



NORGE

(12) PATENT

(11) 344305

(13) B1

(19) NO

(51) Int Cl.

C07D 241/04 (2006.01)

C07D 401/10 (2006.01)

C07D 403/10 (2006.01)

C07D 413/10 (2006.01)

A61K 31/4965 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20092634	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2007.12.10 PCT/US2007/086936
(22)	Inng.dag	2009.07.10	(85)	Videreføringsdag	2009.07.10
(24)	Løpedag	2007.12.10	(30)	Prioritet	2006.12.14, US, 60/870,003
(41)	Alm.tilgj	2009.09.08			
(45)	Meddelt	2019.10.28			
(73)	Innehaver	Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30, 2340 BEERSE, Belgia Kirk Leonard Sorgi, 2543 Red Gate Drive, PA18902 DOYLESTOWN, USA Anusuya Choudhury, 131 Edwards Drive, PA18966 CHURCHVILLE, USA Jeffrey S Grimm, 64 Country Squire Way, NJ08876 SOMERVILLE, USA Jing Liu, 9368 Adolphia Street, CA92129 SAN DIEGO, USA David Palmer, 605 Covered Bridge Lane, PA18901 DOYLESTOWN, USA ZACCO NORWAY AS, Postboks 2003 Vikå, 0125 OSLO, Norge			
(72)	Oppfinner				
(74)	Fullmektig				
(54)	Benevnelse	Fremgangsmåte for fremstilling av piperaziny- og diazapanylbenzamidderivater			
(56)	Anførte publikasjoner				
(57)	Sammendrag				

Det beskrives en ny fremgangsmåte for fremstilling av piperaziny- og diazapanylbenzamidderivater, nyttige ved behandling av forstyrrelser og tilstander mediert av en histaminreseptor og særlig H3-reseptoren.

Oppfinnelsene område

Foreliggende oppfinnelse er rettet mot en ny fremgangsmåte for fremstilling av piperazinyll- og diazepanyllbenzamidderivater, nyttige ved behandling av forstyrrelser og tilstander mediert av en histaminreseptor, fortrinnsvis H₃-reseptoren.

5

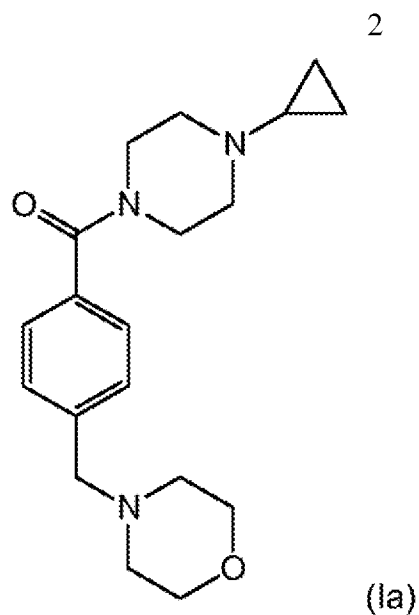
Oppfinnelsens bakgrunn

US publisert søknad 2004-01 10746 A1 av 21. april 2005 (også publisert som WO 04/037801, 6. mai 2004) beskriver nye piperazinyll- og diazepanyllbenzamidderivater som er nyttige ved behandling av histaminreseptormedierte forstyrrelser. Mer spesielt er 10 forbindelsene nyttige for behandling av forstyrrelser og tilstander mediert av H₃-reseptoren. Mer spesielt er forbindelsene nyttige for behandling eller forhindring av neurologiske forstyrrelser inkludert søvn/våke- og pirring/vigilansforstyrrelser (f. eks. insomnia og jetlag), oppmerksomhetsdefisit-hyperaktivitetsforstyrrelser (ADHD), lære- og hukommelsesforstyrrelser, kognitive dysfunksjoner, migrene, neurogen 15 inflammasjon, demens, mild kognitiv forringelse (pre-demens), Alzheimers sykdom, epilepsi, narkolepsi, spiseforstyrrelser, obesitet, bevegelsessyke, vertigo, schizofreni, substansmisbruk, bipolare forstyrrelser, maniske forstyrrelser og depresjon, så vel som andre histamin H₃- reseptormedierte forstyrrelser som øvre luftveis allergisk respons, astma, kløe, nasal kongestering og allergisk rhinitt, hos et individ som trenger dette. For 20 eksempel gjelder dette metoder for prevensjon, inhibering eller progresjon av, eller behandling av øvre luftveis allergiske responser, astma, kløe, nasal kongestion og allergisk rhinitt.

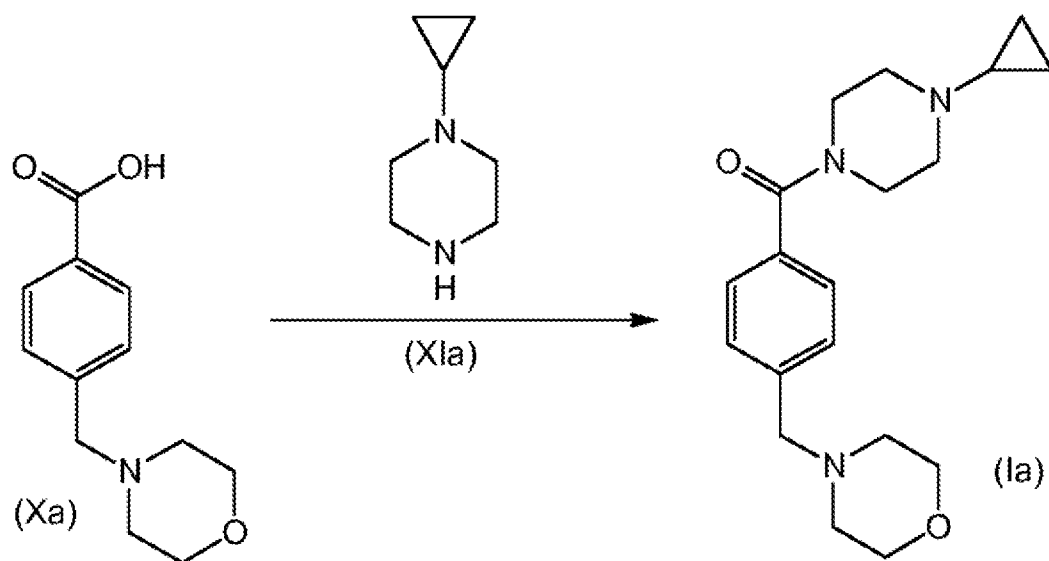
US publisert søknad 2004-01 10746 A1 av 21. april 2005 (også publisert som WO 25 04/037801, 6. mai 2004) beskriver en fremgangsmåte for fremstilling av piperazinyll- og diazepanyllbenzamidene. Det foreligger fremdeles et behov for fremgangsmåter for fremstilling av piperazinyll- og diazepanyllbenzamidderivater som er egnet for storskala/kommersiell applikering.

Oppsummering av oppfinnelsen

Foreliggende oppfinnelse er rettet mot en fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel (Ia)

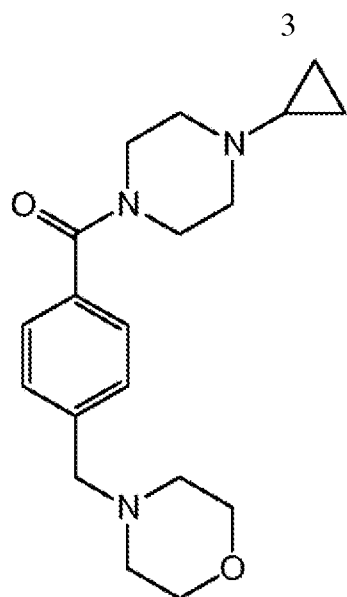


eller et farmasøytisk akseptabelt salt, tautomer eller solvat derav, som omfatter



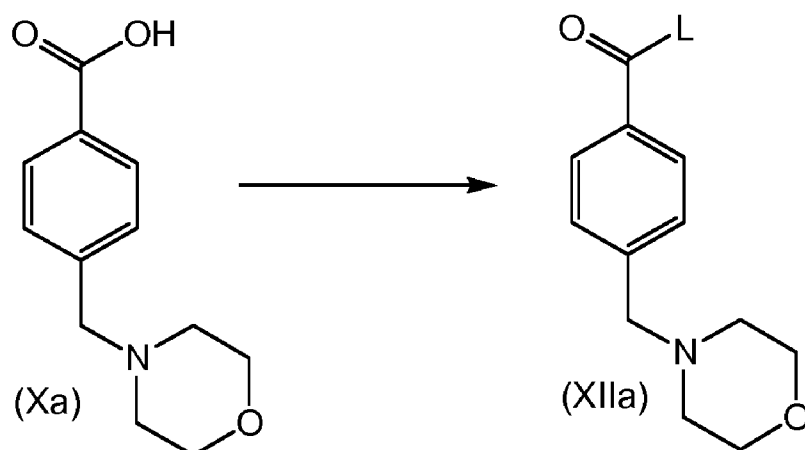
omsetning av en forbindelse med formel (Xa) med en forbindelse med formel (XIa), i nærvær av et peptidkoblingsmiddel, i et organisk oppløsningsmiddel eller en blanding av organiske oppløsningsmidler, for å gi den tilsvarende forbindelse med formel (Ia).

Foreliggende oppfinnelse er videre rettet mot en fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel (Ia)

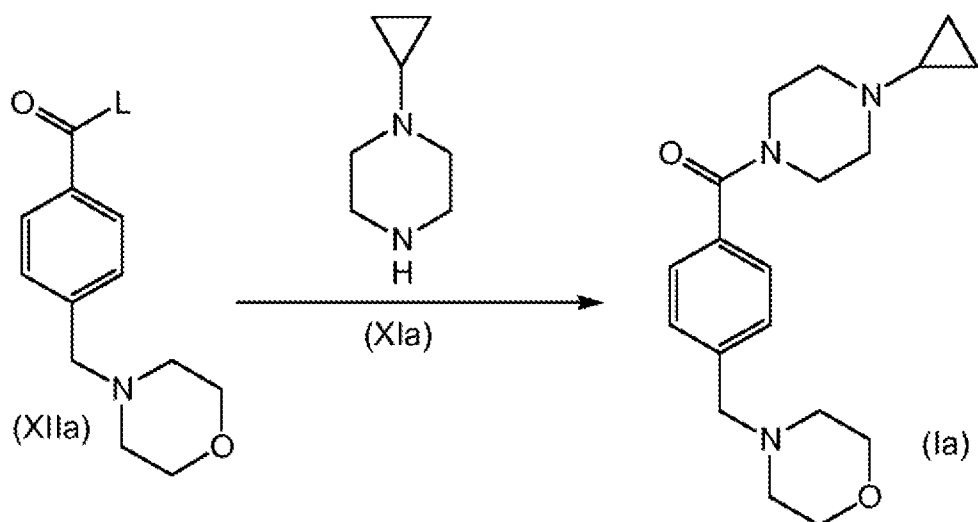


(Ia)

eller et farmasøytisk akseptabelt salt, tautomer eller solvat derav, som omfatter



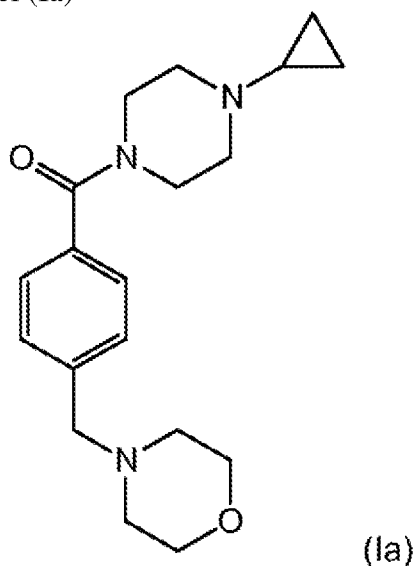
- 5 aktivering av en forbindelse med formel (Xa), for å gi den tilsvarende forbindelse med formel (XIla), der L er en avspaltbar gruppe;



4

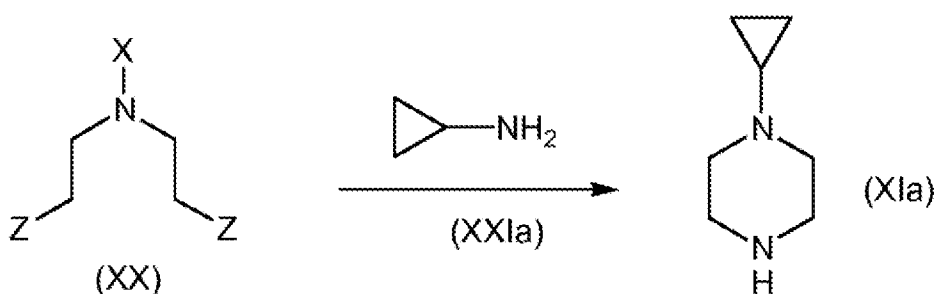
omsetning av forbindelsen med formel (XIIa) med en forbindelse med formel (XIa), i nærvær av en tertiær organisk eller uorganisk base, i et oppløsningsmiddel eller en blanding av oppløsningsmidler, for å gi den tilsvarende forbindelse med formel (Ia).

- 5 I en utførelsesform er oppfinnelsen rettet mot fremgangsmåter for fremstilling av en forbindelse med formel (Ia)



- også kjent som (4-cyklopropyl-piperazin-1-yl)-(4-morfolin-4-ylmetyl-fenyl)-metanon,
 10 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, særlig det tilsvarende dihydrokloridsalt.

I en utførelsesform ifølge oppfinnelsen er forbindelsen med formel (XIa) fremstilt ved



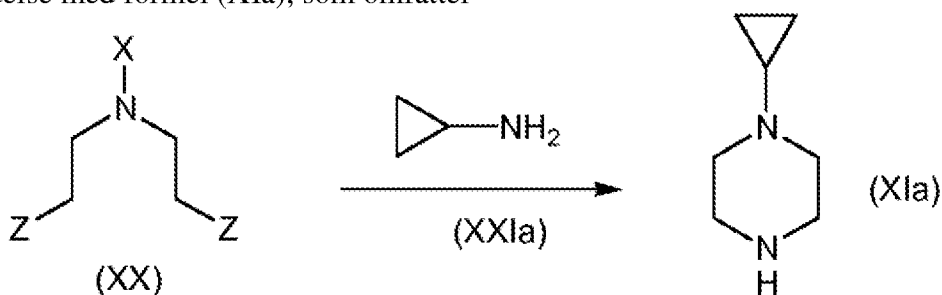
15

- omsetning av en egnet substituert forbindelse med formel (XX), der X er hydrogen eller en egnet valgt nitrogenbeskyttende gruppe og der Z er valgt blant egnede avspaltbare grupper og der begge Z-substituenten er like, med en forbindelse med formel (XXIa), i et organisk oppløsningsmiddel som THF, toluen, DMF, 2-metyl-THF og acetonitril, for
 20 å gi den tilsvarende forbindelse med formel (XIa),

5

eller når X er hydrogen, omsetning av forbindelsen med formel (XX) med forbindelsen med formel (XXIa) som det tilsvarende syreaddisjonssalt i vann, for å gi den tilsvarende forbindelse med formel (XIa).

