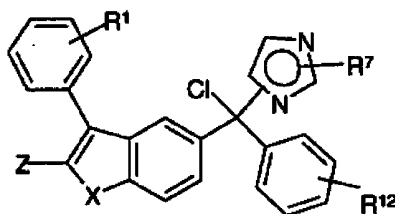
C₁-C₇ alkyl eller utgjør sammen med nitrogenatomet som de er bundet til en

10 pyrrolidino-, morfolino- eller 4-metyl-1-piperazinygruppe, og, om ønsket,

fulgt av omsetning av en forbindelse med formel 3 i henhold til skjemaet

nedenfor, med et kloreringsreagens inntil reaksjonen er hovedsakelig fullstendig



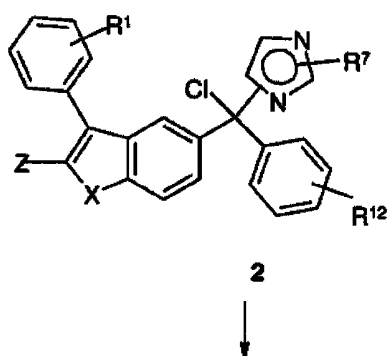


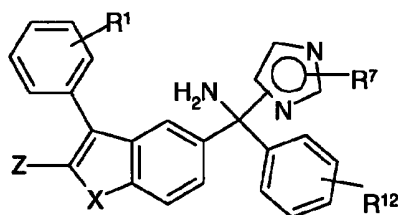
2

hvor

- X er N-Y, hvor Y er valgt fra gruppen bestående av H, C₁-C₇ alkyl, S(O)R¹⁷,
 5 S(O)₂R¹⁸, C(O)R¹⁹, C(O)NR²⁰R²¹;
 Z er valgt fra gruppen bestående av H, cyano, halogen;
 R¹ = R¹² er halogen;
 R⁷ er C₁-C₇ alkyl som sitter i 1-stilling på imidazolringen
 og R¹⁷, R¹⁸ og R¹⁹ er C₁-C₇ alkyl, og R¹⁹ kan også være 4-pyridyl; R²⁰ og R²¹ er
 10 C₁-C₇ alkyl eller utgjør sammen med nitrogenatomet som de er bundet til en
 pyrrolidino-, morfolino- eller 4-metyl-1-piperazinyllgruppe,
 fulgt av omsetning av en forbindelse med formel 2 med vannfri flytende
 ammoniakk eller et inert, organisk løsningsmiddel mettet med vannfri
 ammoniakk inntil reaksjonen er hovedsakelig fullstendig

15





3

X er N-Y, hvor Y er valgt fra gruppen bestående av H, C₁-C₇ alkyl, S(O)R¹⁷, S(O)₂R¹⁸, C(O)R¹⁹, C(O)NR²⁰R²¹;

Z er valgt fra gruppen bestående av H, cyano, halogen;

5 R¹ = R¹² er halogen;

R⁷ er C₁-C₇ alkyl som sitter i 1-stilling på imidazolringen og R¹⁷, R¹⁸ og R¹⁹ er C₁-C₇ alkyl, og R¹⁹ kan også være 4-pyridyl; R²⁰ og R²¹ er C₁-C₇ alkyl eller utgjør sammen med nitrogenatomet som de er bundet til en pyrrolidino-, morfolino- eller 4-metyl-1-piperazinygruppe.

10

Detaljert Beskrivelse

Definisjoner av forskjellige betegnelser anvendt for å beskrive foreliggende oppfinnelse er listet opp nedenfor. Disse definisjoner gjelder for betegnelsene som de blir anvendt i hele denne beskrivelsen og kravene, hvis ikke på annen måte begrenset i spesifikke tilfeller, enten individuelt eller som del av en større gruppe.

15

I den del av forbindelsen med formel (I) eller (II), hvor de to eventuelle bindinger er vist, kan bare én av de eventuelle bindinger være til stede i en forbindelse. Når den eventuelle binding direkte bundet til variabelen Z er til stede er Z oksygen eller svovel.

20

Betegnelsen "halogen" angir fluor, klor, brom og jod.

En forbindelse med formel (I) eller (II) kan danne salter med en rekke organiske og uorganiske syrer. Slike salter omfatter de dannet med hydrogenklorid, hydrogenbromid, metansulfonsyre, svovelsyre, eddiksyre, trifluoreddiksyre, maleinsyre, benzensulfonsyre, toluensulfonsyre og forskjellige andre (f.eks. nitrater, fosfater, tartrater, citrater, succinater, benzoater, askorbater, salicylater og lignende). Slike salter kan dannes ved omsetning av

25

en forbindelse med formel (I) eller (II) i en ekvivalent mengde av syren i et medium hvor saltet utfelles eller i et vandig medium fulgt av inndampning.

Som det er velkjent for fagfolk på området, er kjente og potensielle anvendelser av prenyltransferaseinhibitorer varierte og mangfoldige, så som for
5 behandling av restenose eller en vevproliferativ sykdom. Eksempler på vevproliferativ sykdom omfatter både de forbundet med godartet celleproliferasjon så som fibrose, godartet prostatisk hyperplasi, aterosklerose og restenose; og de forbundet med ondartet celleproliferasjon så som kreft (f.eks. ras-mutant-tumorer). Eksempler på slike tumorer omfatter bryst-, kolon-,
10 bukspyttkjertel-, prostata-, lunge-, eggstokk-, epidermal og hematopoetisk kreft (Sepp-Lorenzino, I et al., Cancer Research, 55:5302, 1995). Andre sykdommer og tilstander som prenyltransferaseinhibitorer kan anvendes for er ved behandling av neoplasme, soppinfeksjon, arteriosklerose, retinasykdom, hepatitt, nyresykdom, myeloid leukemi, viral infeksjon, nervesystemtumor og
15 viral infeksjon.

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan administreres ved oral, parenteral (f.eks. intramuskulær, intraperitoneal, intravenøs eller subkutan injeksjon eller som implantat), nasal, vaginal, rektal, sublingual eller topisk administreringsmetode og kan formuleres med farmasøytisk akseptable bærere
20 for å gi doseformer som passer for hver administreringsvei.

Faste doseformer for oral administrering omfatter kapsler, tabletter, piller, pulvere og granuler. I slike faste doseformer blir den aktive forbindelse blandet med minst én inert farmasøytisk akseptabel bærer så som sukrose, laktose eller stivelse. Slike doseformer kan også omfatte, hvilket er normal praksis,
25 ytterligere substanser forskjellig fra slike inerte fortynningsmidler, f.eks. smøremidler så som magnesiumstearat. I tilfellet med kapsler, tabletter og piller, kan dosenformer også omfatte buffermidler. Tabletter og piller kan i tillegg fremstilles med enterisk belegg.

Flytende doseformer for oral administrering omfatter farmasøytisk
30 akseptable emulsjoner, løsninger, suspensjoner, siruper, eliksirer inneholdende inerte fortynningsmidler vanlig anvendt på området, så som vann. I tillegg til slike inert fortynningsmidler kan preparatene også omfatte tilsetningsmidler, så

som fuktemidler, emulgerings- og suspenderingsmidler og søtnings, smaks- og parfymende midler.

Preparater ifølge foreliggende oppfinnelse for parenteral administrering omfatter sterile vandige eller ikke-vandige løsninger, suspensjoner eller
5 emulsjoner. Eksempler på ikke-vandige løsningsmidler eller konstituenten er propylenglykol, polyetylen glykol, vegetabiliske oljer, så som olivenolje og maisolje, gelatin og injiserbare organiske estere så som etyloleat. Slike doseformer kan også inneholde tilsetningsmidler så som konserverings-, fukte-, emulgerings- og dispergeringsmidler. De kan steriliseres ved for eksempel
10 filtrering gjennom et filter som holder tilbake bakterier, ved å innføre steriliserende midler i preparatene, ved stråling av preparatene eller ved oppvarming av preparatene. De kan også fremstilles i form av sterile, faste preparater som kan oppløses i sterilt vann eller et annet sterilt, injiserbart medium umiddelbart før anvendelse.

15 Preparater for rektal eller vaginal administrering er fortrinnsvis suppositorier som kan inneholde, i tillegg til den aktive substans, tilsetningsmidler så som kakaosmør eller en suppositoriumvoks.

Preparater for nasal eller sublingual administrering blir også fremstilt med standard tilsetningsmidler velkjent på området.

20 Videre kan en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse administreres i et preparat med forsinket frigjøring, så som de beskrevet i de følgende patenter. U.S. patent nr. 5,672,659 beskriver preparater med forsinket frigjøring omfattende et bioaktivt middel og en polyester. U.S. patent nr. 5,595,760 beskriver preparater med forsinket frigjøring omfattende et bioaktivt middel i en
25 gelbar form. U.S. søknad nr. 08/929,363 innlevert 9. september 1997, beskriver polymere preparater med forsinket frigjøring omfattende et bioaktivt middel og chitosan. U.S. søknad nr. 08/740,778 innlevert 1. november 1996, beskriver preparater med forsinket frigjøring omfattende et bioaktivt middel og cyclodekstrin. U.S. søknad nr. 09/015,394 innlevert 29. januar 1998, beskriver
30 absorberbare preparater med forsinket frigjøring av et bioaktivt middel. Innholdet av foregående patenter og søknader er inntatt her ved referanse.

Dosen av aktiv bestanddel i preparatene ifølge foreliggende oppfinnelse kan varieres; det er imidlertid nødvendig at mengden av den aktive bestanddel er slik at en egnet doseform blir oppnådd. Den valgte dose avhenger av den ønskede terapeutiske effekt, av administreringsveien og av varigheten av
5 behandlingen. Generelt blir dosenivåer på mellom 0,0001 til 100 mg/kg kroppsvekt daglig administrert til mennesker og andre dyr, f.eks. pattedyr, for å oppnå effektiv frigjøring av veksthormon.

Et foretrukket doseområde er 0,01 til 100,0 mg/kg kroppsvekt daglig som kan administreres som en enkel dose eller delt opp i multiple doser.

10 En forbindelse med formel (I) eller (II) kan testes for aktivitet som en inhibitor for prenyltransferase i henhold til det følgende *in vitro* forsøk.

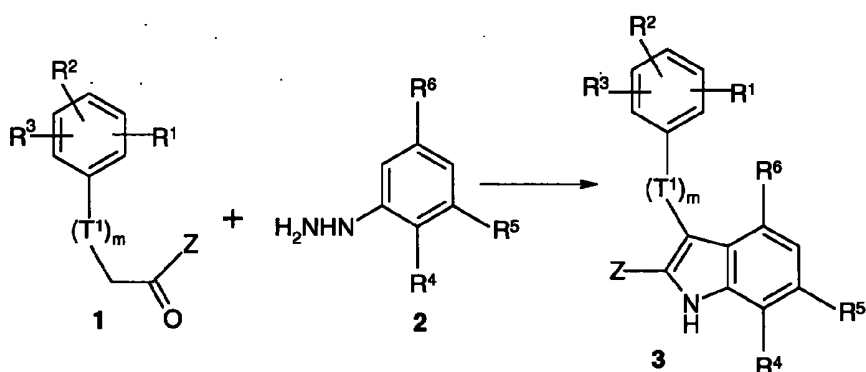
Farnesyltransferaseaktivitet blir undersøkt ved [^3H] farnesylering av rekombinant human H-Ras protein villtype, ved anvendelse av mikropate og filtreringsmetode. Inkuberingsblandingen inneholder, i et totalt volum på 25 μl : 50
15 mM Tris HCl (pH 7,5), 5 mM ditiotreitol, 20 μM ZnCl_2 , 40 mM MgCl_2 , 0,6 μM [^3H] farnesylpyrofosfat (22,3 Ci/mmol), 4 μM H-Ras og 10 μg farnesyltransferase fra human hjemecytosol. Testforbindelser blir tilsatt i tilstrekkelig løsningsmiddel og inkubering starter med tilsetning av farnesyltransferase. Etter omtrent 60 minutter ved omtrent 37°C blir reaksjonen stanset ved tilsetning av 100 μl 10% HCl i etanol
20 og får inkuberes i omtrent 15 minutter ved omtrent 37°C, deretter blir 150 μl absolutt etanol tilsatt og inkuberingsblandingen blir filtrert på Unifilter GF/B mikropater og vasket 6 ganger med etanol. Etter tilsetning av 50 μl Microscint 0, ble platene tellet på en Packard Top Count scintillasjonsteller. Geranylgeranyltransferaseaktivitet blir undersøkt ved samme metode, men ved anvendelse av
25 4 μM human rekombinant H-Ras CVLL type, 0,6 μM [^3H] geranylgeranyl-pyrofosfat (19,3 Ci/mmol) og 100 μg geranylgeranyltransferase fra human hjerne.

Hvis ikke definert på annen måte har alle tekniske og vitenskapelige betegnelser anvendt her samme betydning som vanlig forstått av fagfolk på området som foreliggende oppfinnelse tilhører. Alle publikasjoner, patentsøknader,
30 patenter og andre referanser nevnt her inntas ved referanse.