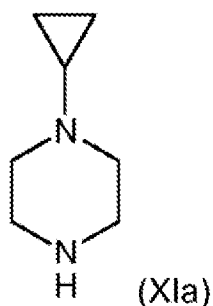
- 5 Foreliggende oppfinnelse er videre rettet på en fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel (XIa), som omfatter



- omsetning av en egnet substituert forbindelse med formel (XX), der X er hydrogen eller
 10 en egnet valgt nitrogenbeskyttende gruppe og der Z er valgt blant egnede avspaltbare grupper og der begge Z-substituenten er like, med en forbindelse med formel (XXIa), i et organisk oppløsningsmiddel som THF, toluen, DMF, 2-metyl-THF og acetonitril, for å gi den tilsvarende forbindelse med formel (XIa),
 eller når X er hydrogen, omsetning av forbindelsen med formel (XX) med forbindelsen
 15 med formel (XXIa) som det tilsvarende syreaddisjonssalt i vann, for å gi den tilsvarende forbindelse med formel (XIa).

I en utførelsesform er oppfinnelsen videre rettet mot en fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel (XIa)

20



også kjent som 1-cyklopropyl-piperazin. Forbindelsen med formel (XIa) er nyttig som mellomprodukt ved syntese av forbindelser med formel (I) og mer spesielt ved syntese av forbindelser med formel (Ia).

25

Oppfinnelsen er videre rettet mot et produkt fremstilt i henhold til en hvilken som helst av de her beskrevne prosesser.

Illustrerende for oppfinnelsen er et farmasøytisk preparat omfattende en farmasøytisk akseptabel bærer og et produkt ifølge en hvilken som helst av de her beskrevne prosesser. En illustrasjon av oppfinnelsen er et farmasøytisk preparat fremstilt ved
 5 blanding av et produkt fremstilt ifølge en hvilken som helst av de her beskrevne prosesser og en farmasøytisk akseptabel bærer. Illustrerende for oppfinnelsen er en fremgangsmåte for fremstilling av et farmasøytisk preparat omfattende blanding av et produkt fremstilt ifølge en hvilken som helst av de her beskrevne prosesser og en farmasøytisk akseptabel bærer.

10

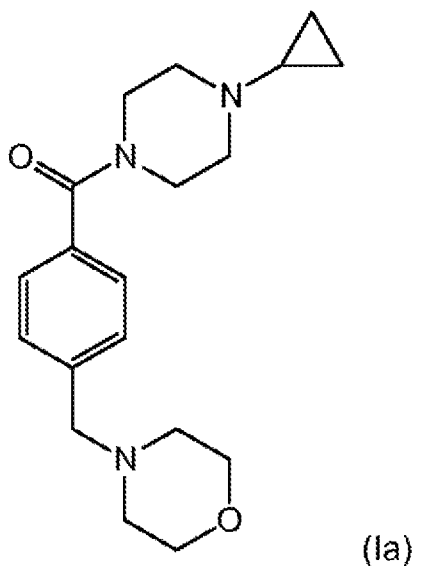
Eksempler på det som her er beskrevet er metoder for behandling av en forstyrrelse mediert av histamin, fortrinnsvis H₃-histaminreseptoren, (valgt fra gruppen bestående av neurologiske forstyrrelser inkludert søvn/våke- og pirring/vigilansforstyrrelser (f. eks. insomnia og jetlag), oppmerksomhetsdefisitt-hyperaktivitetsforstyrrelser (ADHD),
 15 lærings- og hukommelsesforstyrrelser, kognitiv dysfunksjon, migrene, neurogen inflammasjon, demens, mild kognitiv forringelse (pre-demens), Alzheimers sykdom, epilepsi, narkolepsi, spiseforstyrrelser, obesitet, bevegelsessyke, vertigo, schizofreni, substansmisbruk, bipolare forstyrrelser, maniske forstyrrelser og depresjon, så vel som andre histamin H₃-reseptormedierede forstyrrelser som allergiske responser i de øvre
 20 luftveier, astma, kløe, nasal kongestion og allergisk rhinitt) omfattende administrering til et individ som trenger det av en terapeutisk effektiv mengde av et produkt fremstilt i henhold til en hvilken som helst av de her beskrevne prosesser eller et farmasøytisk preparat som beskrevet ovenfor.

25

Et annet eksempel på oppfinnelsen er bruken av et produkt fremstilt i henhold til en hvilken som helst av prosessene som beskrevet her ved fremstilling av et medikament for behandling av: (a) en søvn/våkeforstyrrelse, (b) en pirring/vigilansforstyrrelse, (c) insomnia, (d) jetlag, (e) oppmerksomhetsdefisitt-hyperaktivitetsforstyrrelse (ADHD), (f) en læringsforstyrrelse, (g) en hukommelsesforstyrrelse, (h) kognitiv dysfunksjon, (i)
 30 migrene, (j) neurogen inflammasjon, (k) demens, (l) mild kognitiv forringelse (pre-demens), (m) Alzheimers sykdom, (n) epilepsi, (o) narkolepsi, (p) en spiseforstyrrelse, (q) obesitet, (r) bevegelsessyke, (s) vertigo, (t) schizofreni, (u) substansmisbruk, (v) bipolar forstyrrelse, (w) manisk forstyrrelse, (x) depresjon, (y) øvre luftveis allergisk respons, (z) astma, (aa) kløe, (bb) nasal kongestion eller (cc) allergisk rhinitt, hos et
 35 individ som trenger det.

Detaljert beskrivelse av oppfinnelsen

Foreliggende oppfinnelse er rettet mot fremgangsmåter for fremstilling av forbindelser med formel (Ia)



Forbindelsene med formel (Ia) ifølge oppfinnelsen er nyttige for behandling av forstyrrelser og tilstander mediert av en histaminreseptor, særlig H₃-reseptoren.

Spesielt kan forbindelsene benyttes ved metoder for behandling eller forhindring av

10 neurologiske eller neuropsykiatriske forstyrrelser inkludert søvn/våke og
 pirrings/vigilansforstyrrelser (f. eks. insomnia og jetlag), oppmerksomhetsdefisit-
 hyperaktivitetsforstyrrelser (ADHD), lærings- og hukommelsesforstyrrelser, kognitiv
 dysfunksjon, migrene, neurogen inflammasjon, demens, mild kognitiv forringelse (pre-
 demens), Alzheimers sykdom, epilepsi, narkolepsi med eller uten assosiert katapleksi,
 15 katapleksi, forstyrrelser i søvn/våke homeostase, idiopatisk somnolens, eksessiv dagtid
 søvnighet (EDS), sirkadisk rytme forstyrrelser, søvn/tretthetsforstyrrelser, tretthet,
 søvnighet assosiert med søvnapne, søvnforringelse på grunn av perimenopausale
 hormonelle skift, Parkinsons-relatert tretthet, MS-relatert tretthet, depresjonsrelatert
 tretthet, kjemoterapi-indusert tretthet, spiseforstyrrelser, obesitet, bevegelsessyke,
 20 vertigo, schizofreni, substansmisbruk, bipolare forstyrrelser, maniske forstyrrelser og
 depresjon, så vel som andre forstyrrelser der histamin H₃-reseptoren er involvert, som
 for eksempel ved allergiske responser i de øvre luftveier, astma, kløe, nasal kongestion
 og allergisk rhinitt, hos et individ som trenger det. For eksempel beskrives metoder for å
 forhindre, inhibere progresjonen av eller behandling av allergiske responser i de øvre
 25 luftveier, astma, kløe, nasal kongestion og allergisk rhinitt. Eksessiv dagtidssøvnighet

(EDS) kan inntre med eller uten assosiert søvnapne, skiftarbeid, fibromyalgi, MS og lignende.

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan benyttes ved metoder for terapi eller prevensjon
 5 av sykdomstilstander valgt fra gruppen bestående av: Kognitive forstyrrelser, søvnforstyrrelser, psykiatriske forstyrrelser og andre forstyrrelser.

Kognitive forstyrrelser inkluderer for eksempel demens, Alzheimers sykdom (Panula, P. et al., Soc. Neurosci. Abstr. 1995, 21, 1977), kognitiv dysfunksjon, mild kognitiv
 10 forringelse (pre-demens), oppmerksomhetsdefisit-hyperaktivitetsforstyrrelse (ADHD), oppmerksomhetsdefisitforstyrrelser og lærings- og hukommelsesforstyrrelser (Barnes, J. C. et al., Soc. Neurosci. Abstr. 1993, 19, 1813). Læring- og hukommelsesforstyrrelser inkluderer for eksempel læringsforringelse, hukommelsesforringelse, aldersrelatert kognitiv reduksjon og hukommelsestap. H₃-antagonister har vist seg å forbedre
 15 hukommelsen i et antall hukommelsestester, inkludert den eleverte plusslabyrint for mus (Miyazaki, S. et al. Life Sci. 1995, 57(23), 2137- 2144), en to-prøves plass-erkjennelsesoppgave (Orsetti, M. et al. Behav. Brain Res. 2001, 124(2), 235-242), den passive unngåelsestest hos mus (Miyazaki, S. et al. Meth. Find. Exp. CHn. Pharmacol. 1995, 17(10), 653-658) og den radiale labyrint hos rotter (Chen, Z. Acta Pharmacol.
 20 Sin. 2000, 21 (10), 905-910). Videre ble, ved spontant hypertensive rotter, en dyremodell fra læringsforringelser i oppmerksomhetsdefisitforstyrrelser, H₃-antagonister påvist å forbedre hukommelsen (Fox, G. B. et al. Behav. Brain Res. 2002, 131 (1 -2), 151 -161).

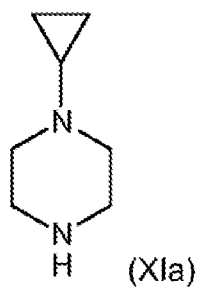
25 Søvnforstyrrelser inkluderer for eksempel insomnia, forstyrret søvn, narkolepsi (med eller uten assosiert katapleksi), katapleksi, forstyrrelser ved søvn/våke homeostase, idiopatisk somnolens, eksessiv dagtidssøvnighet (EDS), cirkadisk rytmeforstyrrelser, tretthet, letargi, REM-adferdsforstyrrelse og jetlag. Tretthet og/eller søvnforringelse kan forårsakes av eller være assosiert med forskjellige kilder, som for eksempel søvnapne,
 30 perimenopausale hormonelle skift, Parkinsons sykdom, multippel sklerose (MS), depresjon, kjemoterapi eller skiftarbeidopplegg.

Psykiatriske forstyrrelser inkluderer for eksempel schizofreni (Schlicker, E. and Marr, I., Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 1996, 353, 290-294), bipolare
 35 forstyrrelser, maniske forstyrrelser, depresjon (Lamberti, C. et al. Br. J. Pharmacol. 1998, 123(7), 1331-1336; Perez-Garcia, C. et al. Psychopharmacology 1999, 142(2), 215-220) (se også: Stark, H. et al., Drugs Future 1996, 21 (5), 507-520; og Leurs, R. et

al., Prog. Drug Res. 1995, 45, 107-165, og de der angitte referanser), obsessiv-kompulsiv forstyrrelse og post-traumatisk stressforstyrrelse.

Andre forstyrrelser inkluderer for eksempel bevegelsessyke, vertigo (inkludert vertigo og benign postural vertigo), tinnitus, epilepsi (Yokoyama, H. et al., Eur. J. Pharmacol. 1993, 234, 129-133), migrene, neurogen inflammasjon, spiseforstyrrelser (Machidori, H. et al., Brain Res. 1992, 590, 180-186), obesitet, substansmisbruksforstyrrelser, bevegelsesforstyrrelser (f. eks. restless leg syndrom) og øyerelaterte forstyrrelser (f. eks. makular degenerering og retinitis pigmentosa).

Foreliggende oppfinnelse er videre rettet mot fremgangsmåter for fremstilling av forbindelser med formel (XIa)



Forbindelsene med formel (XIa) er nyttige som mellomprodukter ved fremstilling av forbindelser med formel (Ia).

Som benyttet her, henviser "C_{a-b}" (der a og b er hele tall) til en rest inneholdende fra og med a til og med b karbonatomer. For eksempel angir C₁₋₃ en rest inneholdende 1, 2 eller 3 karbonatomer.

Som benyttet her, skal "halo" eller "halogen" bety enverdige rester av klor, brom, fluor og jod.

Som benyttet her, skal uttrykket "alkyl", enten benyttet alene eller som del av en substituentgruppe, inkludere rette og forgrenede, mettede karbonkjeder. For eksempel inkluderer alkylrester metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sek-butyl, t-butyl, pentyl og lignende. Hvis ikke annet er sagt, skal "lavere" når benyttet med alkyl, bety en karbonkjede på 1-4 karbonatomer. "Alkylene" henviser til en toverdig hydrokarbylgruppe, som metylen (-CH₂-), etylen (-CH₂-CH₂-) eller propylen (-CH₂CH₂CH₂-), og så videre.

Som benyttet her, henviser uttrykket "alkylen" til en toverdig, rett eller forgrenet alkyl gruppe. Egnede eksempler inkluderer, men er ikke begrenset til, metylen, etylen, n-propylen og lignende.

- 5 Som benyttet her og hvis ikke annet er sagt, skal "alkenyl" bety en alkylengruppe med minst to hydrogenatomer erstattet med en pi-binding for å danne en karbon-karbon dobbeltbinding, som propenyl, butenyl, pentenyl og så videre. Der alkenylgruppen er R⁸ eller R⁹, er den åpne rest (festepunktet for resten av molekylet) på et sp³ karbon, som illustrert ved allyl, og dobbeltbindingen eller -bindingene er derfor minst alfa (hvis ikke
10 beta, gamma, osv.) til den åpne rest.

Som benyttet her, henviser "alkyliden" til en mettet eller umettet, forgrenet, rett eller cyklisk toverdig hydrokarbonrest avledet ved fjerning av to hydrogenatomer fra det samme karbonatom av et opphavsalkan, -alken eller -alkyn. Det toverdige restsenter
15 danner en dobbeltbinding med et enkelt atom av resten av molekylet. Typiske alkylidenrester inkluderer, men er ikke begrenset til, etanytiden; propylidener som propan-1-yliden, propan-2-yliden, syklopropan-1-yliden; butylidener som butan-1-yliden, butan-2-yliden, 2-metyl-propan-1-yliden, syklobutan-1-yliden; og lignende.