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan fremstilles i henhold til de følgende skjemaer og tilknyttede beskrivelser og ved metoder velkjent for fagfolk

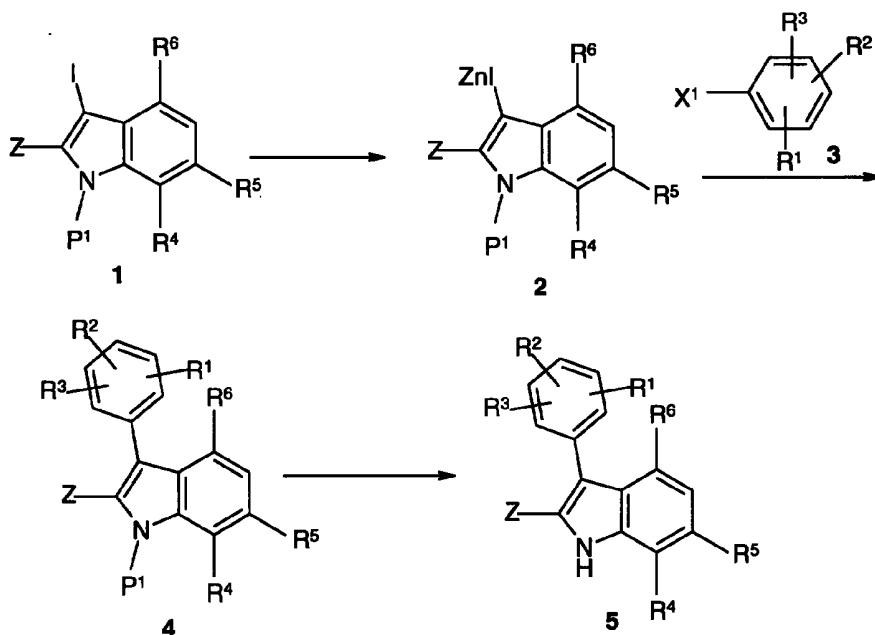
på området. Utgangsmaterialene og reagensene er enten kommersielt tilgjengelige eller kan syntetiseres i henhold til publiserte prosedyrer velkjent for fagfolk på området. Substituentene har samme definisjoner som for forbindelsen med formel (II), vist ovenfor.

5 **Skjema 1**



Denne reaksjonen blir gjennomført ved omsetning av et aldehyd eller keton med formel 1 med et fenylhydrazin med formel 2 i et blandet syre/organisk løsningsmiddel eller et syreløsningsmiddel, så som eddiksyre ved en forhøyet temperatur, fortrinnsvis ved tilbakelempstemperaturer.

Skjema 2



Trinn 1

I Skjema 2 har utgangsmaterialet 1 en beskyttelsesgruppe, P^1 , så som en fenylsulfonyl- eller metylsulfonylgruppe, i stilling 1 av indolringen. Et indol med formel 1 blir behandlet i et organisk løsningsmiddel, så som tetrahydrofuran, med aktiv sink ved omtrent romtemperatur, hvilket gir 3-indolylsinkjodidet 2.

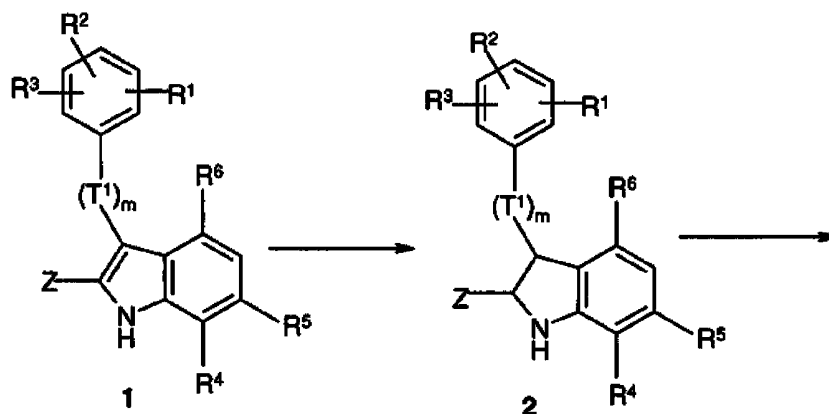
5 Trinn 2

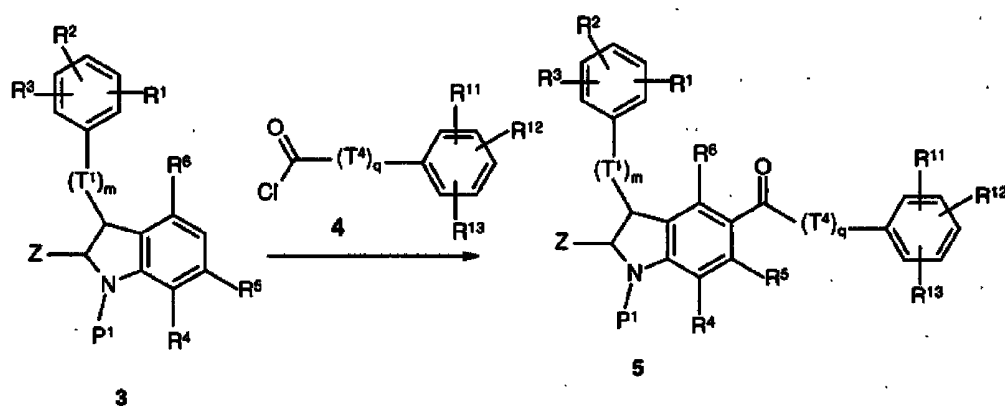
Deretter blir produkt 2 koblet med et jod- eller brom-aromatisk system 3 ($X^1=I$ eller Br), så som jodbenzen i nærvær av en katalysator, så som tetrakis(trifenyfosfin)palladium i et organisk løsningsmiddel ved omtrent romtemperatur.

10 Trinn 3

Deretter blir produkt 3 hydrolysert ved anvendelse av en passende base, så som KOH eller NaOH i et egnet løsningsmiddel, så som metanol ved fra ca. 0°C til ca. 100°C . Dette trinnet kan også utføres ved behandling med tetraalkylammoniumfluorid, så som tetrabutylammoniumfluorid i et egnet organisk løsningsmiddel, så som tetrahydrofuran, ved en forhøyet temperatur, fortrinnsvis tilbakeløpstemperaturer.

Skjema 3





Trinn 1

I Skjema 3 blir forbindelse 1 redusert ved anvendelse av et passende reduksjonsmiddel, så som boran i et organisk løsningsmiddel inneholdende en
 5 egnet syre, så som tetrahydrofuran inneholdende trifluoreddiksyre ved fra ca. 0°C til ca. romtemperatur.

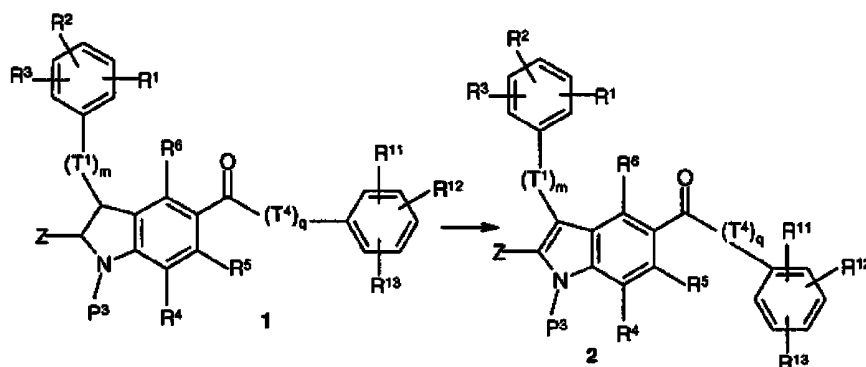
Trinn 2

Deretter blir produkt 2 beskyttet ved omsetning med et passende middel, så som metansulfonylchlorid, *p*-toluensulfonylchlorid eller fenylsulfonylchlorid i
 10 nærvær av en base, så som trietylamin eller *N,N*-diisopropyletylamin i et inert, organisk løsningsmiddel, så som diklormetan eller *N,N*-dimetylformamid ved fra ca. -78 °C til ca. romtemperatur.

Trinn 3

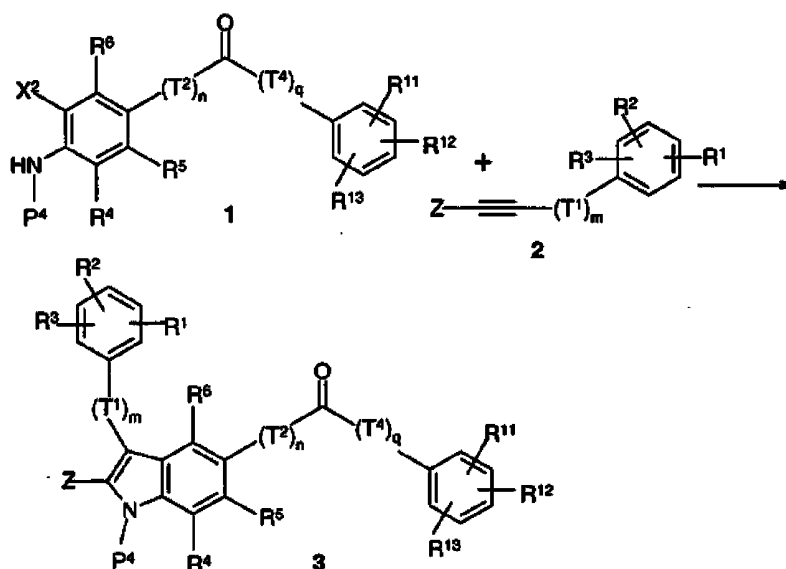
Deretter blir produkt 3 koblet med syrekloridet 4 i nærvær av en syre eller
 15 Lewis-syre, så som aluminiumklorid, i et løsningsmiddel, så som karbondisulfid eller diklormetan ved fra ca. -78 °C til en forhøyet temperatur så som 100 °C.

Skjema 4

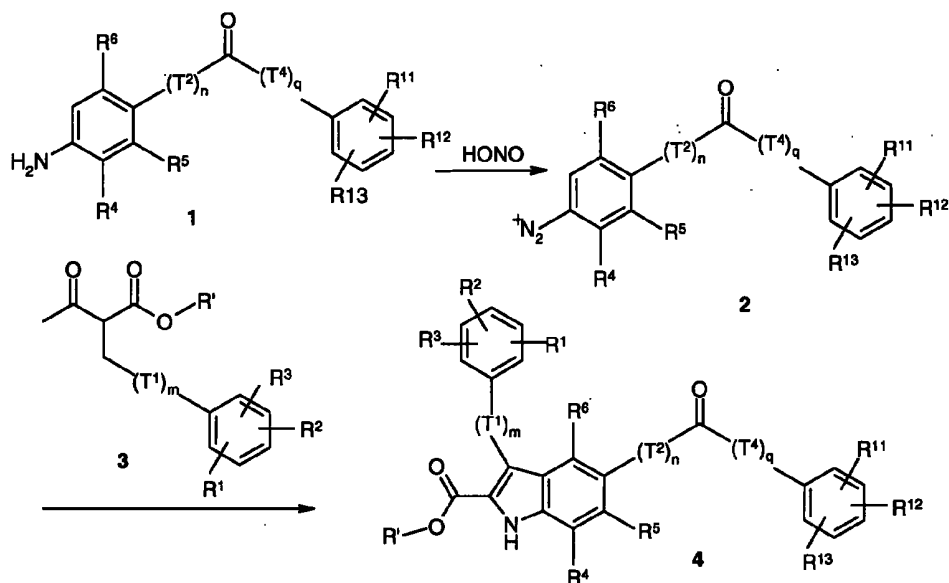


I Skjema 4 blir forbindelse 1 oksydert ved omsetning med et oksydasjonsmiddel, for eksempel 2,3-diklor-5,6-dicyano-1,4-benzokinon eller mangan(III)acetat-dihydrat i et organisk løsningsmiddel, så som dioksan eller eddiksyre fra ca. romtemperatur til ca. 150 °C.

5 **Skjema 5**



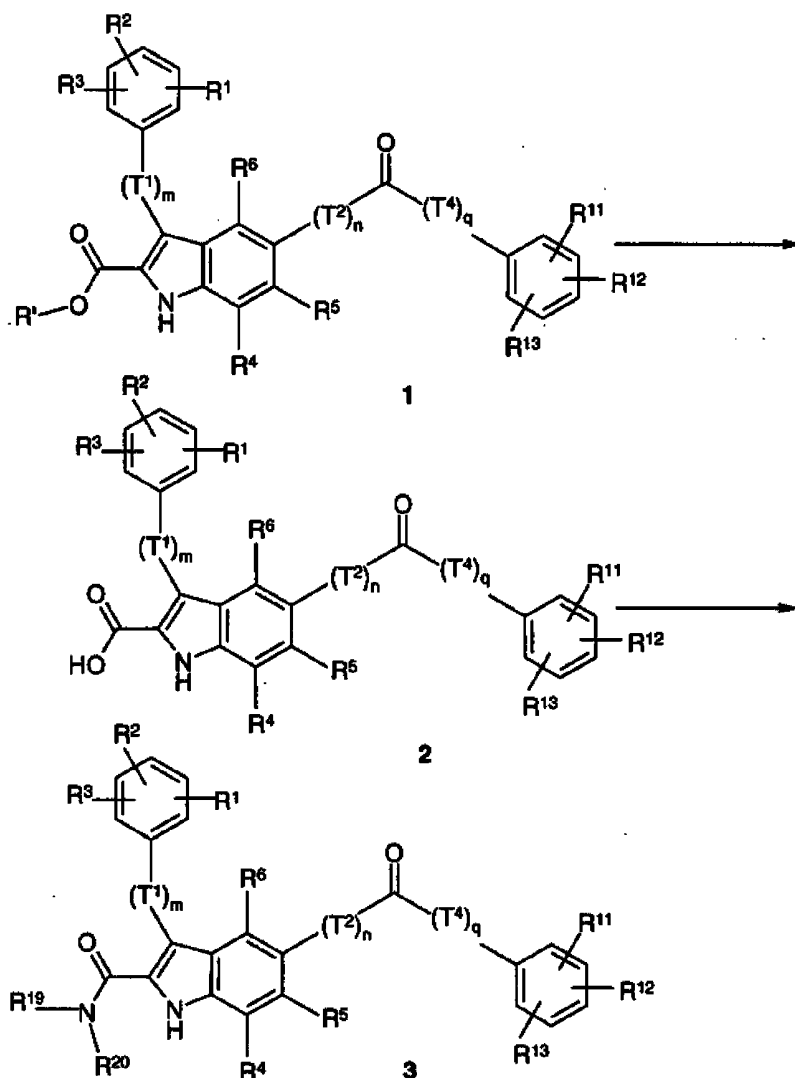
I Skjema 5 blir forbindelse 1 som har en jod- eller brom-substituent i stilling 2 ($X^2=I$ eller Br), omsatt med et alkyn 2 i nærvær av en egnet katalysator, så som palladium(II) acetat, en passende base så som kaliumkarbonat og andre midler som er nødvendig for reaksjonen, så som trifenyfosfin/litiumklorid i et organisk løsningsmiddel, så som N,N-dimetylformamid ved fra ca. romtemperatur til ca. 150 °C:

Skjema 6**Trinn 1**

- I skjema 6 blir forbindelse 1 behandlet med salpetersyring i et
 5 løsningsmiddel, så som vann eller svovelsyre ved fra ca. 0 °C til 50 °C.