- 20 Som benyttet her og hvis ikke annet er sagt, skal "alkoksy" angi en oksygeneterrest av de ovenfor angitte rette eller forgrenede alkylgrupper. For eksempel kan nevnes metoksy, etoksy, n-propoksy, sek-butoksy, t-butoksy, n-heksyloksy og lignende.

Som benyttet her og hvis ikke annet er sagt, skal "cykloalkyl" angi en 3 til 8-leddet,
25 mettet, monocyklisk, karbocyklisk ringstruktur. Egnede eksempler er syklopropyl, syklobutyl, syklopentyl, sykloheksyl, sykloheptyl og syklooktyl.

Som benyttet her og hvis ikke annet er sagt, skal "cykloalkenyl" angi en 3 til 8-leddet, delvis umettet, monocyklisk, karbocyklisk ring, der ringstrukturen inneholder minst en
30 dobbeltbinding. Egnede eksempler er sykloheksenyl, syklopentenyl, sykloheptenyl, syklooktenyl, sykloheks-1,3-dienyl og lignende.

Som benyttet her og hvis ikke annet er sagt, skal "aryl" henvise til karbocykliske, aromatiske grupper som fenyl, naftyl og lignende. Toverdige rester inkluderer fenylene
35 (-C₆H₄-) som fortrinnsvis er fen-1,4-diyl, men som også kan være fen-1,3-diyl.

Som benyttet her og hvis ikke annet er sagt, skal "aralkyl" bety en hvilken som helst alkylgruppe substituert med en arylgruppe som fenyl, naftyl og lignende. Eksempler på aralkyler er benzyl, fenetyl og fenylpropyl.

- 5 Som benyttet her og hvis ikke annet er sagt, skal "karbocyklyl" bety en hvilken som helst cyklisk gruppe bestående av 3-12 karbonatomer, særlig 6-9 karbonatomer, i skjelettringen eller -ringene, hvis karbocyklen er en fusert eller spirobicyklisk eller -tricyklisk gruppe. En karbocykel kan være mettet, umettet, delvis umettet eller aromatisk. Eksempler inkluderer cykloalkyl, cykloalkenyl, cykloalkynyl; spesifikke
10 eksempler er fenyl, benzyl, indanyl og bifenyl. En karbocykel kan ha substituenten som ikke er karbon eller hydrogen, for eksempel hydroksy, halo, halometyl og så videre som angitt annetsteds her.

- Som benyttet her og hvis ikke annet er sagt, skal uttrykkene "heterocykel",
15 "heterocyklyl" og "heterocyklo" angi tre-, fire-, fem-, seks-, syv- eller åtte-leddede monocykliske, ni- eller ti-leddede bicykliske eller tretten- eller fjorten-leddede tricykliske ringstrukturer inneholdende minst en heteroatomdel valgt fra gruppen bestående av NH, O, SO, SO₂, (C=O) og S, og fortrinnsvis NH, O eller S, eventuelt inneholdende 1 til 4 ytterligere heteroatomer i hver ring. I visse utførelsesformer
20 inneholder heterocyklylen mellom 1 og 3 eller mellom 1 og 2 ytterligere heteroatomer. Hvis ikke annet er spesifisert, kan en heterocyklyl være mettet, delvis umettet, aromatisk eller delvis aromatisk. Heterocyklylgruppen kan være bundet til et hvilket som helst heteroatom eller karbonatom som gir dannelse av en stabil struktur.

- 25 Eksempler på monocykliske, heterocyklisk grupper kan inkludere pyrrolidinyl, pyrrolyl, indolyl, pyrazolyl, oksetanyl, pyrazolinyl, imidazolyl, imidazolinyl, imidazolidinyl, oksazolyl, oksazolidinyl, isoksazolyl, isoksazolyl, tiazolyl, tiadiazolyl, tiazolidinyl, isotiazolyl, isotiazolidinyl, furyl, tetrahydrofuryl, tienyl, oksadiazolyl, piperidinyl, piperazinyl, 2-oksopiperazinyl, 2-oksopiperidinyl, 2-oksopyrrolidinyl, 2-oksazepinyl,
30 azepinyl, heksahydroazepinyl, 4-piperidinyl, pyridyl, N-okso-pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrotiopyranyl, tetrahydrotiopyranyl sulfon, morfolinyl, tiomorfolinyl, tiomorfolinylsulfoksid, tiomorfolinylsulfon, 1,3-diksolan og tetrahydro-1,1-dioksotienyl, dioksanyl, isotiazolidinyl, tietanyl, tiiranyl, triazinyl, triazolyl, tetrazolyl, azetidinyll og lignende.

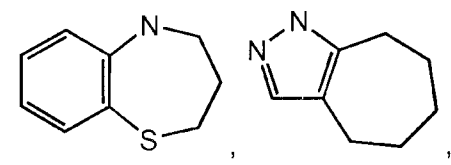
35

Når for eksempel Q er en mettet 3-12-leddet, N-forbundet heterocyklyl, inneholder Q nødvendigvis minst ett nitrogen, og karbonatomene er sp³ hybridisert. Der Q er en

fusert, bicyklisk heterocyklyl, er karbonatomene i ringen bundet til L sp^3 hybridisert, forutsatt at naboringen (og de felles karbonatomer) kan være sp^2 , for eksempel som en indanyl der ett av karbonatomene er erstattet med nitrogen.

- 5 Generelt inkluderer eksempelvis bicykliske heterocyklyler benzotiazolyl, benzoksazolyl, benzoksazinyl, benzotienyl, quinuklidinyl, quinolinyl, quinolinyl-N-oksid, tetrahydroisoquinolinyl, isoquinolinyl, benzimidazolyl, benzopyranyl, indolizinyl, benzofuryl, kromonyl, kumarinyl, cinnolinyl, quinoksalinyl, indazolyl, pyrrolopidyl, furopyridinyl (slik som furo{2,3-c}pyridinyl, furo{3,1-b}pyridinyl), eller furo{2,3-
10 b}pyridinyl), dihydroisoindolyl, dihydroquinazolinyl (slik som 3,4-dihydro-4-okso-quinazolinyl), tetrahydroquinolinyl (slik som 1,2,3,4- tetrahydroquinolinyl), tetrahydroisoquinolinyl (slik som 1,2,3,4- tetrahydroisoquinolinyl), benzisotiazolyl, benzisoksazolyl, benzodiazinyl, benzofurazanyl, benzotiopyranyl, benzotriazolyl, benzpyrazolyl, dihydrobenzofuryl, dihydrobenzotienyl, dihydrobenzotiopyranyl,
15 dihydrobenzotiopyranylsulfon, dihydrobenzopyranyl, indolinyl, isoindolyl, tetrahydroindoazolyl (slik som 4,5,6,7-tetrahydroindazolyl), isokromanyl, isoindolinyl, naftiridinyl, ftalazinyl, piperonyl, purinyl, pyridopyridyl, quinazolinyl, tetrahydroquinolinyl, tienofuryl, tienopyridyl, tienotienyl,

20

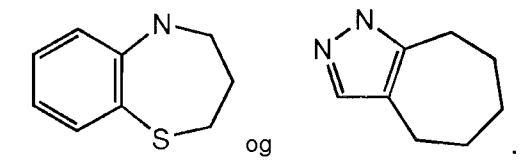


og lignende.

- Eksempler på tricykliske, heterocykliske grupper er akridinyl, fenoksazinyl, fenazinyl,
25 fenotiazinyl, karbozolyl, perminidinyl, fenantrolinyl, karbolinyl, naftotienyl, tiantrenyl og lignende.

- Foretrukne heterocyklylgrupper inkluderer morfolinyl, tiomorfolinyl, piperidinyl, piperazinyl, pyrrolidinyl, pyrimidinyl, pyridyl, pyrrolyl, imidazolyl, oksazolyl,
30 isoksazolyl, akridinyl, azepinyl, heksahydroazepinyl, azetidyl, indolyl, isoindolyl, tiazolyl, tiadiazolyl, quinolinyl, isoquinolinyl, 1,2,3,4- tetrahydroquinolinyl, 1,3,4-trihydroisoquinolinyl, 4,5,6,7-tetrahydroindadolyl, benzoksazinyl, benzoksazolyl, benzotiazolyl, benzimidazolyl, tetrazolyl, oksadiazolyl,

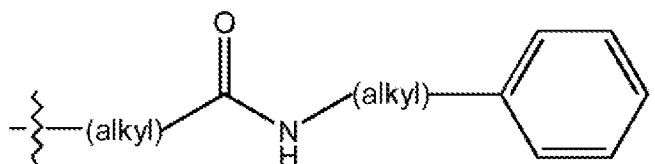
13



Som benyttet her og hvis ikke annet er sagt, skal uttrykket "heterocyklyl-alkyl" eller "heterocyklyl-alkylen" angi enhver alkylgruppe substituert med en heterocyklylgruppe, der heterocyklyl-alkylgruppen er bundet via alkyldelen til den sentral del av molekylet. Egnede eksempler på heterocyklyl-alkylgrupper er, men er ikke begrenset til, piperidinylmetyl, pyrrolidinylmetyl, piperidinyletyl, piperazinylmetyl, pyrrolylbutyl, piperidinylisobutyl, pyridylmetyl, pyrimidyletyl og lignende.

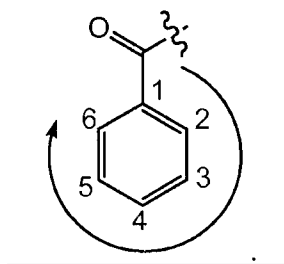
- Når en spesiell gruppe er "substituert" (f. eks. alkyl, alkylene, cykloalkyl, aryl, heterocyklyl, heteroaryl), kan gruppen ha en eller flere substituent, spesielt fra en til fem substituent, mer spesielt fra en til tre substituent, og aller helst fra en til to substituent, uavhengig valgt fra listen bestående av substituent.
- Det er ment at definisjonen av en hvilken som helst substituent eller variabel ved en spesiell lokasjon i et molekyl er uavhengig av dens definisjoner annetsteds i molekylet. Det skal være klart at substituent og substitueringsmønstre på forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan velges av fagmannen på området for å gi forbindelser som er kjemisk stabile og som lett kan syntetiseres ved teknikker velkjente på området så vel som de som er nevnt her.

Under standardnomenklaturen som benyttes i foreliggende beskrivelse, er den terminale del av den angitte sidekjede beskrevet først, fulgt av nabofunksjonaliteten mot festepunktet. For eksempel henviser en "fenyl(alkyl)amido(alkyl)" substituent til en gruppe med formelen



Hvis ikke annet er sagt, skal posisjonen på kjernefenylringen av forbindelsene med formel (I) hvortil R^2 -, R^3 - og $-(CH_2)_m$ -Q substituentgruppene er bundet være definert som angitt i urviserretning rundt fenylingen, idet man begynner med karbonatomet hvortil $-C(O)$ -gruppen er bundet, slik det er angitt nedenfor

14



I forbindelsene med formel (I) ifølge oppfinnelsen kan R^2 , R^3 og $-(CH_2)_m-Q$ være bundet kun i 2-, 3- og/eller 4-posisjon. Videre er 5- og 6-posisjonene usubstituert. I

5 forbindelsene med formel (I) er således posisjonene hvortil R^2 , R^3 og $-(CH_2)_m-Q$ er bundet angitt som nedenfor:

2-posisjon	3-posisjon	4-posisjon
R^2	R^3	$-(CH_2)_m-Q$
R^3	R^2	$-(CH_2)_m-Q$
R^2	$-(CH_2)_m-Q$	R^3
R^3	$-(CH_2)_m-Q$	R^2
$-(CH_2)_m-Q$	R^2	R^3
$-(CH_2)_m-Q$	R^3	R^2

Forkortelser som benyttet i beskrivelsen, spesielt i skjemaer og eksempler, er som

10 følger:

BOC	=	t-butoksykarbonyl
Cbz	=	benzyloksykarbonyl
CDI	=	1,1-karbonyldiimidazol
15 DCC	=	N,N'-dicykloheksyl-karbodiimid
DIPEA	=	diisopropyletylamin
DMF	=	dimetylformamid
ECF	=	etylklorformat
EDAC	=	1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimidhydroklorid
20 HATU	=	O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N''-tetrametyluronium-heksafluorfosfat
HBTU	=	O-(1H-benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N''-tetrametyluronium-heksafluorfosfat

	HOBt	=	1-hydroksybenzotriazol
	HPLC	=	høyytelsesvæskrokromatografi
	IBCF	=	isobutylklorformat
	IPA	=	isopropylalkohol
5	NaBH(OAc) ₃	=	natriumtriacetoksyborhydrid
	NMR	=	kjernemagnetisk resonans
	OBt	=	-O-(1-benzotriazolyl)
	OMs	=	-O-mesyl (-O-SO ₂ -CH ₃)
	OTf	=	-O-triflyl (-O-SO ₂ -CF ₃)
10	OTs	=	-O-tosyl (O-SO ₂ -(4-metylfenyl))
	TBTU	=	O-(1H-benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluronium- tertafluorborat
	TEA eller Et ₃ N	=	trietylamin
	THF	=	tetrahydrofuran

15

Uttrykket ”individ” som benyttet her henviser til et dyr, særlig et pattedyr, mest spesielt et menneske, som er gjenstand for behandling, observasjon eller forsøk.

Uttrykket ”terapeutisk effektiv mengde” som benyttet her betyr at mengden av aktiv forbindelse eller farmasøytisk middel som elisiterer den biologiske eller medisinske respons i et vevsystem, et dyr eller et menneske som tilsiktes av en forsker, veterinær, lege eller annet personale, som inkluderer prevensjon, inhibering av start eller lindring av symptomer av sykdommen eller forstyrrelsen som behandles.

Som benyttet her er uttrykket ”preparat” ment å omfatte et produkt omfattende de spesifiserte bestanddeler i de spesifiserte mengder så vel som et hvilket som helst produkt som resulterer, direkte eller indirekte, i kombinasjoner av de spesifiserte bestanddeler i de spesifiserte mengder.

For å gi en mer konsis beskrivelse, er noen av de kvantitative uttrykk som gis her ikke kvalifisert med uttrykket ”rundt”. Det skal være klart at overalt hvor uttrykket ”rundt” benyttes eksplisitt eller ikke, er hver mengde som gitt her ment å henvise til den virkelige gitte verdi, og den er også ment å henvise til approksimeringen til en slik gitt verdi som rimelig vil tolkes basert på fagmannens kunnskap, inkludert tilnærmelser på grunn av forsøks- og/eller målebetingelser for en slik gitt verdi.

Som benyttet her og hvis ikke annet er sagt, skal uttrykket "avspaltbar gruppe" bety et ladet eller uladet atom eller en gruppe som går ut under en substituerings- eller fortrenningsreaksjon. Egnede eksempler inkluderer, men er ikke begrenset til, Br, Cl, imidazolyl og lignende.

5

Som benyttet her og hvis ikke annet er sagt, skal uttrykket "nitrogenbeskyttende gruppe" bety en gruppe som kan være festet til et nitrogenatom for å beskytte dette mot å delta i en reaksjon og som lett kan fjernes etter reaksjonen. Egnede nitrogenbeskyttende grupper inkluderer, men er ikke begrenset til, karbamater, grupper med formelen $-C(O)O-R$ der R for eksempel er metyl, etyl, t-butyl, benzyl, fenyletyl, $CH_2=CH-CH_2-$ og lignende; amider, grupper med formelen $-C(O)-R'$ der R' for eksempel er metyl, fenyl, trifluormetyl og lignende; N-sulfonylderivater - grupper med formelen $-SO_2-R''$ der R'' for eksempel er tolyl, fenyl, trifluormetyl, 2,2,5,7,8-pentametylkroman-6-yl-, 2,3,6-trimetyl-4-metoksybenzen og lignende. Andre egnede nitrogenbeskyttende grupper kan finnes i litteraturen, for eksempel T. W. Greene & P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991.

Fagmannen på området vil erkjenne at der et reaksjonstrinn ifølge oppfinnelsen kan gjennomføres i et antall oppløsningsmidler eller oppløsningsmiddelsystemer, kan reaksjonstrinnet også gjennomføres i en blanding av egnede oppløsningsmidler eller systemer av slike.

Der prosessene for fremstilling av forbindelsene ifølge oppfinnelsen gir opphav til blanding av stereoisomerer, kan disse separeres ved konvensjonelle teknikker som preparativ kromatografi. Forbindelsene kan fremstilles i racemisk form, eller individuelle enantiomerer kan fremstilles enten ved enantiospesifikk syntese eller ved oppløsning. Forbindelsene kan for eksempel oppløses i komponentenantimerene ved standard teknikker, som dannelsen av diastereomere par ved saltdannelse med en optisk aktiv syre, som (-)-di-p-toluoyl-D-vinsyre og/eller (+)-di-p-toluoyl-L-vinsyre, fulgt av krystallisering og regenerering av den frie base. Forbindelsene kan oppløses ved dannelsen av diastereomere estere eller amider, fulgt av kromatografisk separering og fjerning av den chirale hjelpeforbindelse. Alternativt kan forbindelsene oppløses ved bruk av en chiral HPLC-kolonne.

Under en hvilken som helst av prosessene for fremstilling av forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan det være nødvendig og/eller ønskelig å beskytte sensitive eller reaktive grupper på et hvilket som helst av de angjeldende molekyler. Dette kan oppnås

ved hjelp av konvensjonelle beskyttende grupper, som de som er beskrevet i Protective Groups in Organic Chemistry, red. J. F. W. McOmie, Plenum Press, 1973; og T. W. Greene & P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991. De beskyttende grupper kan fjernes på et hensiktsmessig tidspunkt ved bruk av i
5 og for seg kjente metoder.

Der forbindelsene ifølge oppfinnelsen har minst ett chiralt senter, kan de i henhold til dette foreligge som enantiomerer. Der forbindelsene har to eller flere chirale sentra, kan de i tillegg foreligge som diastereomerer. Det skal være klart at alle slike isomerer og
10 blandinger derav er omfattet innen oppfinnelsens ramme. Fortrinnsvis, der forbindelsen er til stede som en enantiomer, er enantiomeren til stede i et enantiomeroverskudd på større enn eller lik rundt 80%, mer spesielt større enn eller lik rundt 90%, og aller helst større enn eller lik rundt 95%, spesielt større enn eller lik rundt 98%, og aller helst større enn eller lik rundt 99%. Tilsvarende, når forbindelsen er til stede som en
15 diastereomer, er diastereomeren til stede som et diastereomeroverskudd større enn eller lik rundt 80%, fortrinnsvis større enn eller lik rundt 90%, helst større enn eller lik rundt 95%, helst større enn eller lik rundt 98%, og aller helst større enn eller lik rundt 99%.

Videre kan noen av de krystallinske former av forbindelsene ifølge oppfinnelsen
20 foreligge som polymorfer og er som sådanne ment å være inkludert innen oppfinnelsens ramme. I tillegg kan noen av forbindelsene ifølge oppfinnelsen danne solvater med vann (dvs. hydrater) eller vanlige organiske oppløsningsmidler, og slike solvater er også ment å være omfattet av oppfinnelsens ramme.

25 For bruk i medisin, henviser salter av forbindelsene ifølge oppfinnelsen til ikke-toksiske "farmasøytisk akseptable salter". Andre salter kan imidlertid være nyttige ved fremstilling av forbindelser ifølge oppfinnelsen eller deres farmasøytisk akseptable salter. Egnede farmasøytisk akseptable salter av forbindelsene inkluderer syreaddisjons-salter som for eksempel kan dannes ved blanding av en oppløsning av forbindelsen med
30 en oppløsning av en farmasøytisk akseptabel syre som salt-, svovel-, fumar-, malein-, rav-, eddik-, benzo-, sitron-, vin-, karbon- eller fosforsyre. Videre, når forbindelsene ifølge oppfinnelsen bærer en sur del, kan egnede farmasøytisk akseptable salter derav inkludere alkalimetallsalter, som natrium- eller kaliumsalter; jordalkalimetallsalter, som kalsium- eller magnesiumsalter; og salter dannet med egnede organiske ligander, f. eks.
35 kvaternære ammoniumsalter. Således inkluderer representative farmasøytisk akseptable salter de følgende:

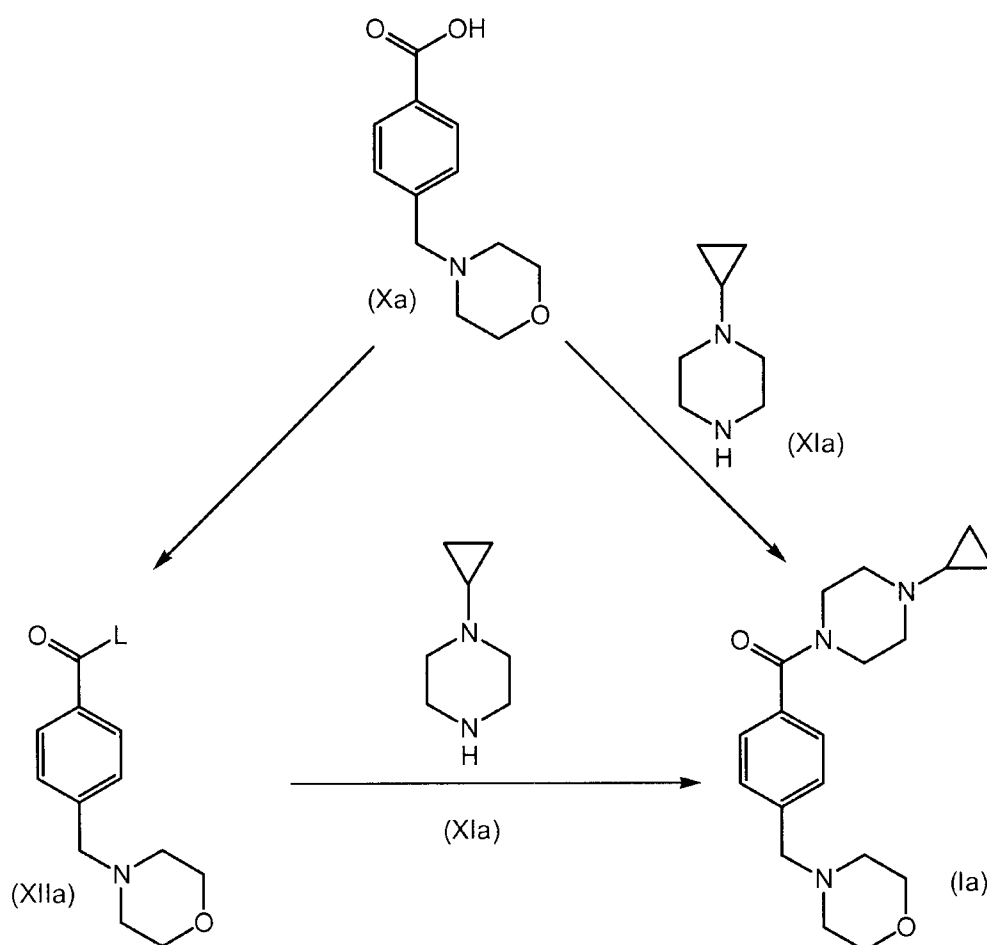
Acetat, benzenesulfonat, benzoat, bikarbonat, bisulfat, bitartrat, borat, bromid, kalsiumedetat, camsylat, karbonat, klorid, clavulanat, citrat, dihydroklorid, edetat, edisylat, estolat, esylat, fumarat, gluceptat, glukonat, glutamat, glykollylarsanilat, heksylresorcinat, hydrabamin, hydrobromid, hydroklorid, hydroksynaftoat, jodid, isotionat, laktat, laktobionat, laurat, malat, maleat, mandelat, mesylat, metylbromid, metylnitrat, metylsulfat, mucat, napsylat, nitrat, N-metylglukaminammoniumsalt, oleat, pamoat (embonat), palmitat, pantotenat, fosfat/difosfat, polygalakturonat, salicylat, stearat, sulfat, subacetat, succinat, tannat, tartrat, teoclat, tosylat, trietiodid og valerat.

Representative syrer og baser som kan benyttes ved fremstilling av farmasøytisk akseptable salter inkluderer de følgende: Syrer, inkludert eddik-, 2,2-dikloreddik-, acylerte amino-, adipin-, algin-, askorbin-, L-aspartin-, benzensulfon-, benzo-, 4-acetamidobenzo-, (+)-kamfor-, kamforsulfon-, (+)-(1S)-kamfor-10-sulfon-, kaprin-, kapron-, kapryl-, kanel-, citron-, cyklamin-, dodecylsvovel-, etan-1,2-disulfon-, etansulfon-, 2-hydroksy-etansulfon-, maur-, fumar-, galaktarin-, gentisin-, glukohexon-, D-glukon-, D-glukoron-, L-glutamin-, α -okso-glutar-, glykol-, hipur-, hydrobrom-, salt-, (+)-L-melke-, ($\pm$)-DL-melke-, laktobion-, malein-, (-)-L-eple-, malon-, ($\pm$)-DL-mandel-, metansulfon-, naftalen-2-sulfon-, naftalen-1,5-disulfon-, 1-hydroksy-2-nafton-, nikotin-, salpeter-, olje-, orotin-, oksal-, palmitin-, pamoin-, fosfor-, L- pyroglutamin-, salicyl-, 4-amino-salicyl-, sebasin-, stearin-, rav-, svovel-, tannin-, (+)-L-vin-, tiocyan-, p-toluensulfon- og undecylensyre; og

baser inkludert ammoniakk, L-arginin, benethamin, benzathin, kalsiumhydroksid, kolin, deanol, dietanolamin, dietylamin, 2-(dietylamin)- etanol, etanolamin, etylendiamin, N-metyl-glukamin, hydrabamin, 1H-imidazol, L-lysin, magnesiumhydroksid, 4-(2-hydroksyetyl)-morfolin, piperazin, kaliumhydroksid, 1-(2-hydroksyetyl)-pyrrolidin, sekundær amin, natriumhydroksid, trietanolin, trometamin og sinkhydroksid.

I en utførelsesform ifølge foreliggende oppfinnelse er foreliggende oppfinnelse rettet mot fremgangsmåten for fremstilling av en forbindelse valgt fra gruppen bestående av forbindelsen med formel (Ia) og farmasøytisk akseptable salter derav. I nok en utførelsesform er oppfinnelsen rettet mot fremgangsmåter for fremstilling av forbindelser valgt fra gruppen bestående av forbindelsen med formel (Ia) og dihydrokloridsaltet av forbindelse med formel (Ia).

I en utførelsesform er oppfinnelsen rettet mot en fremgangsmåte for fremstilling av forbindelsen med formel (Ia) som beskrevet i større detalj i Skjema 2 nedenfor.



Skjema 2

5 I henhold til dette, blir en egnet substituert forbindelse med formel (Xa), også kjent som 4-morfolin-4-ylmetyl-benzosyre, en kjent forbindelse, omsatt med en egnet substituert forbindelse med formel (XIa), også kjent som 1-cyklopropyl-piperazin, en kjent forbindelse; der forbindelsen med formel (XIa) fortrinnsvis er til stede i en mengde i området fra rundt 0,95 til rundt 1,25 molare ekvivalenter, mer spesielt rundt 1,1 molare
10 ekvivalenter;

i nærvær av et egnet valgt peptidkoblingsmiddel som HOBt/EDAC, ECF, IBCF, CDI, HATU, HBTU, TBTU, DCC og lignende, fortrinnsvis HOBt / EDAC; der koblingsmidlet er til stede i en mengde i området fra rundt en katalytisk mengde til
15 rundt en 1 molar ekvivalent (beregnet på den molare mengde av forbindelsen med formel (X)), fortrinnsvis rundt 1 molar ekvivalent;

i et organisk oppløsningsmiddel eller blanding derav, som toluen, acetonitril, etylacetat, DMF, THF, metylenklorid og lignende, fortrinnsvis en blanding av toluen og acetonitril i et volumforhold på rundt 4:1;

5 for å gi den tilsvarende forbindelse med formel (Ia).

Alternativt blir forbindelsen med formel (Xa) aktivert i henhold til kjente metoder for å gi den tilsvarende forbindelsen med formel (XIIa), der L er en egnet avspaltbar gruppe som klor, brom, -OC(O)-O-C₁₋₄ alkyl, imidazol og lignende, særlig klor. For eksempel, 10 og der den avspaltbare gruppe er klor, blir forbindelsen med formel (Xa) aktivert ved omsetning med en egnet valgt kilde for klor som tionylklorid, oksalyklorid og lignende.