Trinn 2

- Deretter blir produktet 2 omsatt med forbindelse 3 i nærvær av en egnet
 base, så som kaliumhydroksyd i et løsningsmiddel så som vann ved ca. 0 °C.
 Blandingen blir behandlet med en syre, så som etanolisk hydrogenklorid ved fra
 10 ca. 50 °C til ca. 80 °C.

Skjema 7**Trinn 1**

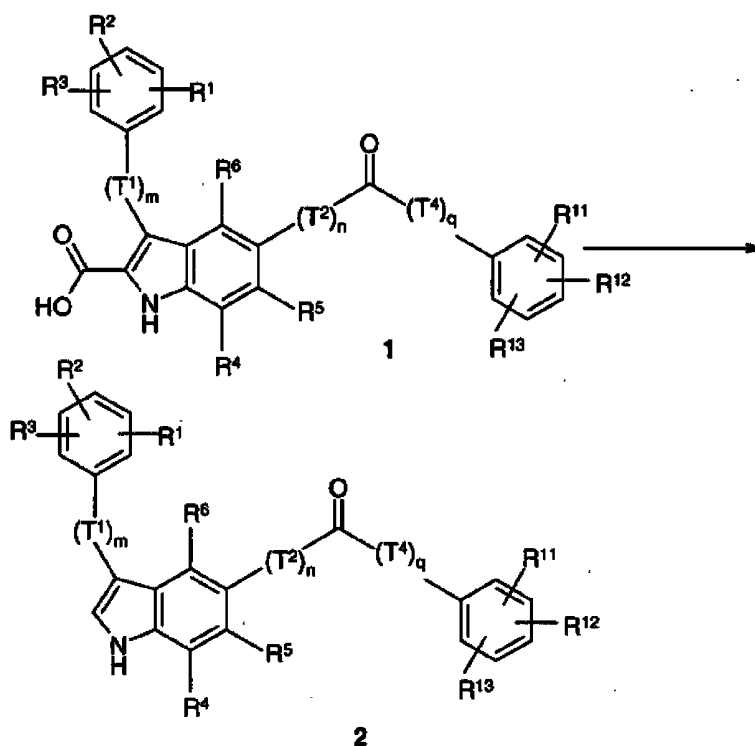
I Skjema 7 blir forbindelse 1 hydrolysert ved omsetning med en base, så
 5 som kaliumhydroksyd eller natriumhydroksyd i en løsningsmiddelblanding, så
 som vann/etanol eller et løsningsmiddel, så som etanol eller vann ved en
 forhøyet temperatur, fortrinnsvis ved tilbakeløpstemperaturer.

Trinn 2

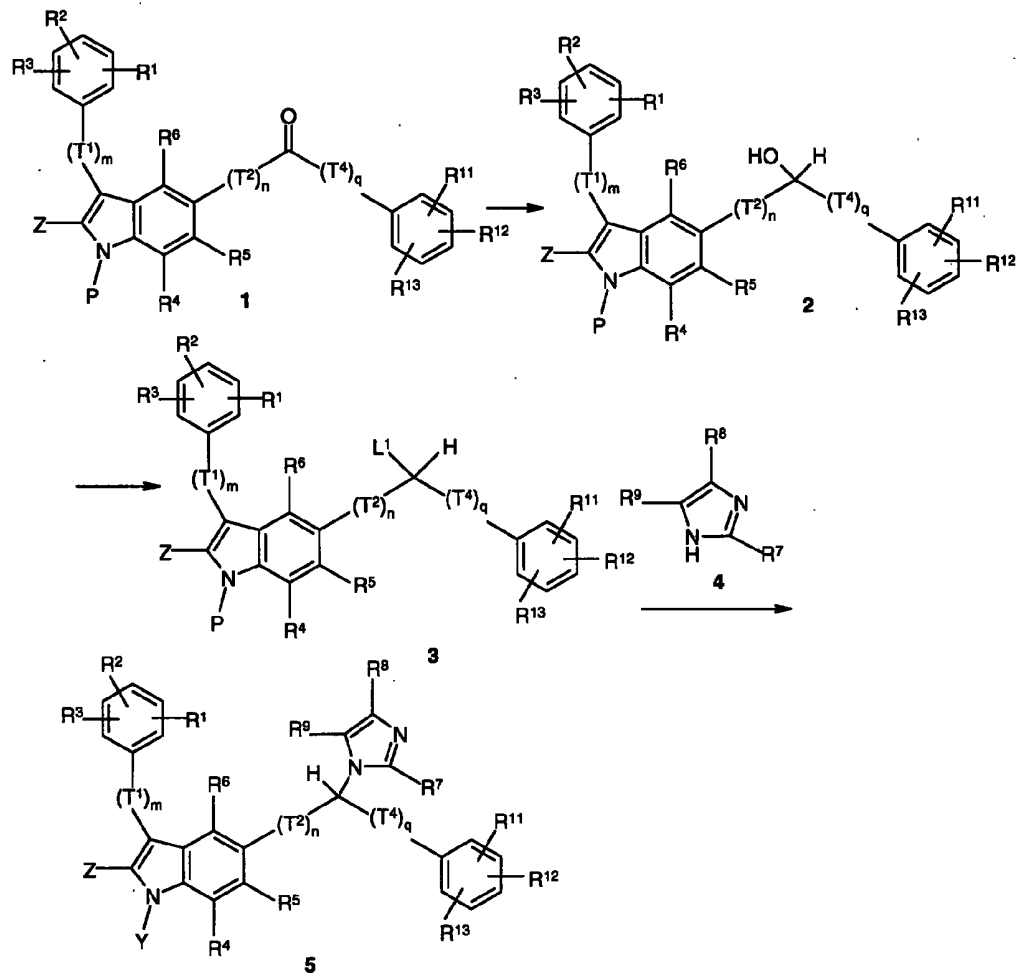
Deretter blir produkt 2 omsatt med et primært eller sekundært amin i
 10 nærvær av et koblingsmiddel så som 2-(1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-
 tetrametyluroniumheksafluorofosfat og en base, så som diisopropyletylamin i et

organisk løsningsmiddel, så som N,N-dimetylformamid ved fra ca. 0 °C til ca. romtemperatur.

Skjema 8



- 5 I Skjema 8 blir reaksjonen gjennomført ved omsetning av **1** med et passende dekarboksyleringsmiddel, så som kinolin/kobber ved en forhøyet temperatur, fortrinnsvis ved tilbakeløpstemperaturer for å oppnå en forbindelse med formel **2**.

Skjema 9**Trinn 1**

- I Skjema 9 blir forbindelse 1 redusert ved omsetning med et egnet reduksjonsmiddel, så som natriumborhydrid i et egnet organisk løsningsmiddel, så som eter eller tetrahydrofuran, hvilket gir mellomprodukt 2.

Trinn 2

- Deretter blir produkt 2 omsatt med et passende reagens, så som tionylklorid eller metansulfonylklorid for å omdanne hydroksygruppen til en aktiv utgående gruppe, så som klor- eller metylsulfonatgruppen (L¹=Cl eller CH₃S(O)₂O-).

Trinn 3

Deretter blir produkt 3 omsatt med et imidazol med formel 4 i nærvær av en egnet base, så som kaliumkarbonat i et organisk løsningsmiddel, så som

acetonitril ved en forhøyet temperatur, fortrinnsvis ved tilbakeløpstemperaturer.

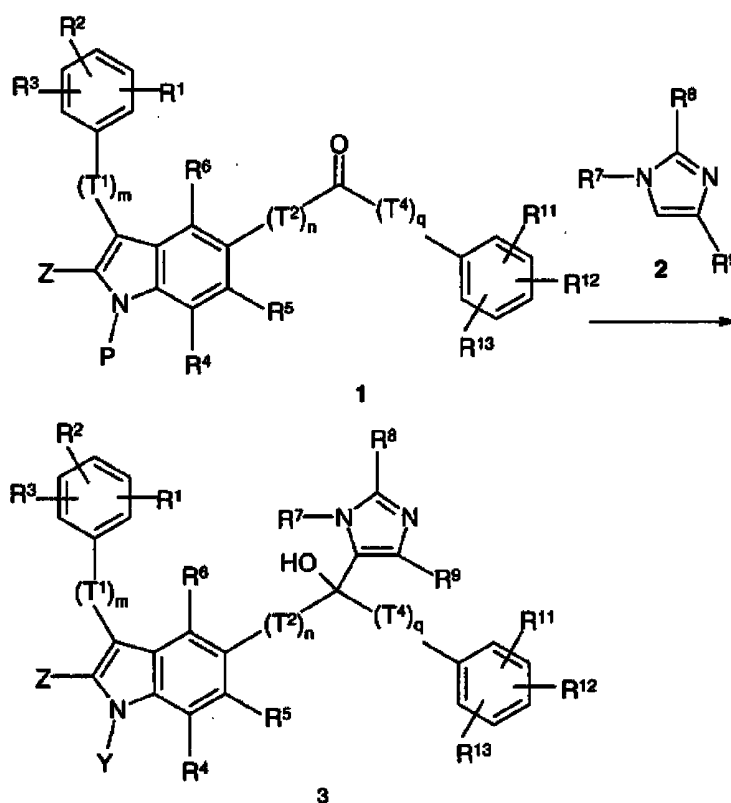
Hvis den eventuelle beskyttelsesgruppen P ikke er stabil under

reaksjonsbetingelsene og blir hydrolysert, kan et annet ytterligere trinn være

nødvendig for å innføre Y-gruppen ved nitrogenet i indolringen. Hvis dette

- 5 ytterligere trinn er nødvendig blir mellomproduktet behandlet med Y-L, hvor L er en aktiv utgående gruppe, for eksempel Y-Cl, f.eks. metansulfonylchlorid eller dimetylkarbamoylchlorid, i et inert, organisk løsningsmiddel ved fra ca. -78°C til ca. romtemperatur.

Skjema 10



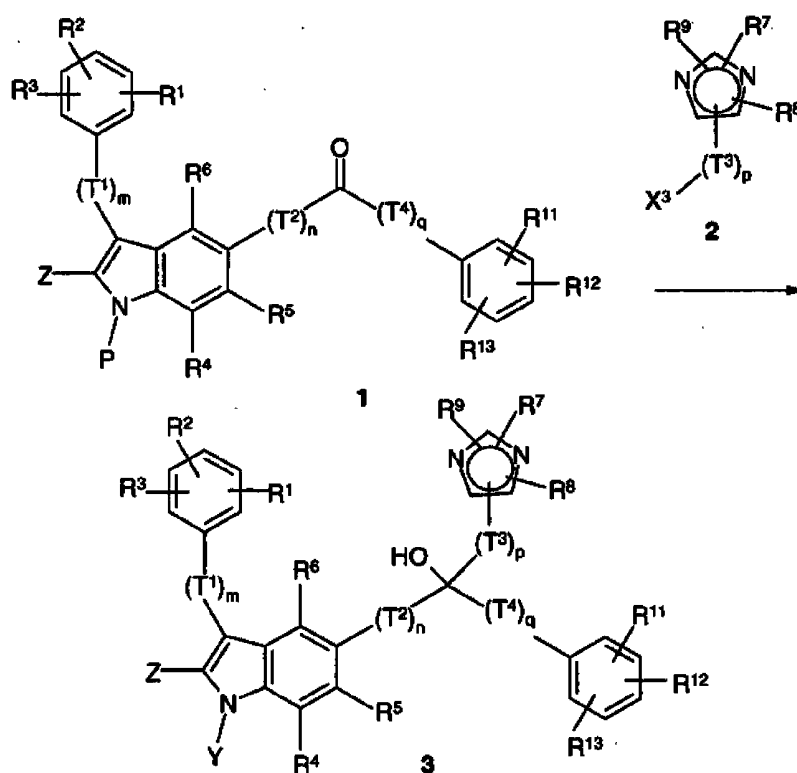
10

I Skjema 10 blir forbindelse 1 omsatt med et imidazol med formel 2, hvor R⁷ er en eventuell beskyttende gruppe, så som en dimetylaminosulfonylgruppe, som kan fjernes etter addisjonen. Reaksjonen finner sted i nærvær av en egnet base, så som butyllitium. Hvis R⁸ er hydrogen i stilling 2 av imidazolet trenger det