Forbindelsen med formel (XIIa) omsettes med en egnet substituert forbindelse med formel (XIa), en kjent forbindelse eller forbindelse fremstilt ved kjente metoder; der 15 forbindelsen med formel (XIa) fortrinnsvis er til stede i en mengde et område fra rundt 1 til rundt 3 molare ekvivalenter, særlig fra rundt 1 til rundt 1,2 molare ekvivalenter; i nærvær av en egnet valgt tertiær organisk eller uorganisk base som TEA, NaOH, Na₂CO₃ og lignende, særlig en uorganisk base, og mer spesielt en 1:1 molar blanding NaOH:Na₂CO₃; der den tertiære organiske eller uorganiske base fortrinnsvis er til stede 20 i en mengde innen et område fra rundt 4 til rundt 10 molare ekvivalenter, og spesielt i en mengde innen området fra rundt 4 til rundt 6 molare ekvivalenter; i et oppløsningsmiddel eller en blanding av slike, som toluen, diklormetan, THF, vann og lignende, og særlig en blanding av toluen og vann, der molforholdet toluen:vann fortrinnsvis ligger i området fra rundt 2:1 til rundt 1:2, for å gi den tilsvarende 25 forbindelse med formel (Ia).

Forbindelsen med formel (Ia) kan eventuelt isoleres i henhold til kjente metoder som filtrering, oppløsningsmiddelfordamping, destillering og lignende. Forbindelsen med formel (Ia) kan videre eventuelt renses i henhold til kjente metoder, som 30 omkrystallisering, kolonnekromatografi og lignende. Fortrinnsvis blir forbindelsen med formel (Ia) isolert ved oppløsningsmiddelfordamping og renses ved saltdannelse som beskrevet nedenfor.

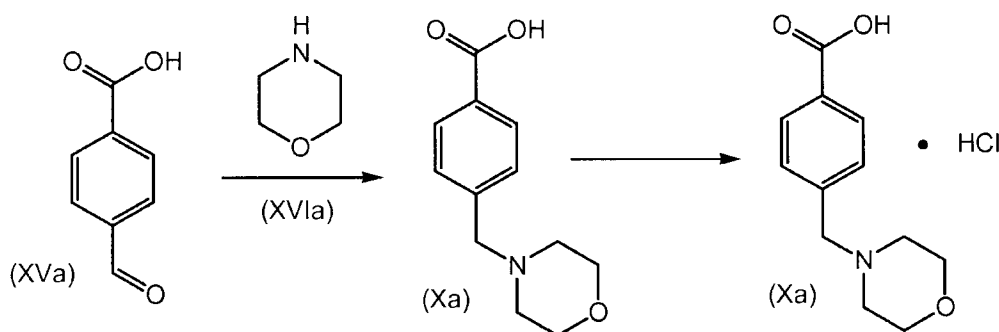
Alternativt blir forbindelsen med formel (Ia) omsatt med en egnet valgt syre for å gi det 35 tilsvarende syreaddisjonssaltet. Fortrinnsvis blir forbindelsen med formel (Ia) omsatt med HCl i et organisk oppløsningsmiddel, særlig i en alkohol som etylacetat, THF, dioksan, dietyletyl, IPA, etanol og lignende, og fortrinnsvis blir forbindelsen med

formel (Ia) omsatt med 5/6N HCl i IPA, for å gi det tilsvarende syreaddisjonssaltet. Fagmannen på området vil erkjenne at for forbindelsen med formel (Ia), omsatt med 5/6N HCl, er det tilsvarende syreaddisjonssaltet et dihydrokloridsalt. Mer spesielt gir prosessen det krystallinske dihydrokloridsalt.

5

Det krystallinske dihydrokloridsalt av forbindelsen med formel (Ia) blir videre eventuelt isolert og/eller rensset i henhold til kjente metoder, for eksempel isolert ved filtrering, oppløsningsmiddelfordamping og lignende, og rensset ved omkrystallisering, kolonne-kromatografi og lignende. Fortrinnsvis blir dihydrokloridsaltet av forbindelsen med
10 formel (Ia) rensset ved omkrystallisering fra en blanding av etanol:vann i et forhold 90L:15L.

Forbindelser med formel (X) er kjente forbindelser eller forbindelser som kan fremstilles i henhold til kjente metoder. Som eksempel skisserer Skjema 4 nedenfor en
15 fremgangsmåte for fremstilling av forbindelsen med formel (Xa).



Skjema 4

20

I henhold til dette, blir en egnet substituert forbindelse med formel (XVa), også kjent som 4-formyl-benzosyre, en kjent forbindelse eller forbindelse fremstilt ved kjente metoder, omsatt med en egnet substituert forbindelse med formel (XVIa), også kjent som morfolin, en kjent forbindelse; der forbindelsen med formel (XVIa) fortrinnsvis er
25 til stede i en mengde i området rundt 1 til rundt 5 molare ekvivalenter, eller et område innen dette, og mer spesielt er forbindelsen med formel (XVIa) til stede i en mengde i området rundt 1,5 til rundt 2,5 molare ekvivalenter, og aller helst til stede i en mengde i området rundt 1,25 til rundt 1,5 molare ekvivalenter; i nærvær av et reduksjonsmiddel som NaBH(OAc)₃, NaBH₄, natriumcyanoborhydrid og lignende, og særlig
30 NaBH(OAc)₃; der reduksjonsmidlet fortrinnsvis er til stede i en mengde i området rundt 1 til rundt 2 ekvivalenter, eller et hvilket som helst område innen dette, mer spesielt i en

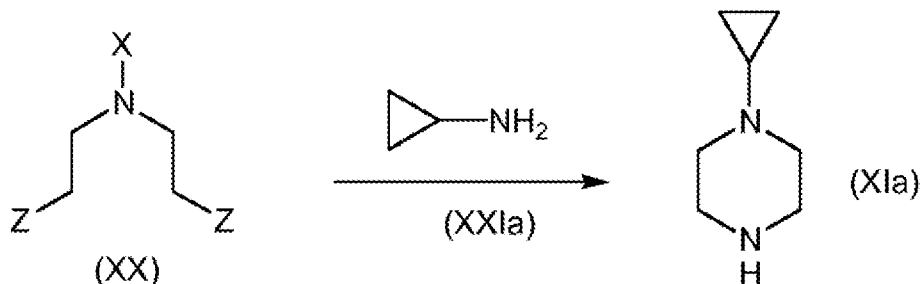
mengde i området rundt 1,25 til rundt 1,5 ekvivalenter; i et organisk oppløsningsmiddel som THF, toluen, acetonitril og lignende, særlig THF; for å gi den tilsvarende forbindelse med formel (Xa). Fortrinnsvis blir forbindelsen med formel (Xa) ikke isolert.

5

Forbindelsen med formel (Xa) omsettes med en egnet valgt syre som HCl, som vist ovenfor, i henhold til kjente metoder, for å gi det tilsvarende syreaddisjonssalt av forbindelsen med formel (Xa). Forbindelsen med formel (Xa) og/eller det tilsvarende syreaddisjonssalt av forbindelsen med formel (Xa) kan videre eventuelt isoleres og/eller
 10 renses i henhold til kjente metoder som filtrering, oppløsningsmiddelfordamping, destillering, kolonnekromatografi, omkrystallisering og lignende.

I en utførelsesform er oppfinnelsen rettet mot en fremgangsmåte for fremstilling av forbindelsen med formel (XIa), som beskrevet i større detalj i Skjema 6 nedenfor.

15



Skjema 6

I henhold til dette, blir en egnet substituert forbindelse med formel (XX), der X er
 20 hydrogen eller en egnet valgt nitrogenbeskyttende gruppe som -C(O)-CF₃, acetyl, benzoyl, BOC, Cbz og lignende, der fortrinnsvis X er hydrogen eller -C(O)-CF₃; og der Z er valgt blant avspaltbare grupper som -OMs, -O-SO₂-OH, -OTf, -OTs og lignende, og der begge Z-substituenten er like, fortrinnsvis er hver Z -OMs, en kjent forbindelse eller forbindelse fremstilt i henhold til kjente metoder;

25

omsatt med en forbindelse med formel (XXIa), også kjent som cyklopropylamin, en kjent forbindelse; der forbindelsen med formel (XXIa) fortrinnsvis er til stede i en mengde i området fra rundt 1 til rundt 2 molare ekvivalenter; i et organisk oppløsningsmiddel som THF, toluen, DMF, 2-metyl-THF, acetonitril og lignende,
 30 særlig THF; for å gi den tilsvarende forbindelse med formel (XIa).

Alternativt, når X er hydrogen, blir forbindelsen med formel (XX) omsatt med forbindelsen med formel (XXIa) som det tilsvarende syreaddisjonssalt, særlig det tilsvarende monosulfatsaltet. I henhold til dette, blir syreaddisjonssaltet av forbindelsen med formel (XX) der X er hydrogen, en kjent forbindelse eller forbindelse fremstilt ved kjente metoder, omsatt med en forbindelse med formel (XXIa), også kjent som 5 cyklopropylamin, en kjent forbindelse, der forbindelsen med formel (XXIa) fortrinnsvis er til stede i en mengde i området fra rundt 2 til rundt 4 molare ekvivalenter, mer spesielt i en mengde i området fra rundt 2 til rundt 3 molare ekvivalenter; i vann; for å gi den tilsvarende forbindelse med formel (XIa).

10

Forbindelsen med formel (XIa) kan videre isoleres i henhold til kjente metoder, for eksempel ved filtrering, oppløsningsmiddelfordamping, destillering og lignende; og/eller eventuelt renses ytterligere i henhold til kjente metoder, for eksempel ved kolonnekromatografi, omkrystallisering og lignende. Fortrinnsvis kan forbindelsen med 15 formel (XIa) isoleres ved destillering.

Fagmannen på området vil erkjenne at i reaksjonene som beskrevet i skjema 6 ovenfor virker forbindelsen med formel (XXIa) både som reagens og som base. Forbindelsen med formel (XXIa) kan videre, der det er hensiktsmessig, også virke som 20 oppløsningsmiddel.

Fagmannen på området vil videre erkjenne at reaksjonen mellom forbindelsen med formel (XXa) og forbindelsen med formel (XXIa) alternativt kan gjennomføres i nærvær av en ytterligere, tertiær organisk eller uorganisk base som TEA, DIPEA, 25 pyridin, kaliumkarbonat, cesiumkarbonat, natriumbikarbonat, natriumhydroksid, kaliumhydroksid og lignende, og bruken av nevnte ytterligere base tillater bruken av en mindre molar mengde av forbindelsen med formel (XXIa) enn i det tilfelle der ytterligere base tilsettes. For eksempel, der 1 molar ekvivalent av den ytterligere tertiære organiske eller uorganiske base benyttes, trenges det rundt 1 molar ekvivalent mindre av 30 forbindelsen med formel (XXIa).

Foreliggende oppfinnelse omfatter videre farmasøytiske preparater inneholdende en eller flere forbindelser med formel (Ia) med en farmasøytisk akseptabel bærer. Farmasøytiske preparater inneholdende en eller flere av forbindelsene ifølge 35 oppfinnelsen som beskrevet her som aktiv bestanddel kan fremstilles ved grundig blanding av forbindelsen(e) med en farmasøytisk bærer i henhold til konvensjonelle farmasøytiske komponderingsteknikker. Bæreren kan innta et vidt spektrum av former

avhengig av den ønskede administreringsvei (f. eks. oral eller parenteral). For flytende orale preparater som suspensjoner, eliksirer og oppløsninger benyttes egnede bærere og additiver og disse inkluderer vann, glykoler, oljer, alkoholer, smaksstoffer, preserveringsmidler, stabilisatorer, fargestoffer og lignende; for faste orale preparater
5 som pulvere, kapsler og tabletter kan det benyttes egnede bærere og additiver som inkluderer stivelser, sukkere, diluenter, granuleringsmidler, smøremidler, bindemidler, disintegreringsmidler og lignende. Faste orale preparater kan også belegges med stoffer som sukkere eller bli enterisk belagt for å modulere hovedsetet for absorpsjon. For parenteral administrering vil bæreren vanligvis bestå av sterilt vann, og andre
10 bestanddeler kan settes til for å øke oppløseligheten eller preserveringen. Injiserbare suspensjoner eller oppløsninger kan også fremstilles ved bruk av vandige bærere sammen med egnede additiver.

For å fremstille de farmasøytiske preparater ifølge oppfinnelsen, blir en eller flere av
15 forbindelsene ifølge oppfinnelsen som aktiv bestanddel grundig blandet med en farmasøytisk bærer i henhold til konvensjonelle farmasøytiske komponderings-teknikker, der bæreren kan ligge innen et vidt spektrum av former avhengig av formen for det preparat som ønskes for administrering, f. eks. oral eller parenteral administrering, for eksempel intramuskulær. Ved fremstilling av preparatene i oral
20 doseringsform, kan en hvilken som helst av de vanlige farmasøytiske medier benyttes. For flytende orale preparater, som for eksempel suspensjoner, eliksirer og oppløsninger, inkluderer egnede bærere og additiver vann, glykoler, oljer, alkoholer, smaksstoffer, preserveringsmidler, fargestoffer og lignende; for faste orale preparater, som for eksempel pulvere, kapsler, kapletter, gelcaps og tabletter, inkluderer egnede bærere og
25 additiver stivelser, sukkere, diluenter granuleringsmidler, lubrikanter, bindemidler, disintegreringsmidler og lignende. På grunn av deres enkle administrering, representerer tabletter og kapsler den mest fordelaktige orale doseringsenhetsform, i hvilket tilfelle faste farmasøytiske bærere åpenbart kan benyttes. Hvis ønskelig, kan tablettene være sukkerbelagt eller belagt enterisk ved standard teknikker. For parenteralia vil bæreren
30 vanligvis omfatte sterilt vann, selv om andre bestanddeler, for eksempel for å understøtte oppløselighet eller for preservering, kan inkluderes. Injiserbare suspensjoner kan også fremstilles, i hvilket tilfelle egnede flytende bærere, suspenderingsmidler og lignende kan benyttes. De farmasøytiske preparater som beskrives her og lignende inneholder den mengde av den aktive bestanddel som er nødvendig for å gi en effektiv
35 dose som beskrevet ovenfor.

Det er tatt sikte på at den daglige dose (administrert enten som enkeltdose eller som oppdelte doser) vil ligge i området 0,01 til 1000 mg per dag, mer spesielt fra 1 til 500 mg per dag, og helt spesielt fra 10 til 200 mg per dag. Uttrykt som dose per enhets-
kroppsvekt, vil en typisk dose være ventet å ligge mellom 0,0001 mg/kg og 15 mg/kg,
5 særlig mellom 0,01 mg/kg og 7 mg/kg, og spesielt mellom 0,15 mg/kg og 2,5 mg/kg.

Dosene kan imidlertid varieres avhengig av kravene hos pasientene, alvorret av den tilstand som behandles og forbindelsen som benyttes. Bruken av enten daglig administrering eller post-periodisk dosering kan også benyttes.