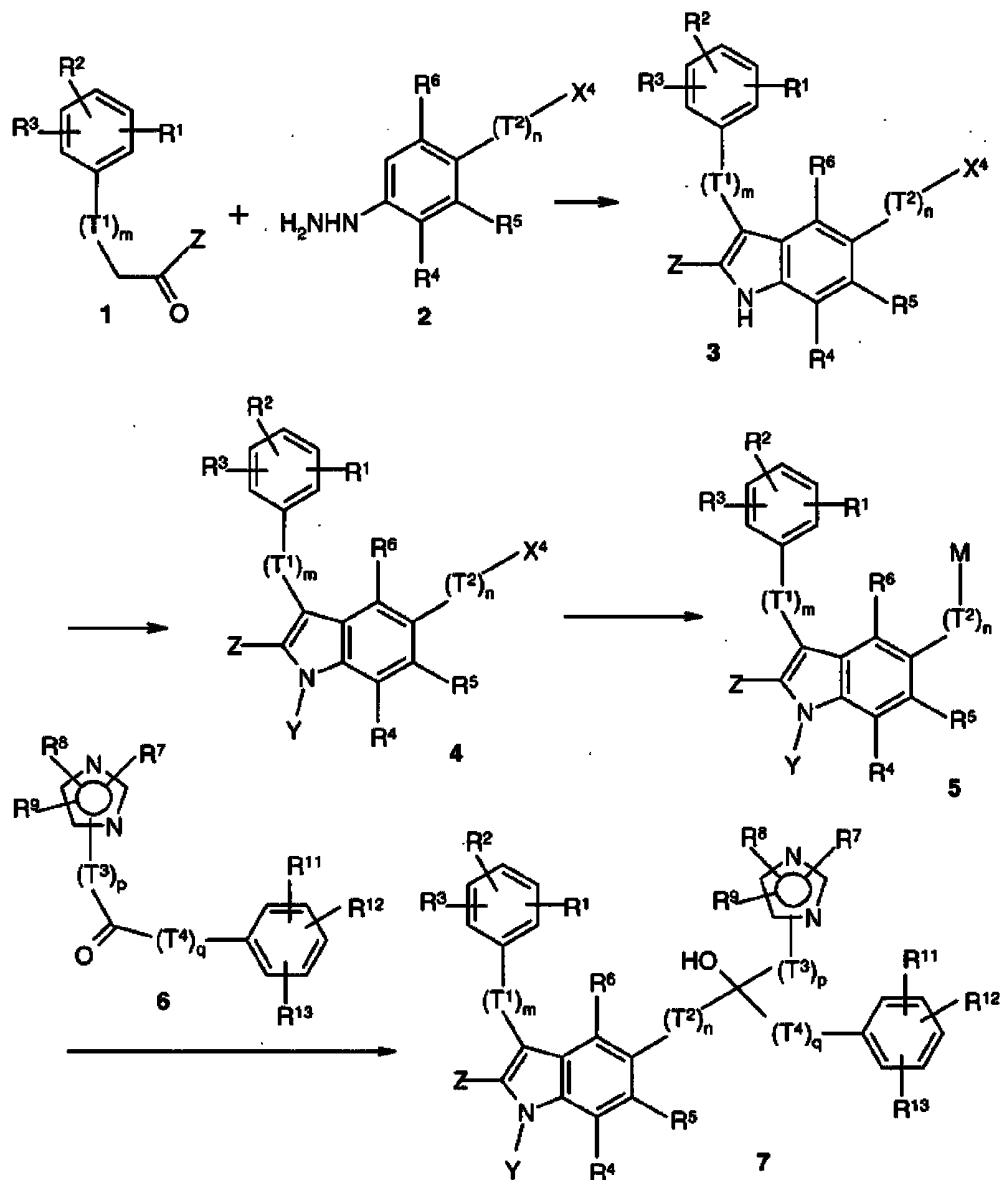
15 å være midlertidig beskyttet med en beskyttelsesgruppe, så som trietyltilan ved omsetning av det med et passende reagens, så som klortrietyltilan. Hvis den eventuelle beskyttende gruppe P, så som en metylsulfonylgruppe ikke er stabil

- under reaksjonsbetingelsene og spaltes av, kan et annet reagens som kan innføre en Y-gruppe ved nitrogenet i indolringen, for eksempel Y-Cl, f.eks. metansulfonylklorid eller dimetylkarbamoylklorid, tilsettes til reaksjonsblandingen for å oppnå den ønskede forbindelse 3. Klortrietylsilylgruppen blir hydrolysert i løpet av opparbeidelsesprosedyren.

Skjema 11



- I Skjema 11 blir forbindelse 1 omsatt med et arylalkylmagnesiumklorid ($X^3 = \text{Cl-Mg}$, $p=1-2$) eller aryllitium ($X^3 = \text{Li}$, $p=0$) vist som forbindelse 2, i et inert, organisk løsningsmiddel, så som tetrahydrofuran. Hvis den eventuelle beskyttende gruppe P ikke er stabil under reaksjonsbetingelsene og spaltes av, kan et annet reagens som kan innføre en Y-gruppe ved nitrogenet i indolringen, for eksempel Y-Cl, f.eks. metansulfonylklorid eller dimetylkarbamoylklorid, tilsettes til reaksjonsblandingen for å oppnå den ønskede forbindelse 3.

Skjema 12**Trinn 1**

- 5 I Skjema 12 blir den første reaksjonen fullført ved omsetning av et aldehyd eller keton med formel 1 med et fenyldiazin eller dets derivat med formel 2 i et blandet syre/organisk løsningsmiddel eller et syreløsningsmiddel, så som eddiksyre ved en forhøyet temperatur, fortrinnsvis ved tilbakelempstemperaturer.

Trinn 2

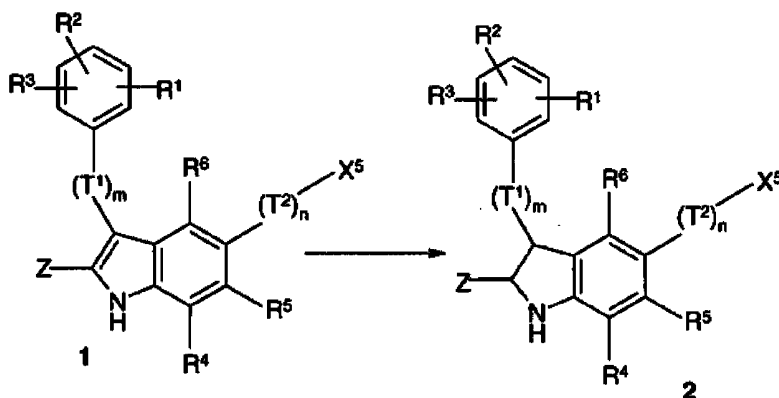
Deretter blir produkt 3 omsatt med Y-L, hvor L er en aktiv utgående gruppe, så som en kloridgruppe, i nærvær av en egnet base, så som trietylamin eller diisopropyletylamin i et inert, organisk løsningsmiddel, så som diklormetan eller N,N-dimetylformamid ved fra ca. -78°C til ca. romtemperatur.

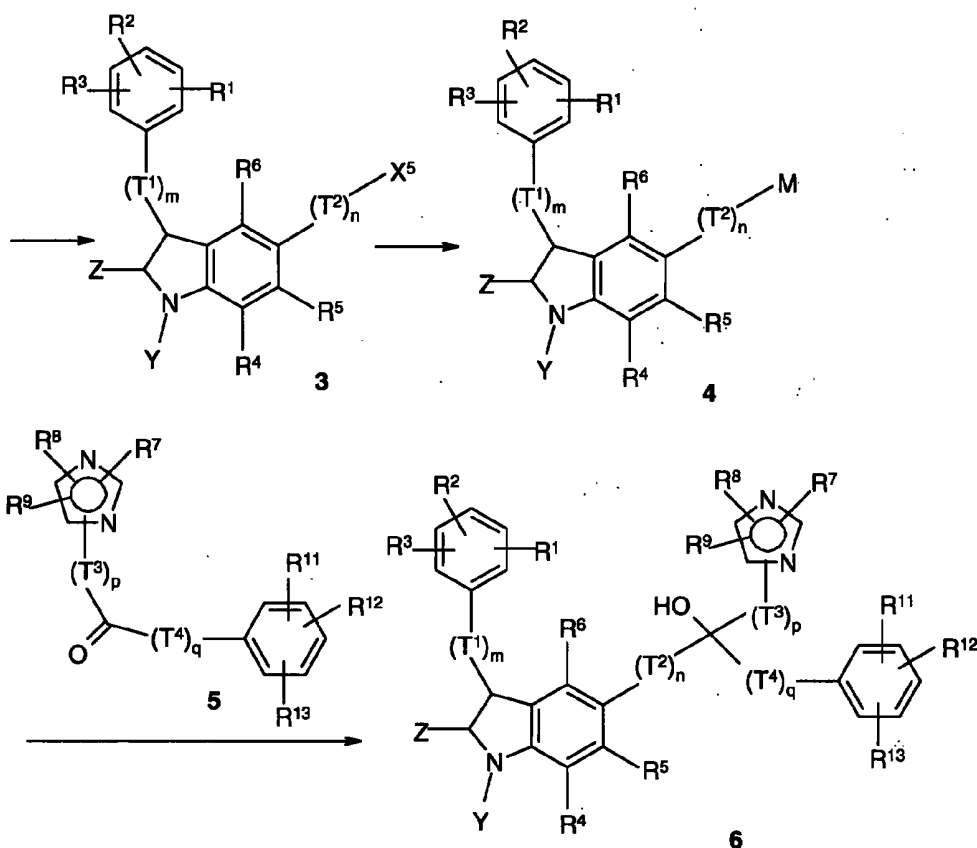
Trinn 3

Deretter blir produkt 4 omdannet til alkyl- (n=1 eller 2) eller arylmagnesium- (n=0, M=MgX³, hvor X³=halogenid, f.eks. Cl eller Br) halogenid eller alkyl- (n=1 eller 2) eller aryl- (n=0, M=Li) litium ved omsetning med metallisk magnesium, litiummetall eller alkylitium, så som butyllitium i et inert, organisk løsningsmiddel, så som eter eller tetrahydrofuran ved ca. -12°C til ca. romtemperatur.

Trinn 4

Deretter blir produkt 5 omsatt med keton 6 i et inert, organisk løsningsmiddel, så som eter eller tetrahydrofuran ved fra ca. -12°C til ca. romtemperatur.

Skjema 13



Trinn 1

I Skjema 13 blir utgangsmaterialet **1** redusert ved omsetning med et
 5 reduksjonsmiddel, så som boran i et organisk løsningsmiddel, så som tetrahydrofuran inneholdende en syre, så som trifluoreddiksyre ved fra ca. 0°C til ca. romtemperatur.

Trinn 2

Deretter blir produkt **2** omsatt med Y-L, hvor L er en aktiv utgående
 10 gruppe, så som en klorgruppe, i nærvær av en egnet base, så som trietylamin eller diisopropyletylamin i et organisk løsningsmiddel, så som diklormetan eller N,N,-dimetylformamid ved fra ca. -78°C til ca. romtemperatur, hvilket gir forbindelse **3**.

Trinn 3

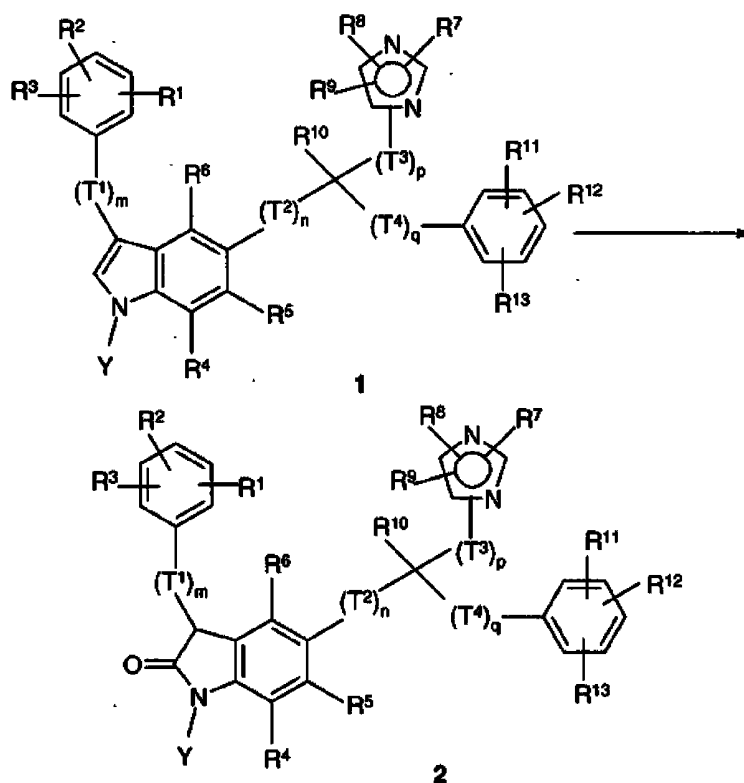
Deretter blir produkt **3** omdannet til alkyl- (n=1 eller 2) eller
 15 arylmagnesium- (n=0, M=MgX⁵, hvor X⁵=halogenid, f.eks. Cl eller Br) halogenid eller alkyl- (n=1 eller 2) eller aryl- (n=0) litium (M=Li) ved omsetning med

metallisk magnesium, litiummetall eller alkylitium, så som butyllitium i et inert, organisk løsningsmiddel, så som eter eller tetrahydrofuran ved ca. -12°C til ca. romtemperatur.

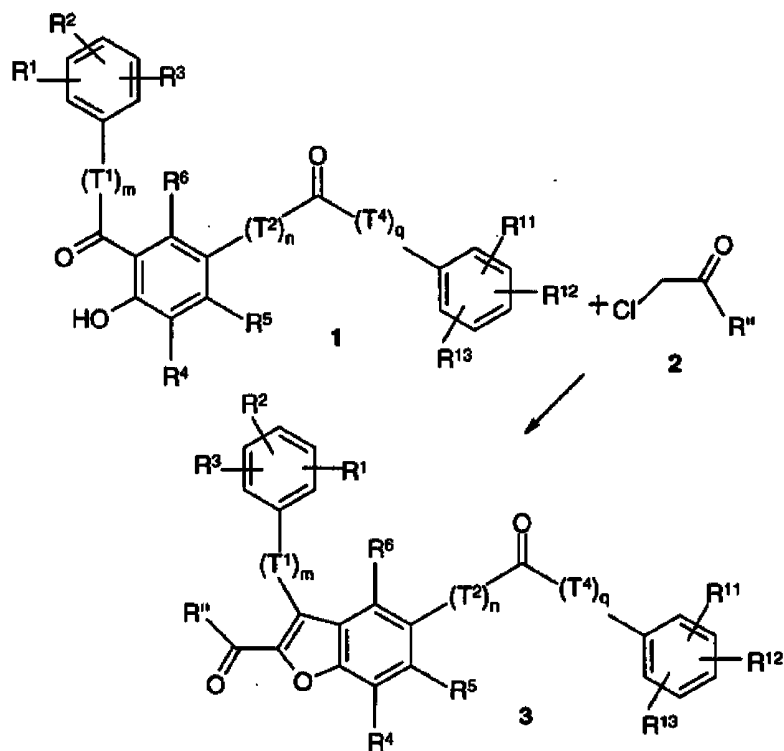
Trinn 4

- 5 Deretter blir produkt 4 omsatt med ketonet 5 i et inert, organisk løsningsmiddel, så som eter eller tetrahydrofuran ved fra ca. -12°C til ca. romtemperatur.

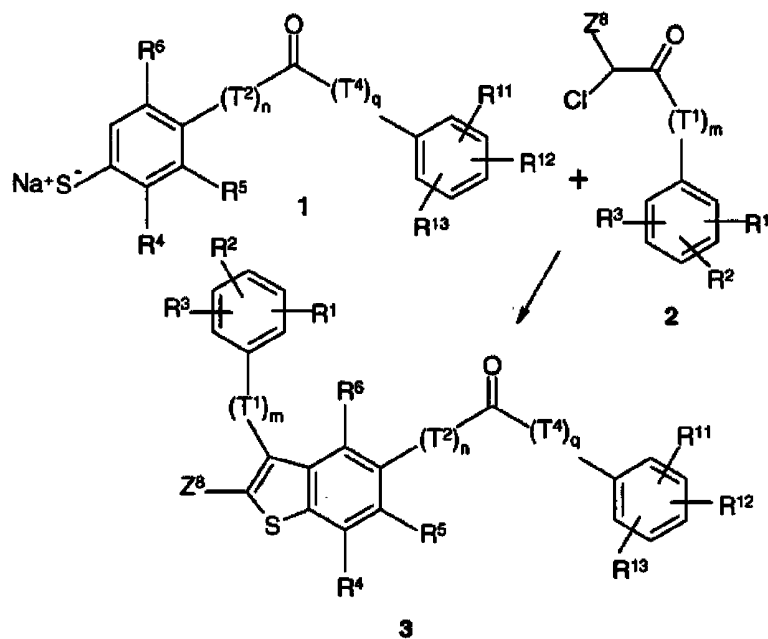
Skjema 14



- 10 I Skjema 14 kan forbindelse 1 omdannes til forbindelse 2 ved omsetning med en egnet gruppe med reagenser, så som metylsulfoksyd/konsentrert HCl eller kaliumpersulfat/natriumacetat i et egnet løsningsmiddel, så som vann eller en alkohol.

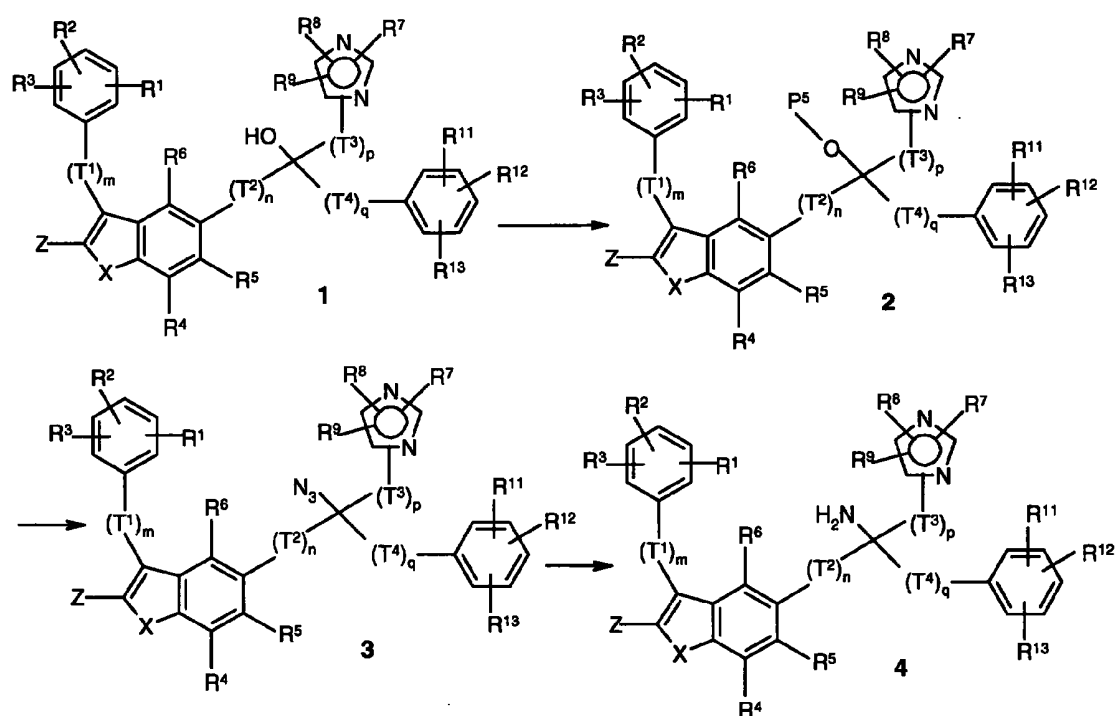
Skjema 15

I Skjema 15 kan forbindelse 1 omdannes til forbindelse 3 ved omsetning med forbindelse 2 i nærvær af en egnet base.

5 **Skjema 16**

I Skjema 16 kan forbindelse 1 omdannes til forbindelse 3 ved omsetning av den med forbindelse 2 under egnede betingelser.

Skjema 17



5

Trinn 1

I Skjema 17 blir forbindelse 1 omdannet til forbindelse 2, hvor P⁴-O- er en aktiv utgående gruppe, så som metylsulfonat, *p*-toluensulfonat eller trifluormetansulfonat ved omsetning av den med et egnet reagens, så som metansulfonylchlorid, *p*-toluensulfonylchlorid eller trifluormetansulfonsyreanhydrid i et inert, organisk løsningsmiddel, så som diklormetan.

10

Trinn 2

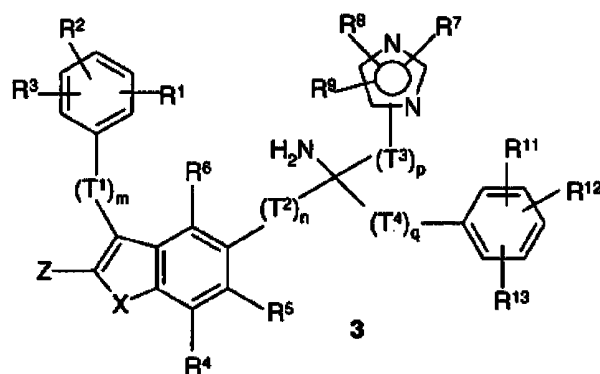
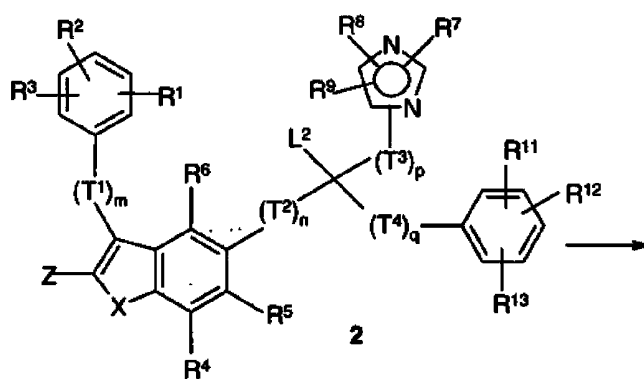
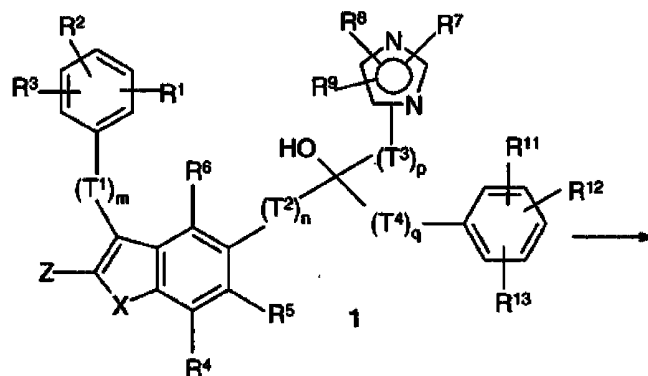
Deretter blir produkt 2 omsatt med natriumazid, hvilket gir forbindelse 3 i et organisk løsningsmiddel, så som N,N-dimetylformamid ved fra ca.

15

romtemperatur til en forhøyet temperatur, så som ca. 60 °C.

Trinn 3

Deretter blir produkt 3 redusert til forbindelse 4 ved omsetning av den med et passende reduksjonsmiddel, så som trifenyldfosfin med vann i et egnet løsningsmiddel så som pyridin.

Skjema 18**5 Trinn 1**

I Skjema 18 kan forbindelse 1 omdannes til forbindelse 2 som har en aktiv utgående gruppe, så som en klorgruppe, ved omsetning med et passende reagens, så som tionylklorid ved fra ca. romtemperatur til en forhøyet temperatur, fortrinnsvis ved ca. 38 °C.

Trinn 2

Deretter blir produkt 2 omsatt med et passende middel, så som flytende ammoniakk ved fra lav temperatur, så som -78 °C, til en forhøyet temperatur.

5 **EKSEMPEL 1:** (±)-3-(3-klorfenyl)-5-[(4-klorfenyl)hydroksyl(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)metyl] indol

Til en løsning av 1-metylimidazol (53 mg) i vannfri THF (3 ml) ble satt dråpevis en løsning av butyllitium i heksan (1,6 M, 430 µL) ved ca. -78°C. Blandingen ble omrørt ved ca. -78°C i ca. 15 minutter. Til løsningen ble satt
 10 dråpevis en løsning av klortrietylsilan i THF (1,0M, 660 µL). Blandingen ble oppvarmet til romtemperatur og omrørt ved romtemperatur i 1 time. Blandingen ble avkjølt til ca. -78°C og til den ble dråpevis satt en løsning av butyllitium i heksan (1,6M, 430 µL). Løsningen ble omrørt ved ca. -78°C i ca. 1 time og i de følgende 15 minutter ble den oppvarmet til ca. -15°C. Løsningen ble avkjølt til
 15 ca. -78°C. Til den ble dråpevis satt en løsning av 1-metylsulfonyl-3-(3-klorfenyl)-5-(4-klorbenzoyl)indol (95 mg) (se mellomprodukt #7) i THF (2 ml). Blandingen ble oppvarmet til romtemperatur og omrørt i ca. 2 timer. Løsningen ble avkjølt til ca. 0°C og til den ble satt metanol og vann. Blandingen ble omrørt i ca. 2 timer. Løsningen ble konsentrert i vakuum. Residuet ble oppløst i diklormetan (DCM)
 20 og vasket med vann én gang. Det organiske laget ble tørket over vannfri MgSO₄, filtrert og konsentrert i vakuum. Råproduktet ble rensed ved kolonnekromatografi på silika, under eluering med DCM/MeOH 95:5, hvilket ga tittelforbindelsen R_f= 0,20 (silika, DCM/MeOH 9:1), MS (ES) 447,2; Ber. MV = 447,4. 60 mg, utbytte: 63%.

25 Alternativt kan forbindelsen i eksempel 1, (±)-3-(3-klorfenyl)-5-[(4-klorfenyl)hydroksyl(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)metyl]indol syntetiseres i henhold til den følgende prosedyre. Til en løsning av 1-metylimidazol (53 mg) i vannfri THF (3 ml) ble dråpevis satt en løsning av butyllitium i heksan (1,6 M, 430 µL) ved ca. -78°C. Blandingen ble omrørt ved ca. -78°C i ca. 15 minutter. Til løsningen
 30 ble satt dråpevis en løsning av klortrietylsilan i THF (1,0M, 660 µL). Blandingen ble oppvarmet til romtemperatur og omrørt ved romtemperatur i ca. 1 time. Blandingen ble avkjølt til ca. -78°C og til den ble dråpevis satt en løsning av

butyllitium i heksan (1,6M, 430 µL). Løsningen ble omrørt ved ca. -78°C i ca. 1 time og i de følgende 15 minutter ble den oppvarmet til ca. -15°C. Løsningen ble avkjølt til ca. -78°C. Til den ble dråpevis satt en løsning av 1-metylsulfonyl-3-(3-klorfenyl)-5-(4-klorbenzoyl)indolin (95 mg) (se mellomprodukt #6) i THF (2 ml).

- 5 Blandingen ble oppvarmet til romtemperatur og omrørt i ca. 2 timer. Løsningen ble avkjølt til ca. 0°C og til den ble satt metanol og vann. Blandingen ble omrørt i ca. 2 timer. Løsningen ble konsentrert i vakuum. Residuet ble oppløst i diklormetan (DCM) og vasket med vann én gang. Det organiske laget ble tørket over vannfri MgSO₄, filtrert og konsentrert i vakuum. Råproduktet ble renset ved
10 kolonnekromatografi på silikagel under eluering med DCM/MeOH 95:5, hvilket ga tittelforbindelsen.