10

Fortrinnsvis benyttes disse preparater i enhetsdoseformer som tabletter, piller, kapsler, pulvere, granuler, sterile parenterale oppløsninger eller suspensjoner, tildoserte aerosol- eller væskesprayer, dråper, ampuller, autoinjektorinnretninger eller suppositorier; for oral parenteral, intranasal, sublingual eller rektal administrering, eller for administrering
15 ved inhalering eller insufflering. Alternativt kan preparatet presenteres i en form som er egnet for administrering en gang per uke eller en gang per måned, for eksempel kan et uoppløselig salt av den aktive forbindelse, som dekanatoatsaltet, tilpasses til å gi et depotpreparat for intramuskulær injeksjon. For fremstilling av faste preparater som tabletter blir den hovedaktive bestanddel blandet med en farmasøytisk bærer, f. eks.
20 konvensjonelle tableteringsbestanddeler som maisstivelse, laktose, sukrose, sorbitol, talkum, stearinsyre, magnesiumstearat, dikalsiumfosfat eller gummier, og andre farmasøytiske diluenter, f. eks. vann, for å gi en fast preformuleringsblanding inneholdende en homogen blanding av en forbindelse ifølge oppfinnelsen, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav. Når det henvises til disse preformuleringspreparater
25 som homogene, menes at den aktive bestanddel er dispergert jevnt i preparatet slik at preparatet lett kan underoppdeles i mindre, like effektive doseringsformer som tabletter, piller og kapsler. Disse faste preformuleringspreparater blir så underoppdelt til enhetsdoseformer av den typen som er beskrevet ovenfor inneholdende fra 0,1 til 500 mg aktiv bestanddel ifølge oppfinnelsen. Tablettene eller pillene av det nye preparat kan
30 belegges eller på annen måte komponderes for å gi en doseringsform som gir fordelene ved forlenget virkning. For eksempel kan tablettene eller pillene omfatte en indre dose- og en ytre dosekomponent, der den sistnevnte foreligger i form av en konvolutt over den førstnevnte. De to komponenter kan separeres ved et enterisk sjikt som tjener til å motstå disintegrering i magen og tillater at den indre komponent passerer intakt inn i
35 duodenum eller forsinkes når det gjelder frigivning. Et antall materialer kan benyttes for slike enteriske belegg eller sjikt, og slike materialer inkluderer et antall polymersyrer med slike materialer som skjellakk, cetylalkohol og celluloseacetat.

De flytende former i hvilke de nye preparater ifølge oppfinnelsen kan innarbeides for administrering oralt eller ved injeksjon inkluderer vandige oppløsninger, egnet smakssatte siruper, vandige eller oljeholdige suspensjoner og smakssatte emulsjoner med spiselige oljer slik som bomullsfrø-, sesam-, kokosnøtt- eller jordnøttolje, så vel som eliksirer og tilsvarende farmasøytiske vehikler. Egnede dispergerings- eller suspenderingsmidler for vandige suspensjoner inkluderer syntetiske og naturlige gummier som tragakant, akasie, alginat, dekstran, natriumkarboksymetylcellulose, metylcellulose, polyvinylpyrrolidon eller gelatin.

10

Fremgangsmåten for behandling av forstyrrelser og tilstander som er mediert av en histaminreseptor som her er beskrevet kan også gjennomføres ved bruk av et farmasøytisk preparat omfattende en hvilken som helst av de her definerte forbindelser og en farmasøytisk akseptabel bærer. Det farmasøytiske preparat kan inneholde mellom 0,1 og 1000 mg, særlig mellom 50 og 100 mg, av forbindelsen og kan foreligge i en hvilken som helst form som er egnet for den valgte administreringsvei. Bærere inkluderer nødvendige og inerte farmasøytiske eksipienter, inkludert, men ikke begrenset til, bindemidler, suspenderingsmidler, lubrikanter, flavoranter, søttere, preserveringsmidler, fargestoffer og belegg. Preparater egnet for oral administrering inkluderer faste former som piller, tabletter, kapletter, kapsler (hver inkludert formuleringer for umiddelbar frigivning, tidsstyrt frigivning og vedvarende frigivning), granuler og pulvere, og flytende former som oppløsninger, siruper, eliksirer, emulsjoner og suspensjoner. Former som er nyttige for parenteral administrering inkluderer sterile oppløsninger, emulsjoner og suspensjoner.

25

Fortrinnsvis kan forbindelsene ifølge oppfinnelsen administreres i en enkelt, daglig dose eller den totale daglige dose kan administreres i oppdelte doser for administrering to, tre eller fire ganger daglig. Videre kan forbindelsene ifølge oppfinnelsen administreres i intranasal form via topisk anvendelse av egnede intranasale vehikler, eller via transdermale hudputer som er velkjente for fagfolk på området. For administrering i form av et transdermalt avleveringssystem, vil doseadministreringen selvfølgelig være kontinuerlig heller enn intermittent igjennom doseringsregimet.

30

For eksempel kan, for oral administrering i form av en tablett eller kapsel, den aktive medikamentbestanddel kombineres med en oral, ikke-toksisk, farmasøytisk akseptabel inert bærer som etanol, glycerol, vann og lignende. Videre, hvis ønskelig eller nødvendig, kan egnede bindere, lubrikanter, disintegratorer og fargestoffer også

35

innarbeides i blandingen. Egnede bindemidler inkluderer, uten begrensning, stivelse, gelatin, naturlige sukkere som glukose eller betalaktose, maissøtnere, naturlige og syntetiske gummier som akasie, tragakant eller natriumoleat, natriumstearat, magnesiumstearat, natriumbenzoat, natriumacetat, natriumklorid og lignende.

- 5 Disintegratorer inkluderer, uten begrensning, stivelse, metylcellulose, agar, bentonitt, xantangummi og lignende.

- De flytende former blir hensiktsmessig smakssatt ved suspendering eller dispergering av midler som de syntetiske eller naturlige gummer, som tragakant, akasie,
10 metylcellulose og lignende. For parenteral administrering ønskes sterile suspensjoner og oppløsninger. Isotoniske preparater som generelt inneholder egnede preserveringsmidler benyttes når det er ønskelig med intravenøs administrering.

- For å fremstille et farmasøytisk preparat ifølge oppfinnelsen, blir en forbindelse med
15 formel (Ia) som aktiv bestanddel grundig blandet med en farmasøytisk bærer ifølge konvensjonell farmasøytisk komponderingsteknikk, der bæreren kan ha et vidt spektrum av former avhengig av den preparatform som ønskes for administrering (f. eks. oral eller parenteral). Egnede farmasøytisk akseptable bærere er velkjente på området. Beskrivelser av noen av de farmasøytisk akseptable bærere kan finnes i The
20 Handbook of Pharmaceutical Excipients, utgitt av American Pharmaceutical Association og Pharmaceutical Society, Storbritannia.

- Metoder for formulering av farmasøytiske preparater er beskrevet i tallrike publikasjoner som Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, annen utgave, revidert og
25 utvidet, vol. 1-3, utgitt av Lieberman et al; Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications, vol. 1-2, utgitt av Avis et al; og Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, vol. 1-2, utgitt av Lieberman et al; publisert av Marcel Dekker, Inc.

- Forbindelser ifølge oppfinnelsen kan administreres i et hvilket som helst av de
30 foregående preparater og i henhold til doseringsregimer som er etablert i teknikken uansett når behandling av forstyrrelser eller tilstander mediert av en histaminreseptor er nødvendig.

- Optimale doser for administrering kan lett bestemmes av fagmannen på området og vil
35 variere med den spesielle forbindelse som benyttes, administreringsmodus, preparatstyrke, administreringsvei og utvikling av sykdomstilstanden. I tillegg vil

faktorer forbundet med den spesielle pasient som behandles, inkludert pasientens alder, vekt, diett og administreringstid, gi behov for å justere dosene.

Fagmannen på området vil erkjenne at både *in vivo* og *in vitro* prøver ved bruk av
 5 egnede, velkjente og generelt aksepterte celle og/eller dyremodeller er prediktive for evnen til en testforbindelse til å behandle eller forhindre en gitt forstyrrelse.

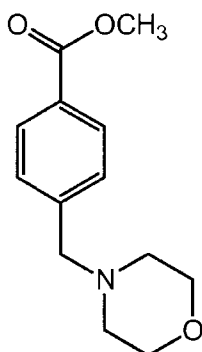
Fagmannen på området vil videre erkjenne at humankliniske prøver, inkludert de første i mennesker, doseområde- og effektivitetsprøver, hos friske pasienter og/eller de som
 10 lider av en gitt forstyrrelse kan fullføres i henhold til metoder som er velkjente på området for klinisk og medisinsk teknologi.

De følgende eksempler skal understøtte forståelsen av oppfinnelsen og er ikke ment og skal heller ikke tolkes som begrensning på noen måte for oppfinnelsen slik den er angitt
 15 i kravene nedenfor.

I eksemplene som følger er noen synteseprodukter oppgitt som isolert som en rest. Det skal være klart for fagmannen på området at uttrykket "rest" ikke begrenser den fysiske tilstand i hvilken produktet ble isolert og kan for eksempel inkludere et fast stoff, en
 20 olje, et skum, en gummi, en sirup og lignende.

Eksempel 1

4-morfolin-4-ylmetyl-benzosyremetyl ester



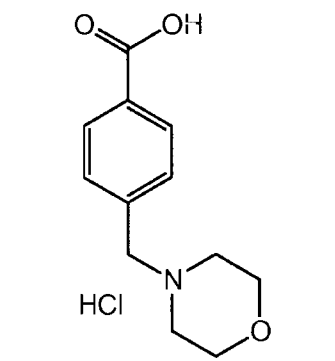
25

En 2 liters, trehalset kolbe utstyrt med mekanisk røreverk, tilsetningstrakt og termopar-sonde ble fylt med 4-formyl-benzosyremetylester (50,0 g, 0,31 mol, 1,0 ekv) og 1,2-dikloretan (700 mL). Den resulterende blandingen ble avkjølt til 10°C. Morfolin (53
 30 mL, 0,61 mol, 2,0 ekv) ble så dråpevis tilsatt i løpet av 10 minutter. Etter 5 minutter ble

- natriumtriacetoksyborhydrid (90 g, 0,43 mol, 1,4 ekv) tilsatt i porsjoner i løpet av 5 minutter. Etter omrøring i 30 minutter ble reaksjonsblandingen varmet opp til romtemperatur. På dette tidspunkt ble en langsom og stabil temperaturøkning observert, og et vannbad ble benyttet for å holde temperaturen i reaksjonsblandingen under 25°C.
- 5 Reaksjonsblandingen ble omrørt i 22 timer ved romtemperatur. Vann/is (100 mL) ble satt til reaksjonsblandingen og blandingen omrørt i 15 minutter. NaOH-oppløsning (1,0 M i vann, 400 mL) ble tilsatt i flere porsjoner, fulgt av tilsetning av vann (250 mL). Den resulterende blandingen ble omrørt i 45 minutter. Sjøktene ble separert, og det vandige sjikt ble ekstrahert med diklormetan (150 mL). Det kombinerte organiske sjikt ble
- 10 vasket med brine (150 mL) og så tørket over Na₂SO₄. Oppløsningsmidlet ble fjernet under vakuum og man oppnådde tittelforbindelsen som en blek gul, viskøs olje.
- ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,99 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,41 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 3,91 (s, 3H), 3,72-3,70 (m, 4H), 3,54 (s, 2H), 2,46-2,43 (m, 4H)
- ¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 167,0, 143,4, 129,6, 129,1, 128,9, 70,0, 63,0, 53,7, 52,0
- 15 MS m/z (ESI⁺): 236,1 (M+H⁺).

Eksempel 2

4-(4-karboksy-benzyl)-morfolin-4-ium klorid



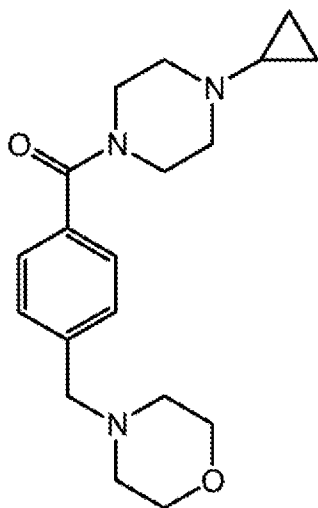
20

- En 200 milliliters rundkolbe ble fylt med 4-morfolin-4-ylmetyl-benzosyre metylester (4,0 g, 0,017 mol, 1,0 ekv). En oppløsning av NaOH (2,0 g, 0,051 mol, 3,0 ekv) i vann ble tilsatt og reaksjonsblandingen omrørt over natten ved romtemperatur. NaCl (5,0 g)
- 25 og HCl (6,0 M i vann, 17 mL, 6,0 ekv) ble så tilsatt. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 0°C og deretter omrørt i 1 time. Det faste stoffet ble samlet ved filtrering, vasket med pentan og tørket ved 50°C under vakuum og man oppnådde tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff.
- ¹H-NMR (500 MHz, *d*₆-DMSO): δ 13,1 (br s, 1 H), 1 1,8 (br s, 1 H), 7,99 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,79 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 4,40 (s, 2H), 3,92-3,83 (m, 4H), 3,20- 3,10 (m, 4H)
- 30

^{13}C -NMR (126 MHz, d_6 -DMSO): δ 167,3, 134,5, 132,2, 132,1, 130,0, 63,4, 58,8, 51,2
 MS m/z (ESI+): 222,1 ($M+H^+$).

Eksempel 3

5 **(4-cyklopropyl-piperazin-1-yl)-(4-morfolin-4-ylmetyl-fenyl)-metanon**



TRINN A: En 200 milliliters rundkolbe utstyrt med tilbakeløpskondensator ble fylt med 4-(4-karboksy-benzyl)-morfolin-4-ium klorid (10,0 g, 0,039 mol, 1,0 ekv), toluen
 10 (50 mL), DMF (0,3 mL, 0,0039 mol, 0,1 ekv) og tionylklorid (7,1 mL, 0,097 mol, 2,5 ekv) under nitrogen. Reaksjonsblandingen ble varmet opp til 70°C i 6 timer og så avkjølt til 0°C. Den resulterende blandingen ble filtrert og faststoffet vasket med pentan og man oppnådde 4-morfolin-4-ylmetyl-benzoylklorid, som ble benyttet i neste trinn uten ytterligere rensing.