Enantiomerene av tittelforbindelsen kan separeres ved anvendelse av teknikker kjent på området, så som prep HPLC over en chiral kolonne.

15 **EKSEMPEL 2:** (±)-1-metylsulfonyl-3-(3-klorfenyl)-5-[(4-klorfenyl)hydroksy(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)metyllindol

- Til en løsning av 1-metylimidazol (88 mg) i vannfri THF (3 ml) ble dråpevis satt en løsning av butyllitium i heksan (1,6 M, 694 µL) ved ca. -78°C. Blandingen ble omrørt ved ca. -78°C i ca. 15 minutter. Til løsningen ble satt dråpevis en
20 løsning av klortrietylsilan i THF (1,0 M, 1,08 ml). Blandingen ble oppvarmet til romtemperatur og omrørt i ca. 1 time. Løsningen ble avkjølt til ca. -78°C. Til den ble dråpevis satt en løsning av butyllitium i heksan (1,6 M, 694 µL). Blandingen ble omrørt ved ca. -78°C i ca. 1 time og deretter oppvarmet til ca. -15°C. Den ble omrørt ved ca. -15°C i ca. 15 minutter. Løsningen ble avkjølt til ca. -78°C. Til
25 løsningen ble dråpevis tilsatt en løsning av 1-metylsulfonyl-3-(3-klorfenyl)-5-(4-klorbenzoyl) indolin (150 mg) (se mellomprodukt #6) i THF (2 ml). Blandingen ble oppvarmet til romtemperatur og omrørt i ca. 2 timer. Løsningen ble avkjølt til ca. -78°C. Til den ble dråpevis tilsatt metansulfonylklorid (116 mg). Løsningen ble langsomt oppvarmet til romtemperatur og omrørt natten over. Løsningen ble
30 avkjølt til ca. 0°C. Til den ble tilsatt vann og omrørt i ca. 2 timer. Løsningen ble fortynnet med DCM og det organiske laget ble separert og konsentrert i vakuum. Råproduktet ble renset ved kolonnekromatografi på silika, under eluering med

$\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 95:5 hvilket ga tittelforbindelsen som et fast stoff. MS (ES): 525,1; Ber. MV= 525,5. 30 mg, utbytte: 17%.

Alternativt kan forbindelsen i eksempel 2, ($\pm$)-1-metylsulfonyl-3-(3-klorfenyl)-5-[(4-klorfenyl)hydroksy(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)metyl]indol syntetiseres i henhold til den følgende prosedyre.

Til en løsning av 1-metylimidazol (88 mg) i vannfri THF (1,5 ml) ble dråpevis tilsatt en løsning av butyllitium i heksan (1,6M, 694 μL) ved ca. -78°C . Blandingen ble omrørt ved ca. -78°C i ca. 30 min. Til løsningen ble satt dråpevis en løsning av klortrietylsilan i THF (1,0M, 1,11 ml). Blandingen ble oppvarmet til romtemperatur og omrørt ved romtemperatur i ca. 1 time. Løsningen ble avkjølt til ca. -78°C . Til den ble dråpevis tilsatt en løsning av butyllitium i heksan (1,6M, 694 μL). Blandingen ble omrørt ved ca. -78°C i ca. 1 time og ble oppvarmet til ca. -15°C i løpet av de følgende 30 min. Løsningen ble avkjølt til ca. -78°C . Til den ble dråpevis tilsatt en løsning av 1-metylsulfonyl-3-(3-klorfenyl)-5-(4-klorbenzoyl)indol (150 mg) (se mellomprodukt #7) i THF (1 ml). Løsningen ble oppvarmet til romtemperatur og omrørt ved romtemperatur i 19 timer. Løsningen ble avkjølt til -78°C . Til den ble dråpevis tilsatt metansulfonylklorid (163 mg) og deretter diisopropyletylamin (87 mg). Løsningen ble oppvarmet til romtemperatur i 1 time og omrørt ved romtemperatur i 3 timer. Til løsningen ble satt 4 ml 1N HCl vandig løsning og 4 ml THF. Løsningen ble omrørt ved 0°C i 1,5 timer. Det organiske løsningsmidlet ble fjernet i vakuum. Den vandige løsningen ble nøytralisert til pH=8 ved tilsetning av 6N KOH vandig løsning ved 0°C . Den vandige løsningen ble ekstrahert med DCM to ganger. De organiske lag ble samlet og vasket med saltvann én gang, tørket over MgSO_4 , filtrert og kondensert i vakuum. Residuet ble renset ved kolonnekromatografi på silika, under eluering med $\text{CH}_3\text{Cl}/\text{MeOH}/\text{Et}_3\text{N}$, 98:2:0,1. Tittelforbindelsen ble oppnådd som et fast stoff, 44 mg, utbytte: 25%. MS(ES) 525,2, Ber. MV= 525,3.

Alternativt ble forbindelsen i eksempel 2, ($\pm$)-1-metylsulfonyl-(3-klorfenyl)-5-[(4-klorfenyl)hydroksyl(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)metyl]indol også fremstilt analogt med metoden beskrevet for fremstilling av Eksempel Y, ved anvendelse

av metansulfonylchlorid istedenfor 4-morfolinkarbonylchlorid. Utbytte: 77 %. MS (Calc.): 526,46, MS(ES): 526.

Enantiomerene av tittelforbindelsen kan separeres ved anvendelse av en teknikk kjent på området, så som preparativ HPLC på en chiral kolonne.

5

Eksempel 3: (±)-1-(*N,N*-dimetylkarbamoyl)-3-(3-klorfenyl)-5-[(4-klorfenyl)-hydroksy(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)metyl]indol

Tittelforbindelsen ble syntetisert analogt med den andre metode beskrevet for fremstilling av Eksempel 2, ved anvendelse av dimetylkarbamylchlorid istedenfor metansulfonylchlorid. MS (elektrospray): 518,2; Ber. MV: 518,5.

10

Eksempel 4: (±)-1-metylsulfonyl-3-(3-klorfenyl)-5-[amino(4-klor-fenyl)(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)metyl] indol

Nydestillert SOCl₂ (18 ml) ble injisert inn i (±)-1-metylsulfonyl-3-(3-klorfenyl)-5-[(4-klorfenyl)-hydroksy-(1-metyl-1*H*-imidazol-yl)metyl]indol (1) (1,74 g, 3,31 mmol, se Eksempel 2) under N₂-atmosfære og omrørt ved ca. 38°C i ca. 21 timer. Blandingen ble inndampet til tørrhet i vakuum. 1,9 g av mellomproduktet, (±)-1-metylsulfonyl-3-(3-klorfenyl)-5-[klor(4-klorfenyl)(1-metyl-1*H*-imidazol-yl) metyl] indol, ble oppnådd og anvendt i den følgende reaksjon uten ytterligere rensning. Det rå mellomprodukt ble tatt opp i 15 ml THF og injisert i 45 ml flytende NH₃-løsning under N₂ ved -78°C. Blandingen ble omrørt i ca. 2 timer og gradvis oppvarmet til romtemperatur. Reaksjonsløsningen ble fortynnet med metylenklorid og filtrert. Filtratet ble inndampet til tørrhet i vakuum. Råproduktet ble rensset ved "flash" kromatografi over silikagel, under eluering med en blanding av metylenklorid og MeOH (5/0,2). De rene fraksjoner ble samlet og strippet. Aminet ble omdannet til HCl-salt og omkrystallisert fra CH₂Cl₂/heksan. Fellingen ble filtrert og tørket under vakuum natten over, hvilket ga 1,02 g (56%) av tittelforbindelsen. MS (Ber.) 525,46, MS (ES): 525,2.

20

25

Eksempel 7: (±)-1-(1-pyrrolidinkarbamoyl)-3-(3-klorfenyl)-5-[(4-klorfenyl)-hydroksy(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)metyl]indol

Tittelforbindelsen ble syntetisert analogt med den andre metode beskrevet for fremstilling av Eksempel 2, ved anvendelse av 1-pyrrolidinkarbonylchlorid istedenfor metansulfonylchlorid. MS (elektrospray): 544,3; ber. MV: 544,51.

Eksempel 11: (±)-1-(N,N-dietylkarbamoyl)-3-(3-klorfenyl)-5-[(4-klorfenyl)-hydroksy(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)metyl]indol

Tittelforbindelsen ble syntetisert analogt med den andre metode beskrevet for fremstilling av Eksempel 2, ved anvendelse av dietylkarbamylchlorid istedenfor metansulfonylchlorid. MS (elektrospray): 546,2; ber. MV: 546,5.

Eksempel 21: (±)-1-acetyl-3-(3-klorfenyl)-5-[(4-klorfenyl)hydroksy(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)metyl]indol

Tittelforbindelsen ble syntetisert analogt med den første metode beskrevet for fremstilling av eksempel 2, ved anvendelse av eddiksyreanhydrid istedenfor metansulfonylchlorid. MS (elektrospray): 489,2; Ber. MV: 489,4.

Eksempel V: (±)-1-metylsulfonyl-2-klor-3-(3-klorfenyl)-5-[amino(4-klorfenyl)(1-metyl-1H-imidazol-yl)metyl]indol:

Tittelforbindelsen ble fremstilt analogt med metoden beskrevet i Eksempel 4, bortsett fra at (±)-1-metylsulfonyl-3-(3-klorfenyl)-5-[(4-klorfenyl)hydroksy(1-metyl-1H-imidazol-yl)metyl]indol ble omsatt med tionylchlorid i ca. 3 dager istedenfor 21 timer. Utbytte: 55%. MS (Ber.): 559,91, MS (ES): 559,00.

Eksempel Y: (+)-1-(4-morfolinkarbamoyl)-3-(3-klorfenyl)-5-[(4-klorfenyl)-hydroksy(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)metyl]indol

En THF-løsning (75 ml) av 1-metylimidazol (5,28 ml, 66,12 mmol) ble avkjølt til ca. -78 °C, til hvilken 2,5 M n-butyllitium i heksan (28,25 ml, 70,628 mmol) ble tilsatt under N₂-atmosfære. Blandingen ble omrørt i ca. 30 min ved

ca. -78 °C, og deretter ble 1M klortrietylsilan (69,13 ml, 69,13 mmol) i THF tilsatt dråpevis. Kjølebadet ble fjernet og reaksjonsløsningen ble omrørt i ytterligere ca. 2 timer. Deretter ble den avkjølt til ca. -78°C igjen, og samme volum av n-butyllitiumløsning ble injisert og den ble omrørt i ca. 1 time og gradvis oppvarmet til romtemperatur i ca. 40 min. Deretter ble den avkjølt til ca. -78°C i ca. 20 min, og en THF-løsning av 3-(3-klorfenyl)-5-(4-klorbenzoyl)indol (5,5 g, 15,027 mmol, se Mellomprodukt 8 nedenfor) ble tilsatt og omrørt i ca. 15 min ved ca. -78°C. Etter at kjølebadet var fjernet ble blandingen omrørt i ca. 0,5 timer og 130 ml eter ble tilsatt. Blandingen ble omrørt ved ca. 57°C under N₂-atmosfære natten over.

10 TLC (CH₂Cl₂:MeOH 5/0,6, AcOEt:Heksan 1:1) viste at reaksjonen var fullstendig. Den ble avkjølt til ca. 0 °C og 9 ml (75,14 mmol) 4-morfolin-karbonylklorid ble injisert og omrørt i ca. 5 timer. Den ble behandlet med mettet NH₄Cl (100 ml x 3). Det organiske laget ble strippet og residuet ble tatt opp i 250 ml CH₂Cl₂, som ble vasket med 2M HCl (100 ml x 2), mettet NaHCO₃ (100 ml x 2) og saltvann

15 (100 ml x 3). Den organiske løsningen ble tørket over Na₂SO₄ og strippet. Råproduktet ble rensert ved silikagel "flash" kromatografi, under eluering med en blandingsløsning av CH₂Cl₂ og metanol (5:0,25). De rene fraksjoner ble samlet og inndampet i vakuum til tørrhet. 7 g av tittelforbindelsen ble oppnådd (utbytte 83%). MS (Ber.): 561,2, MS (ES): 561,2.

20

Eksempel Z: (±)-1-(4-morfolinkarbamoyl)-3-(3-klorfenyl)-5-amino(4-klorfenyl)(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)metylindol:

Tittelforbindelsen ble fremstilt analogt med metoden beskrevet for fremstilling av Eksempel 4, ved anvendelse av (±)-1-(4-morfolinkarbamoyl)-3-(3-klorfenyl)-5-[(4-klorfenyl)hydroksy(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)metyl]indol (se Eksempel Y) istedenfor (±)-1-metylsulfonyl-(3-klorfenyl)-5-[(4-klorfenyl)hydroksy(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)metyl]indol. Utbytte: 72 %. MS (Ber.): 560,49, MS (ES): 560,30.

25

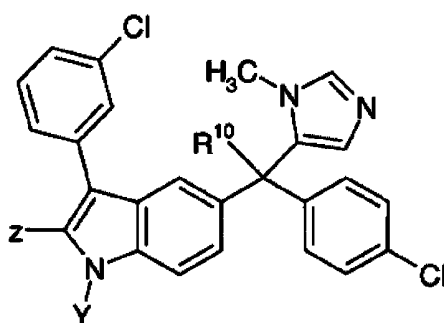
De følgende forbindelser kan syntetiseres analogt med metodene angitt detaljert for Eksemplene 1 til 4, men ved anvendelse av de passende utgangsmaterialer og modifikasjoner, som er velkjent for fagfolk på området. Eksempler 5, 6, 8, 10, 12, 16, 18, 20, 22, B, D, F, J, L, N, P, R og X kan

30

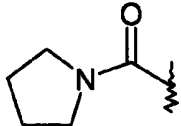
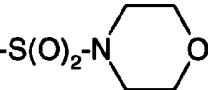
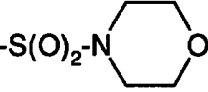
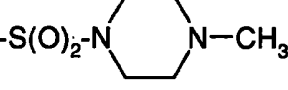
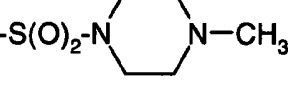
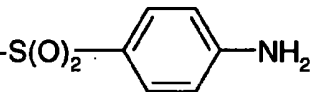
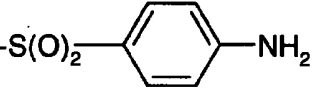
syntetiseres analogt med Eksempel 4. Eksempler 9, 15, 17, 19, A, C, E, I, K, M, O, Q og W kan syntetiseres analogt med Eksempel 2. Eksempel U kan syntetiseres analogt med Eksempel V.

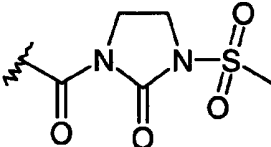
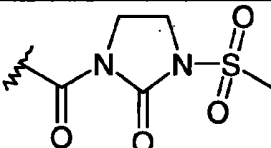
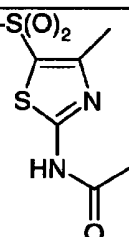
- Eksempler 13 og 14 ble oppnådd ved omsetning av forbindelsen ifølge Mellomprodukt 8 nedenfor, med jodmetan i nærvær av K_2CO_3 i DMF ved ca. 80°C i ca. 5 timer. Det resulterende mellomprodukt (hvor Y er metyl, se tabellen med Eksempler nedenfor) ble delt i to porsjoner. Én porsjon ble underkastet et synteseskjema analogt med den første prosedyre beskrevet for Eksempel 2 bortsett fra at trinnet med omsetning med metansulfonylchlorid ikke ble utført, for å oppnå forbindelsen i eksempel 13. Den andre porsjon av mellomproduktet ble underkastet et synteseskjema analogt med Eksempel 4 for å oppnå forbindelsen i eksempel 14.

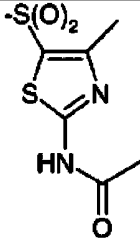
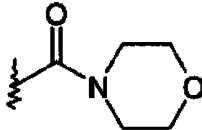
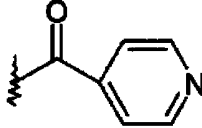
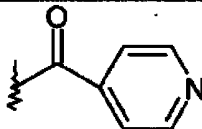
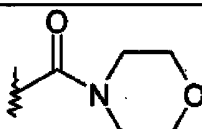
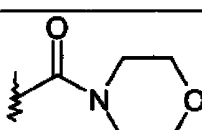
Eksempler



Eksempel Nr.	Z	Y	R ¹⁰
1	H	H	OH
2	H	-S(O) ₂ -CH ₃	OH
3	H	-C(O)-N(CH ₃) ₂	OH
4	H	-S(O) ₂ -CH ₃	NH ₂
5	H	H	NH ₂
6	H	-C(O)-N(CH ₃) ₂	NH ₂
7	H		OH

Eksempel Nr.	Z	Y	R ¹⁰
8	H		NH ₂
9	H	-S(O) ₂ -fenyl	OH
10	H	-S(O) ₂ -fenyl	NH ₂
11	H	-C(O)-N(CH ₂ CH ₃) ₂	OH
12	H	-C(O)-N(CH ₂ CH ₃) ₂	NH ₂
13	H	-CH ₃	OH
14	H	-CH ₃	NH ₂
15	H	-S(O) ₂ -N 	OH
16	H	-S(O) ₂ -N 	NH ₂
17	H	-S(O) ₂ -N  -CH ₃	OH
18	H	-S(O) ₂ -N  -CH ₃	NH ₂
19	H	-S(O) ₂ -  -NH ₂	OH
20	H	-S(O) ₂ -  -NH ₂	NH ₂
21	H	-C(O)-CH ₃	OH
22	H	-C(O)-CH ₃	NH ₂
A	H	-S(O) ₂ -CF ₃	OH
B	H	-S(O) ₂ -CF ₃	NH ₂
C	H	-S(O) ₂ -CH ₂ -CF ₃	OH
D	H	-S(O) ₂ -CH ₂ -CF ₃	NH ₂

Eksempel Nr.	Z	Y	R ¹⁰
E	H		OH
F	H		NH ₂
I	H	-C(O)-N  NH	OH
J	H	-C(O)-N  NH	NH ₂
K	H	-C(O)-N  N-CH ₂ -CH ₂ -OH	OH
L	H	-C(O)-N  N-CH ₂ -CH ₂ -OH	NH ₂
M	H	-C(O)-N  N-	OH
N	H	-C(O)-N  N-	NH ₂
O	H	-C(O)-NH ₂	OH
P	H	-C(O)-NH ₂	NH ₂
Q	H		OH

Eksempel Nr.	Z	Y	R ¹⁰
R	H		NH ₂
U	Cl		NH ₂
V	Cl	-S(O) ₂ -CH ₃	NH ₂
W	H		OH
X	H		NH ₂
Y	H		OH
Z	H		NH ₂

MELLOMPRODUKT 1: 2-(3-klorfenyl)-N-metoksy-N-metyl-acetamid

En løsning av 3-klorfenyleddiksyre (5,00 g, 29,3 mmol), 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimid-HCl (6,18 g, 32,2 mmol) og 1-hydroksybenzotriazol (HOBt; 4,00 g, 29,3 mmol) i diklormetan (DCM; 40 ml) ble
5 omrørt ved romtemperatur i ca. 10 minutter. Løsningen ble avkjølt til ca. 0°C. Til den ble tilsatt N,O-dimetylhydroksylamin-HCl (2,86 g, 29,0 mmol) og diisopropyletylamin (DIEA; 3,80 g, 29,3 mmol). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til romtemperatur og omrørt i ca. 5 timer. Løsningen ble fortynnet med 100 ml DCM og vasket med mettet NaHCO₃ vandig løsning (2 ganger), 1N
10 HCl vandig løsning (2 ganger) og saltvann (2 ganger), tørket over vannfri MgSO₄, filtrert og konsentrert i vakuum. Den oppnådde væsken ble rensset ved kolonnekromatografi på silika under eluering med EtOAc/heksan 1:1. Tittelforbindelsen ble oppnådd som fargeløs væske. Utbytte: 5,60 g, 89%. R_f = 0,44 (silika, EtOAc/heksan 1:1). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7,18-7,34 (m, 4H),
15 3,76 (s, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,22 (s, 3H).

MELLOMPRODUKT 2: 2-(3-klorfenyl)-acetaldehyd

En suspensjon av LiAlH₄ (1,90 g, 51 mmol) i vannfri eter (250 ml) ble omrørt ved romtemperatur under nitrogen i ca. 1 time. Suspensjonen ble avkjølt
20 til ca. -45°C. Til den ble tilsatt dråper av en løsning av 2-(3-klorfenyl)-N-metoksy-N-metyl-acetamid (8,19 g, 38,3 mmol, se Mellomprodukt 1) i 10 ml vannfri tetrahydrofuran (THF). Blandingen ble oppvarmet til ca. 0°C og omrørt i ca. 3 timer. Løsningen ble deretter avkjølt til ca. -45°C. Til denne løsningen ble langsomt tilsatt en løsning av KHSO₄ (13 g) i vann (ca. 30 ml) og den
25 resulterende blanding ble filtrert gjennom CELITE®. Filtratet ble konsentrert i vakuum, og den resulterende løsning ble fortynnet med DCM og vasket med 1N HCl vandig løsning (2 ganger) og saltvann (2 ganger), tørket over vannfri MgSO₄, filtrert og konsentrert i vakuum. Tittelforbindelsen ble oppnådd som dens salt (5,80 g), som ble anvendt umiddelbart i neste trinn uten ytterligere
30 rensning. R_f = 0,71 (silika, EtOAc/heksan 1:3).

MELLOMPRODUKT 3: 3-(3-klorfenyl)indol

En løsning av 2-(3-klorfenyl)-acetaldehyd (5,80 g, 37,5 mmol) og fenyldiazin (6,22 g, 57,5 mmol) i iseddik (150 ml) ble mettet med nitrogen ved bobling av N₂ gjennom løsningen. Løsningen ble deretter tilbakeløpskokt i ca.

- 5 2,5 timer. Løsningsmiddel ble fjernet i vakuum og det oppnådde residuet ble oppløst i DCM og vasket med 1N HCl vandig løsning (2 ganger), mettet NaHCO₃ vandig løsning (2 ganger) og saltvann (2 ganger), tørket over vannfri MgSO₄, filtrert og konsentrert i vakuum. Råproduktet ble renset ved kolonnekromatografi på silika, under eluering med EtOAc/heksan 1:6. Tittelforbindelsen ble oppnådd
10 som en rødaktig olje. Utbytte: 5,30 g, 62%. R_f = 0,26 (silika, EtOAc/heksan 1:4)

MELLOMPRODUKT 4: 3-(3-klorfenyl)-indolin

3-(3-klorfenyl)indol (5,30 g, 23,3 mmol) ble oppløst i 50 ml 1 M BH₃ i THF. Blandingen ble avkjølt til ca. 0°C. Til løsningen ble satt langsomt TFA (50 ml).

- 15 Etter tilsetningen ble løsningen omrørt i ca. 10 minutter. Til løsningen ble langsomt satt 1M BH₃ i THF (40 ml). Blandingen ble omrørt i ca. 5 minutter og deretter konsentrert i vakuum. Residuet ble renset ved kolonnekromatografi på silika, under eluering med EtOAc/heksan 1:6. Tittelforbindelsen ble oppnådd som en olje (Utbytte; 3,93 g, 74%). R_f = 0,20 (silika, EtOAc/heksan 1:4)

- 20 MS (ES) : 229,1; Ber. MV = 229,7.)

MELLOMPRODUKT 5: 1-metylsulfonyl-3-(3-klorfenyl)indolin

Til en løsning av 3-(3-klorfenyl)indolin (3,88 g, 16,9 mmol) og DIEA (2,40 g, 18,6 mmol) i DCM (40 ml) ble dråpevis tilsatt metansulfonylchlorid (2,13 g, 18,6 mmol) ved ca. 0°C. Blandingen ble omrørt i ca. 1,5 timer. Løsningen ble
25 fortynnet med DCM og vasket med mettet NaHCO₃-løsning (2 ganger), 1N HCl vandig løsning (2 ganger) og saltvann (2 ganger) og tørket over vannfri MgSO₄, filtrert og konsentrert i vakuum. Råproduktet ble renset ved kolonnekromatografi på silika, under eluering med EtOAc/heksan 1:4. Tittelforbindelsen ble oppnådd
30 som en olje. Utbytte: 4,40 g, 85%. R_f = 0,41, silika, EtOAc/heksan 1:2.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,52 (d, 1H), 7,24-7,34 (m, 3H), 7,20 (s, 1H), 7,02-7,14 (m, 3H), 4,59 (t, 1H), 4,38 (t, 1H), 3,87 (dd, 1H), 2,92 (s, 3H).

MELLOMPRODUKT 6: 1-metylsulfonyl-3-(3-klorfenyl)-5-(4-klorbenzoyl)indolin

Til en løsning av 1-metylsulfonyl-3-(3-klorfenyl)indolin (4,40 g, 14,3 mmol, se Mellomprodukt 5) og 4-klorbenzoylchlorid (3,25 g, 18,6 mmol) i CS₂ (25 ml) ble
 5 porsjonsvis tilsatt AlCl₃ (7,62 g, 57,2 mmol) ved ca. 0°C. Et brunt presipitat ble umiddelbart dannet. Blandingen ble omrørt i ca. 2 timer. Til blandingen ble langsomt tilsatt 100 ml kaldt vann inneholdende 3 ml konsentrert HCl. Løsningen ble fortynnet med DCM og det organiske laget ble separert og vasket med 1N HCl vandig løsning (2 ganger), mettet NaHCO₃ vandig løsning (2 ganger) og
 10 saltvann (2 ganger), tørket over vannfri MgSO₄, filtrert og konsentrert i vakuum. Råproduktet ble renset ved kolonnekromatografi på silika, under eluering med EtOAc/heksan 1:2. Tittelforbindelsen ble oppnådd som et fast stoff. Utbytte = 3,90 g, 61%. Rf = 0,24 (silika, EtOAc/heksan 1:2). MS (ES): 445,2; Ber. MV=445,4, ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,67-7,76 (m, 3H), 7,53-7,59 (m, 2H),
 15 7,48 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,30-7,32 (m, 2H), 7,20 (m, 1H), 7,09-7,14 (m, 1H), 4,65 (t, 1H), 4,50 (t, 1H), 3,98 (dd, 1H), 3,02 (s, 3H).

MELLOMPRODUKT 7: 1-metylsulfonyl-3-(3-klorfenyl)-5-(4-klorbenzoyl)indol

En løsning av 1-metylsulfonyl-3-(3-klorfenyl)-5-(4-klorbenzoyl)indolin (350
 20 mg) og 2,3-diklor-5,6-dicyano-1,4-benzokinon (356 mg) i dioksan (6 ml) ble tilbakeløpskokt under N₂ i ca. 6 timer og deretter oppvarmet ved ca. 95°C natten over. Løsningsmidlet ble fjernet. Residuet ble renset ved kolonnekromatografi på silika, under eluering med EtOAc/heksan, 1:4. Tittelforbindelsen ble oppnådd som et fast stoff. MS(ES): 443,2, ber. Mv=443,4. Rf=0,38, silika, EtOAc/heksan,
 25 1:2. 195 mg, utbytte: 56%.