15

TRINN B: En 250 milliliters to-halset kolbe utstyrt med en tilsetningstrakt og termoparsonde ble fylt med 1-cyklopropyl-piperazindihydroklorid (7,1 g, 0,036 mol, 1,0 ekv) og toluen (70 mL) og så avkjølt til 0°C. Vandig NaOH-oppløsning (1,0 M, 70 mL, 2,0 ekv) ble tilsatt i en slik hastighet at reaksjonstemperaturen ikke overskred 10°C.
 20 Na_2CO_3 pulver (7,5 g, 0,071 mol, 2,0 ekv) ble så satt til reaksjonsblandingen. 4-morfolin-4-ylmetyl-benzoylkloridet, fremstilt i Trinn A ovenfor (9,8 g, 0,036 mol, 1,0 ekv) ble tilsatt i porsjoner i løpet av 3 minutter mens temperaturen for reaksjonsblandingen ble holdt under 5°C. Reaksjonsblandingen ble så omrørt i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble filtrert, sjiktene separert, det vandige sjikt ekstrahert med
 25 toluen (30 mL x 2), og det kombinerte organiske sjikt vasket med brine (30 mL) og tørket over Na_2SO_4 . Oppløsningsmidlet ble fjernet under vakuum og man oppnådde tittelforbindelsen som en blek gul, viskøs olje.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7,35 (br s, 4H), 3,73 (br s, 2H), 3,69 (t, 4H, $J = 4,6$ Hz), 3,50 (s, 2H), 3,37 (br s, 2H), 2,67 (br s, 2H), 2,53 (br s, 2H), 2,43 (t, 4H, $J = 4,2$ Hz), 1,63 (ddd, 1 H, $J = 10,3, 6,7, 3,7$ Hz), 0,49-0,43 (m, 2H), 0,42- 0,39 (br s, 2H)

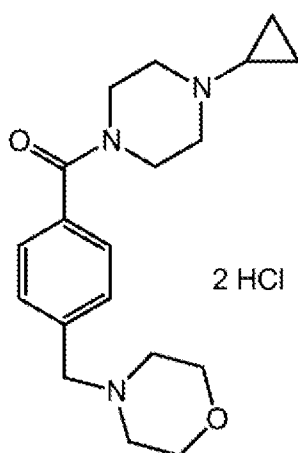
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ 170,6, 140,0, 135,1, 129,5, 127,5, 67,4, 63,4, 54,0,

5 38,7, 6,3 MS m/z (ESI+): 330,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Eksempel 4

(4-cyklopropyl-piperazin-1-yl)-(4-morfolin-4-ylmetyl-fenyl)-metanon dihydrokloridsalt

10

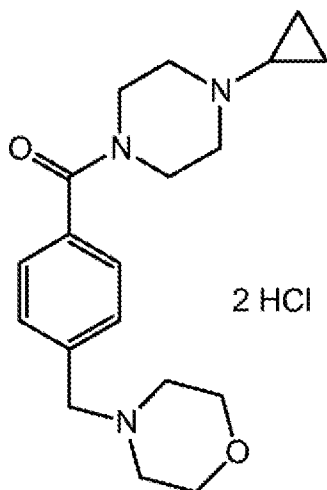


En 250 milliliters trehalset kolbe utstyrt med mekanisk røreverk, tilsetningstrakt, termoparsonde og varmekappe ble fylt med (4-cyklopropyl-piperazin-1-yl)-(4-morfolin-4-ylmetyl-fenyl)-metanon (11,0 g, 0,034 mol, 1,0 ekv) og etanol (75 ml). Den resulterende oppløsning ble varmet opp til 60°C. Konsentrert saltsyre (6,1 mL, 0,074 mol, 2,2 ekv) ble så dråpevis tilsatt i løpet av 8 minutter. Reaksjonsblandingen ble så varmet opp til 60°C i ytterligere 10 minutter og deretter langsomt avkjølt til 20°C i løpet av 3 timer. Det resulterende faststoff ble samlet ved filtrering, vasket med pentan og tørket ved 50°C i 3 timer i en vakuumovn for å gi tittelforbindelsen som et hvitt faststoff.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O): δ 7,64 (pseudo d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,58 (pseudo d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 4,44 (br s, 2H), 4,20-3,10 (m, 16H), 2,88 (ddd, 1 H, $J = 11,2, 6,6, 4,8$ Hz), 1,03-0,98 (m, 4H)

25 $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, D_2O): δ 172,1, 135,3, 132,2, 130,9, 128,0, 64,0, 60,5, 52,6, 52,4, 51,7, 44,8, 39,7, 39,5, 3,9

MS m/z (ESI+): 330,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Eksempel 6**(4-cyklopropyl-piperazin-1-yl)-(4-morfolin-4-ylmetyl-fenyl)-metanon bis-hydrokloridsalt**

5

Trinn A: Fremstilling

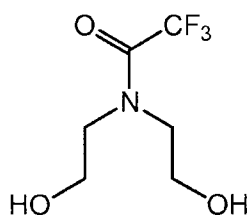
En 100 liters glassforet reaktor ble fylt med toluen (45,00 kg) og omrørt ved ~20-25°C. Til det omrørte toluen ble tilsatt 4-(4-morfolinylmetyl)benzoesyrehydroklorid (6,50 kg, 93,5%, 24,04 mol), 1-hydroksybenzotriazol monohydrat (2,32 kg, 15,13 mol), 1-cyklopropylpiperazin (3,50 kg, 27,07 mol) og acetonitril (9,00 kg). Den resulterende hvitaktige oppslemming ble omrørt under N₂ ved ~20-25°C i 40 minutter. N-(3-dimetylaminopropyl)-N'-etylkarbodiimidhydroklorid (3,50 kg, 27,07 mol) ble tilsatt, fulgt av en acetonitril (1,20 kg) -skylning. Etter tilsetningen ble reaksjonsblandingen omrørt ved ~20-25°C over natten. Vann (32,50 kg) og vandig, mettet natriumkarbonat (19,50 L) ble så satt til den omrørte suspensjon. Suspensjonen ble omrørt i ytterligere 30 minutter. Den resulterende bifaseoppløsning ble tillatt avsetning. Den vandige fase ble kassert og den organiske fase vasket med en 50% brine-oppløsning [vann (19,50 L) : brine (19,50 L)]. Til den omrørte organiske fase ble det så satt vannfri natriumsulfat (2,86 kg) og den resulterende blandingen ble omrørt ved ~20-25°C i 1,5 time. Det faste natriumsulfatet ble filtrert fra og filterkaken vasket med acetonitril (15,30 kg). Filtratet ble overført til en ren 100 liters glassforet reaktor og omrørt ved ~20-25°C. Vann (0,47 kg) og 5/6N HCl i 2-propanol ble tilsatt for å presipitere tittelforbindelsen som det tilsvarende bis-hydrokloridsalt som et fast stoff. Dette ble filtrert, vasket med acetonitril (10,2 kg) og tørket (60 Torr (~8000Pa), ~40-45°C) til konstant vekt for å gi tittelforbindelsen som et hvitt faststoff.

Trinn B: Rensing

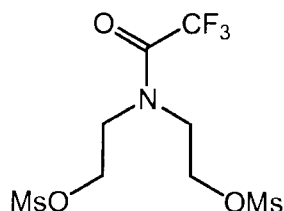
I en 50 liters glassreaktor ble det hvite faststoffet fremstilt i Trinn A ovenfor (15,0 kg, 37,28 mol) oppløst i en 1:1 (volum/volum) blanding av etanol:vann (15,0 L:15,0 L) ved ~20-25°C. Den resulterende blandingen ble omrørt i 45 minutter og poleringsfiltrert (for
 5 å fjerne fremmedpartikler) til en renset 100 liters glassforet reaktor. Filtratet ble overført til en ren reaksjonsbeholder. Etter omrøring (poleringsfiltrert) ble etanol (75,0 L) tilsatt og tittelforbindelsen presipitert som et bis-HCL monohydratsalt. Den resulterende hvite oppslemming ble omrørt ved ~20-25°C over natten. Faststoffet ble filtrert, vasket med etanol (7,5 L) og tørket ved ~20-25°C under vakuum for å gi tittelforbindelsen som et
 10 monohydrat bis-hydrokloridsalt som et hvitt faststoff.

Karl Fisher analyse viste 3,4-3,6% tilstedeværende vann.

Kromatografisk renhet (% w/w) viste 96,6%

15 Eksempel 7Trifluor-N,N-bis-(2-hydroxy-etyl)-acetamid

20 Metyltrifluoracetat (25 g, 195,3 mmol) ble dråpevis satt til en isavkjølt, omrørt oppløsning av 2,2'-iminodietanol (20,5 g, 195 mmol) i vannfri THF (100 mL). Reaksjonsblandingen ble tillatt oppvarming til omgivelsestemperatur på naturlig måte og ble omrørt over natten ved omgivelsestemperatur. Oppløsningsmidlet ble fordampet via rotasjonsfordamping og man oppnådde tittelforbindelsen som en klar olje.
 25 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 3,65 (t, J=5,4 Hz , 4H), 2,95 ((t, J=5,4 Hz , 4H), MS (ESI⁺) m/z 202,14 (MH⁺).

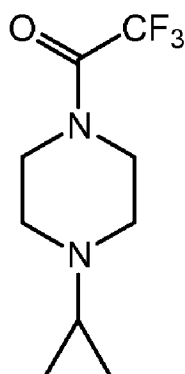
Eksempel 8**Metansulfonsyre 2-[(2-metanesulfonyloksy-etyl)-(2,2,2-trifluor-acetyl)-amino]-etylester**

5

Trifluor-N,N-bis-(2-hydroxy-etyl)-acetamid (2,01 g, 10 mmol) i THF (12 mL) ble avkjølt til isbadtemperatur. Trietylamin (20,1 mol, 2,3 g=1,56 mol) ble tilsatt ved en temperatur mellom 5 og 10°C. Metansulfonylchlorid ble så satt til reaksjonsblandingen ved en temperatur mellom 5 og 10°C. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 1 time ved 5-10°C og så tillatt oppvarming til omgivelsestemperatur over natten. De resulterende presipiterte faste stoffer ble filtrert fra og reaksjonskolben vasket med THF (2 X 10 mL andeler), deretter filtrert. Filtratet ble konsentrert og man oppnådde tittelforbindelsen som en klar, tykk olje.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): (m, 4,67-4,38, 4H), 3,91-3,84 (m, 4H), 3,07 (s, 3H), 3,05 (s, 3H).

15

Eksempel 9**1-(4-cyklopropyl-piperazin-1-yl)-2,2,2-trifluor-etanon**

20

Produktet fremstilt som beskrevet i Eksempel 8 ovenfor, metansulfonsyre 2-[(2-metansulfonyloksy-etyl)-(2,2,2-trifluor-acetyl)-amino]-etylester (3,6 g) ble oppløst i THF (18 mL). Cyklopropylamin (1,14 g, 20 mmol) ble så tilsatt i ren form til reaksjonsblandingen. Reaksjonsblandingen ble så varmet opp til 48°C i 72 timer.

25

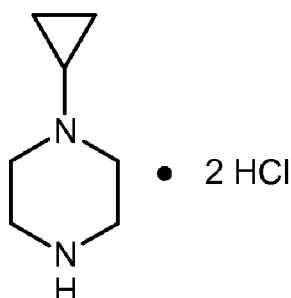
35

Reaksjonsblandingen ble så konsentrert til en tykk olje, og oljen ble kromatografert ved bruk av 25-35% etylacetat-heksan blanding for å gi tittelforbindelsen som den sent eluerende fraksjon og isolert som en tykk, brun olje.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 3,70-3,54 (2m, 4H), 2,68-2,65 (m, 4H), 1,69- 1,63 (m, 1H), 0,53-0,34 (2m, 4H)

Eksempel 10

1-cyklopropylpiperazin dihydroklorid:



10

Til 1-(4-cyklopropyl-piperazin-1-yl)-2,2,2-trifluor-etanon (444.4 mg, 2 mmol) ble det tilsatt en blanding av HCl:IPA (5-6N, 2 mL). Faststoffene ble observert å presipitere umiddelbart etter tilsetning av HCl:IPA. Den resulterende suspensjon ble omrørt i 5 timer. Heptan (2 mL) ble så satt til reaksjonsblandingen, fulgt av tilsetning av IPA (2 mL). Den resulterende suspensjon ble omrørt i 0,5 time ved omgivelsestemperatur. Faststoffene ble filtrert av ved bruk av en medium glass-sintret trakt med et filterpapir på toppen. Reaksjonskolben ble skyllet med IPA (3 mL) og skyllingen ble benyttet for å vaske faststoffene. Faststoffene ble vasket en andre gang med frisk IPA (2 mL).

Faststoffene ble tørket ved omgivelsestemperatur og husvakuum for å gi tittelforbindelsen som et hvitt, krystallinsk faststoff.

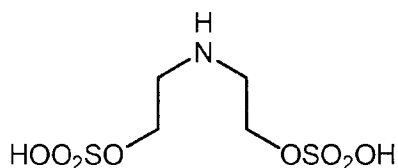
20

¹H NMR (300 MHz, D₂O): 3,67-3,29 (2m, 8H), 2,80-2,75 (m, 1H), 0,91-0,89 (m, 4H).

Eksempel 11

Svovelsyre mono-[2-(2-sulfooksy-etyl-amino)-etyl] ester

25

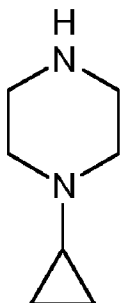


Dietanolamin (10,84 g) ble varmet opp med konsentrert H_2SO_4 (20,13 g) ved rundt 10-15 mm vakuum (husvakuum) og ved en temperatur i området på rundt 175-180°C i 5,5 timer. Den resulterende oppløsning ble avkjølt til omgivelsestemperatur og omrørt over helgen under nitrogen. Den resulterende lysebrune oppløsning ble bestemt ved ^1H NMR til å inneholde tittelforbindelsen i oppløsning.

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 4,5 (bs, 1H), 3,43, (t, $J = 6$ Hz, 4H), 2,56 (t, $J = 6$ Hz, 4H).

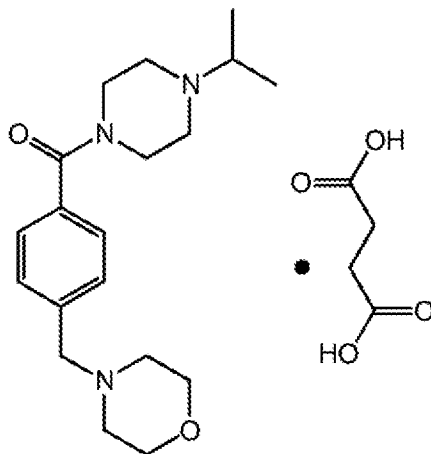
Eksempel 12

1-cyklopropylpiperazin



Et karusellrør ble fylt med svovelsyre mono-[2-(2-sulfooksy-etylamo)-etyl] ester (1 g) og D_2O (3 mL). Den resulterende omrørte oppløsning ble så tilsatt cyklopropylamin (0,7 mL). Den resulterende blandingen ble observert til å danne en omrørbar, tykk oppslemming, som ble varmet opp til 50°C over natten. Sammenligning av ^1H NMR-spekteret for tittelforbindelsen med ^1H NMR-spekteret for dihydrokloridsaltet av tittelforbindelsen bekreftet at tittelforbindelsen ble fremstilt og var til stede i den resulterende oppløsning.