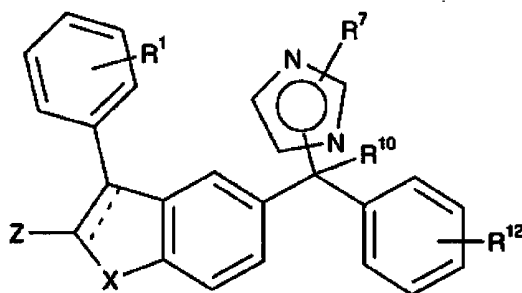
MELLOMPRODUKT 8: 3-(3-klorfenyl)-5-(4-klorbenzoyl)indol

Til en løsning av 1-metylsulfonyl-3-(3-klorfenyl)-5-(4-klorbenzoyl)indol (11,44 g, 25,76 mmol, se Mellomprodukt 7) i vannfri THF (150 ml) ble satt
 30 tetrabutylammoniumfluorid (33,5 ml, 1,0 M løsning i THF). Den resulterende løsning ble tilbakeløpskokt under nitrogen i ca. 3 timer. Løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Residuet ble oppløst i EtOAc og vasket med 1N HCl

(2 ganger), mettet NaHCO_3 vandig løsning (2 ganger) og saltvann (2 ganger), tørket over vannfri MgSO_4 , filtrert og konsentrert i vakuum. Residuet ble renset ved kolonnekromatografi på silika, under eluering med EtOAc/heksan 1:4. Tittelforbindelsen ble oppnådd som et gult, fast stoff. Utbytte=8,1 g, 86%.

Patentkrav

1. Forbindelse, karakteriseret ved formel (I),



(I),

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav,

hvor

----- representerer en binding;

X er N-Y, hvor Y er valgt fra gruppen bestående av H, C₁-C₇ alkyl, S(O)R¹⁷,

S(O)₂R¹⁸, C(O)R¹⁹, C(O)NR²⁰R²¹;

Z er valgt fra gruppen bestående av H, cyano, halogen;

R¹ = R¹² er halogen;

R⁷ C₁-C₇ alkyl som sitter i 1-stilling på imidazolringen;

R¹⁰ er valgt fra gruppen bestående av amino og hydroksy;

og R¹⁷, R¹⁸ og R¹⁹ er C₁-C₇ alkyl, og R¹⁹ kan også være 4-pyridyl; R²⁰ og R²¹ er C₁-C₇ alkyl eller utgjør sammen med nitrogenatomet som de er bundet til en pyrrolidino-, morfolino- eller 4-metyl-1-piperazinygruppe.

2. Forbindelse ifølge krav 1, karakteriseret ved at R⁷ er (C₁-

C₄)alkyl.

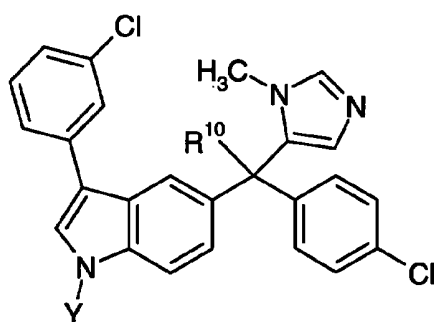
3. Forbindelse ifølge krav 2, karakteriseret ved at R⁷ er metyl.

4. Forbindelse ifølge krav 3, karakteriseret ved at Z er hydrogen.

5. Forbindelse ifølge krav 4, karakteriseret ved at Y er H, metyl, S(O)₂R¹⁸ eller C(O)NR²⁰R²¹, idet R¹⁸, R²⁰ og R²¹ er ifølge krav 1.

6. Forbindelse ifølge krav 1-5, karakteriseret ved at R^1 og R^{12} er klor.

5 7. Forbindelse ifølge krav 5, karakteriseret ved at forbindelse har formelen



- 10 hvor R^{10} er OH og Y er H;
 R^{10} er NH_2 og Y er $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$;
 R^{10} er OH og Y er $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$;
 R^{10} er OH og Y er $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$;
 R^{10} er NH_2 og Y er $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$;
 15 R^{10} er NH_2 og Y er H;

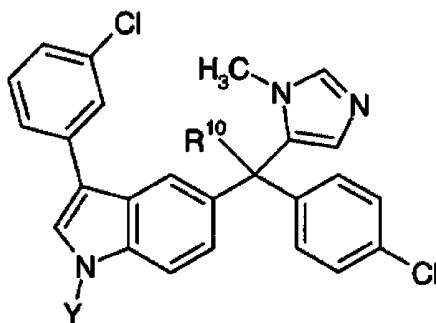
R^{10} er OH og Y er $-\text{C}(\text{O})\text{N}$  ;

R^{10} er NH_2 og Y er $-\text{C}(\text{O})\text{N}$  ;

R^{10} er OH og Y er $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$;
 R^{10} er NH_2 og Y er $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$;

- 20 R^{10} er OH og Y er $-\text{CH}_3$; eller
 R^{10} er NH_2 og Y er $-\text{CH}_3$.

8. Forbindelse ifølge krav 7, karakteriseret ved at forbindelsen har formelen



hvor R^{10} er OH og Y er H;

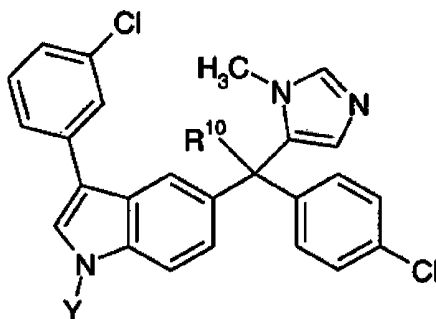
5 R^{10} er NH_2 og Y er $-S(O)_2-CH_3$;

R^{10} er OH og Y er $-S(O)_2-CH_3$; eller

R^{10} er OH og Y er $-C(O)-N(CH_3)_2$.

9. Forbindelse ifølge krav 8, karakteriseret ved at forbindelsen har

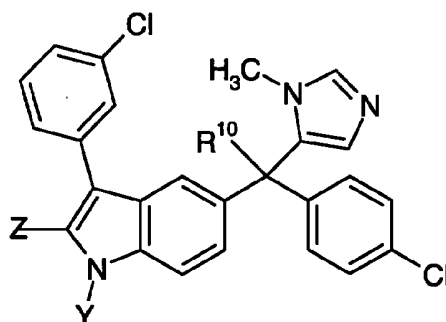
10 formelen



hvor R^{10} er OH og Y er H; eller

R^{10} er OH og $-S(O)_2-CH_3$.

15 10. Forbindelse ifølge krav 1-5, karakteriseret ved at forbindelsen har formelen:



hvor Z er H, R¹⁰ er OH og Y er H;

Z er H, R¹⁰ er NH₂ og Y er -S(O)₂-CH₃;

Z er H, R¹⁰ er OH og Y er -S(O)₂-CH₃;

5 Z er H, R¹⁰ er OH og Y er -C(O)-N(CH₃)₂;

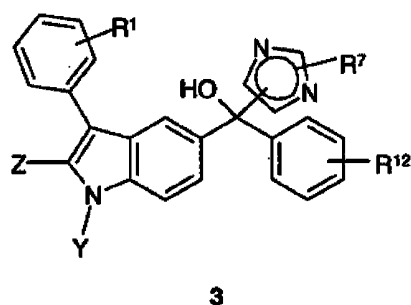
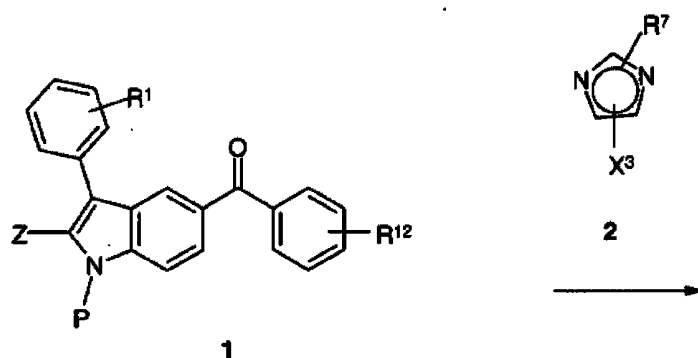
Z er H, R¹⁰ er OH og Y er -C(O)-CH₃; eller

Z er H, R¹⁰ er NH₂ og Y er -C(O)-CH₃.

11. Farmasøytisk preparat, k a r a k t e r i s e r t v e d at det omfatter en
10 effektiv mengde av en forbindelse ifølge krav 1 eller et farmasøytisk akseptabelt
salt derav og en farmasøytisk akseptabel bærer.

12. Anvendelse av en forbindelse ifølge krav 1 til fremstilling av et
farmasøytisk preparat for behandling av en tumor, fibrose, restenose,
15 neoplasme, soppinfeksjon, arteriosklerose, karsinom, godartet tumor,
retinasykdom, hepatitt, nyresykdom, myeloid leukemi, viral infeksjon,
nervesystemtumor, viral infeksjon, brysttumor, bukspyttkjerteltumor eller
hjernetumor hos et individ.

20 13. Fremgangsmåte for syntetisering av en forbindelse med formel 3 i
henhold til skjemaet nedenfor, omfattende omsetning av en forbindelse med
formel 1 i henhold til skjemaet nedenfor, med et imidazolylitium med formel 2, i
hvilket tilfelle X³ er Li, i et inert, organisk løsningsmiddel, inntil reaksjonen er
hovedsakelig fullstendig,



hvor P er en beskyttelsesgruppe;

Y er valgt fra gruppen bestående av H, C₁-C₇ alkyl, S(O)R¹⁷, S(O)₂R¹⁸, C(O)R¹⁹, C(O)NR²⁰R²¹;

5 Z er valgt fra gruppen bestående av H, cyano, halogen;

R¹ = R¹² er halogen;

R⁷ er C₁-C₇ alkyl som sitter i 1-stilling på imidazolringen

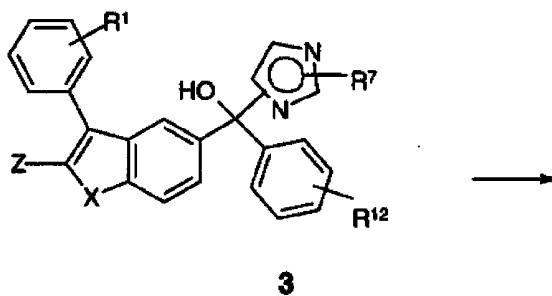
og R¹⁷, R¹⁸ og R¹⁹ er C₁-C₇ alkyl, og R¹⁹ kan også være 4-pyridyl; R²⁰ og R²¹ er

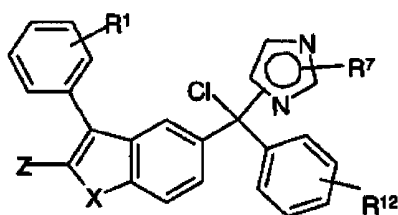
C₁-C₇ alkyl eller utgjør sammen med nitrogenatomet som de er bundet til en

10 pyrrolidino-, morfolino- eller 4-metyl-1-piperazinygruppe, og, om ønsket,

fulgt av omsetning av en forbindelse med formel 3 i henhold til skjemaet

nedenfor, med et kloreringsreagens inntil reaksjonen er hovedsakelig fullstendig





2

hvor

X er N-Y, hvor Y er valgt fra gruppen bestående av H, C₁-C₇ alkyl, S(O)R¹⁷, S(O)₂R¹⁸, C(O)R¹⁹, C(O)NR²⁰R²¹;

5 Z er valgt fra gruppen bestående av H, cyano, halogen;

R¹ = R¹² er halogen;

R⁷ er C₁-C₇ alkyl som sitter i 1-stilling på imidazolringen

og R¹⁷, R¹⁸ og R¹⁹ er C₁-C₇ alkyl, og R¹⁹ kan også være 4-pyridyl; R²⁰ og R²¹ er

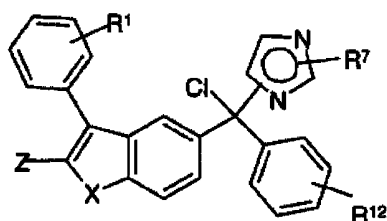
C₁-C₇ alkyl eller utgjør sammen med nitrogenatomet som de er bundet til en

10 pyrrolidino-, morfolino- eller 4-metyl-1-piperazinygruppe,

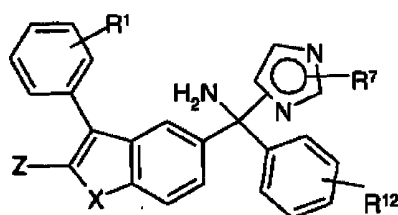
fulgt av omsetning av en forbindelse med formel 2 med vannfri flytende

ammoniakk eller et inert, organisk løsningsmiddel mettet med vannfri

ammoniakk inntil reaksjonen er hovedsakelig fullstendig



2



3

15

X er N-Y, hvor Y er valgt fra gruppen bestående av H, C₁-C₇ alkyl, S(O)R¹⁷, S(O)₂R¹⁸, C(O)R¹⁹, C(O)NR²⁰R²¹;

Z er valgt fra gruppen bestående av H, cyano, halogen;

R¹ = R¹² er halogen;

- 5 R⁷ er C₁-C₇ alkyl som sitter i 1-stilling på imidazolringen
og R¹⁷, R¹⁸ og R¹⁹ er C₁-C₇ alkyl, og R¹⁹ kan også være 4-pyridyl; R²⁰ og R²¹ er
C₁-C₇ alkyl eller utgjør sammen med nitrogenatomet som de er bundet til en
pyrrolidino-, morfolino- eller 4-metyl-1-piperazinygruppe.