MS (ESI^+) m/z 127,2 (MH^+), 275,1 ($2\text{MW} + \text{Na}$).

Eksempel 13 (referanseeksempel)**(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-(4-morfolin-4-ylmetyl-fenyl)-metanon succinatsalt**

5

Trinn A: Fremstilling av fri base

En 1 liters trehalset kolbe utstyrt med luftrører og termopar ble fylt med 4-(4-morfolinylmetyl)benzoesyrehydroklorid (50 g, 0,194 mol), toluen (400 mL), acetonitril (100 mL) og 1-hydroksybenzotriazol monohydrat (17,8 g, 0,116 mol). Etter omrøring

10 av den resulterende hvitaktige oppslemming ved rundt 20-25°C i 5 minutter, ble 1-isopropyl-piperazin (27,4 g, 0,213 mol) tilsatt og reaksjonsblandingen omrørt i 20 minutter. Deretter ble N-(3-dimetylaminopropyl)-N'-etylkarbodiimidhydroklorid (44,6 g, 0,233 mol) tilsatt og reaksjonsblandingen omrørt ved rundt 20-25°C over natten.

Vann (250 mL) og vandig, mettet natriumkarbonat (150 mL) ble så tilsatt til den

15 omrørte suspensjon og det hele ble godt blandet. Den resulterende tofaseblanding ble tillatt avsetning. Den vandige fase ble kassert og den organiske fase vasket med en 50% brine-oppløsning (vann (150 mL) / brine (150 mL)). Den organiske fase ble tørket over vannfri natriumsulfat, filtrert, vasket med acetonitril og konsentrert og man oppnådde (4-isopropyl-piperazin-1-yl)-(4-morfolin-4-ylmetyl-fenyl)-metanon, som en fri base,

20 som en lysegul olje.

Trinn B: Fremstilling av succinatsalt

Den frie base fremstilt som under Trinn A ovenfor (56,2 g, 0,17 mol) ble oppløst i etanol (562 mL). Den resulterende blandingen ble varmet opp til rundt 60-65°C.

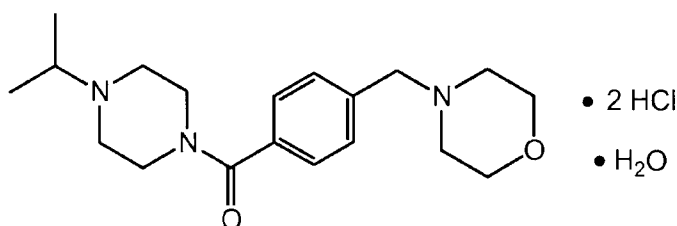
25 Ravsyre ble så satt til reaksjonsblandingen. Etter avkjøling til romtemperatur, observerte man at et fast stoff presipiterte. Suspensjonen ble omrørt i 30 minutter, så avkjølt til rundt 0-10°C og omrørt i ytterligere 30 minutter. Suspensjonen ble filtrert, faststoffet samlet og tørket og man oppnådde tittelforbindelsen.

Nærværet av tittelforbindelsen ble bekreftet ved HPLC-analyse.

Eksempel 14 (referanseeksempel)

(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-(4-morfolin-4-ylmetyl-fenyl)-metanon)-

5 **bishydroklorid-monohydrat**



Til en 18 liters reaktor, utstyrt med topprører, kondensator med nitrogeninnløp,
 10 tilsetningstrakt og et termopar, ble det ved 20°C tilsatt (4-isopropyl-piperazin-1-yl)-(4-morfolin-4-ylmetyl-fenyl)-metanon) succinat (976,4 g, 2,18 mol), 2-metyl-tetrahydrofuryl (10,8 L) og den resulterende suspensjon ble omrørt. Til den resulterende blandingen ble det så i løpet av rundt 10 minutter tilsatt 45% vandig KOH (597 mL, 4,80 mol) via en væskedryppetrakt, og suspensjonen ble omrørt til fullstendig
 15 oppløsning. Til den resulterende blandingen ble det satt vann (0,5 L) for å oppløse det turbide bunnsjikt. Fasene ble tillatt separering og deretter ble det vandige bunnsjikt kassert. Til det ovenfor liggende organiske sjikt ble det tilsatt ytterligere vann (3,8 L) og den resulterende blanding omrørt i 0,5 time. Sjiktene ble tillatt separering og det vandige bunnsjiktet kassert. Det organiske sjikt ble tørket med vannfri Na₂SO₄ (500 g)
 20 og omrørt i 15 minutter. Det organiske sjikt ble filtrert for å fjerne faststoffet.

Til det filtrerte organiske sjikt ble det, i løpet av rundt 15 minutter, mens reaktoren ble holdt ved 20°C, satt en blanding av 5/6N HCl/IPA (765 mL, 3,90 mol). Et fast stoff presipiterte. Den resulterende blandingen ble omrørt ved 20°C i 3,5 timer. Faststoffene
 25 ble filtrert via en Büchner trakt dekket med en Dacron duk. Reaktoren ble skyllet med 2-metyl-tetrahydrofuran (0,5 L) og skyllingen benyttet for å vaske de filtrerte faststoffer. Filterkaken ble vasket med ytterligere 2-metyl-tetrahydrofuran (0,5 L). Filterkaken ble tillatt lufttørking i 1 time, så tørket ved 30°C under et trykk på 28 mm/Hg) inntil konstant vekt for å gi tittelforbindelsen som et hvitt, krystallinsk fast
 30 stoff.

Analytisk analyse: C: 54,05%, H: 8,32%, N: 9,86%, Cl: 16,65%;

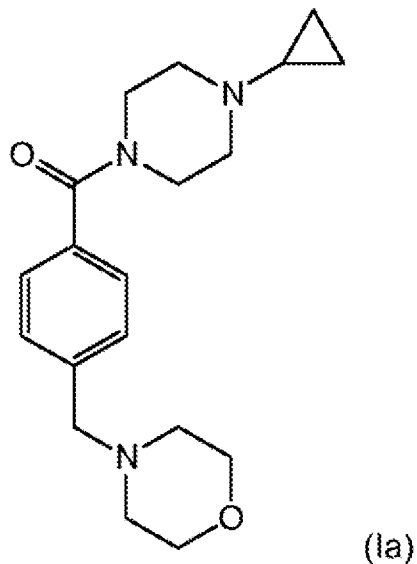
Karl-Fischer: 4,82%

P a t e n t k r a v

1.

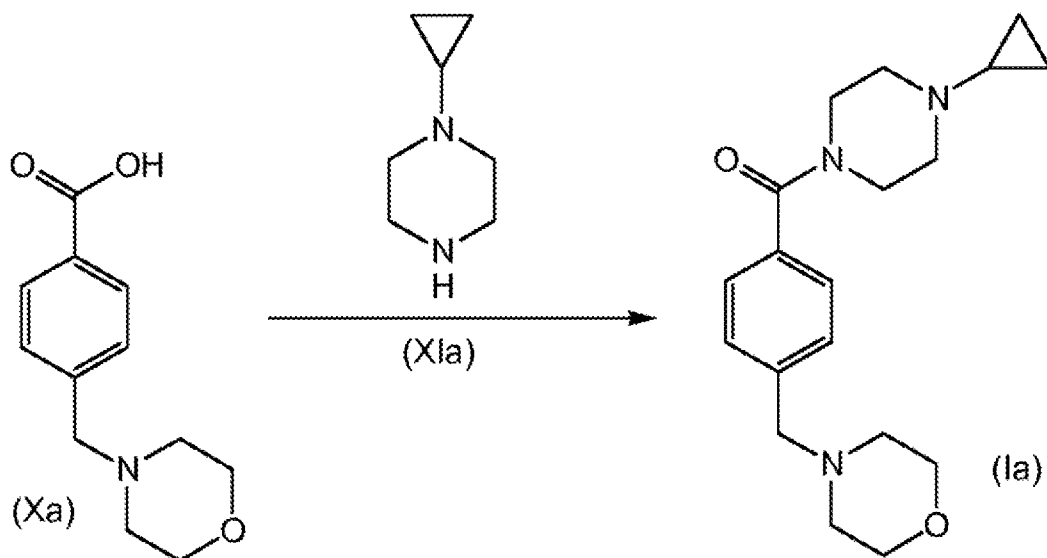
Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel (Ia)

5



eller et farmasøytisk akseptabelt salt, tautomer eller solvat derav,
k a r a k t e r i s e r t v e d at den omfatter

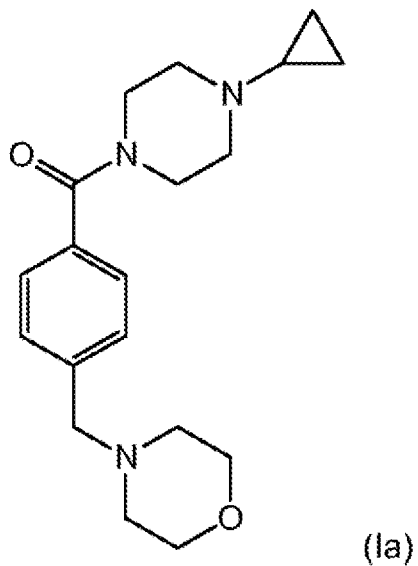
10



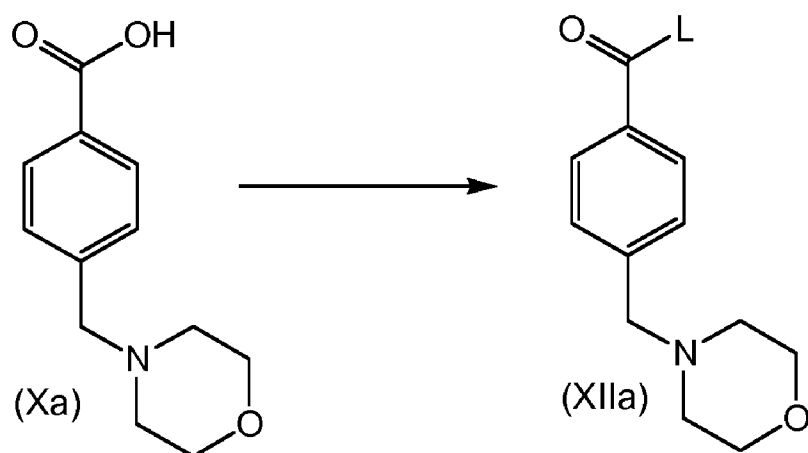
omsetning av en forbindelse med formel (Xa) med en forbindelse med formel (XIa), i
nærvær av et peptidkoblingsmiddel, i et organisk oppløsningsmiddel eller en blanding
15 av organiske oppløsningsmidler, for å gi den tilsvarende forbindelse med formel (Ia).

2.

Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel (Ia)

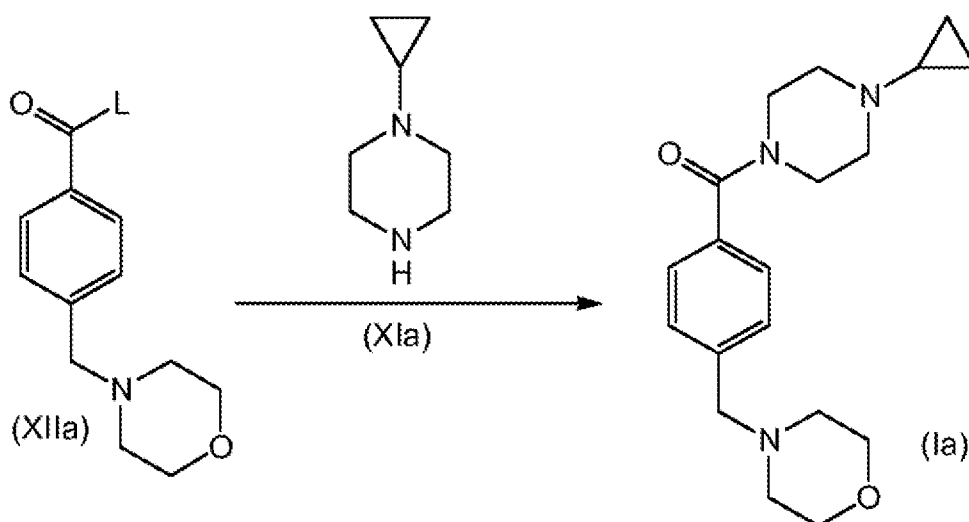


5 eller et farmasøytisk akseptabelt salt, tautomer eller solvat derav,
 k a r a k t e r i s e r t v e d at den omfatter



10 aktivering av en forbindelse med formel (Xa), for å gi den tilsvarende forbindelse med
 formel (XIIa), der L er en avspaltbar gruppe;

41

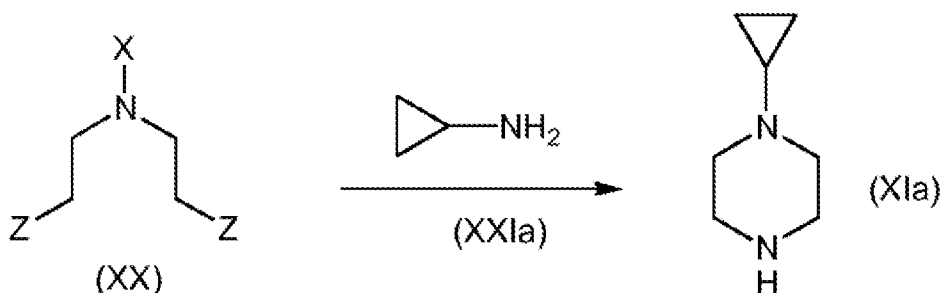


omsetning av forbindelsen med formel (XIIa) med en forbindelse med formel (XIa), i nærvær av en tertiær organisk eller uorganisk base, i et oppløsningsmiddel eller en blanding av oppløsningsmidler, for å gi den tilsvarende forbindelse med formel (Ia).

5

3.

Fremgangsmåte ifølge krav 1 eller 2, der forbindelsen med formel (XIa) er fremstilt ved



10

omsetning av en egnet substituert forbindelse med formel (XX), der X er hydrogen eller en egnet valgt nitrogenbeskyttende gruppe og der Z er valgt blant egnede avspaltbare grupper og der begge Z-substituenten er like, med en forbindelse med formel (XXIa), i et organisk oppløsningsmiddel som THF, toluen, DMF, 2-metyl-THF og acetonitril, for å gi den tilsvarende forbindelse med formel (XIa),

15

eller når X er hydrogen, omsetning av forbindelsen med formel (XX) med forbindelsen med formel (XXIa) som det tilsvarende syreaddisjonssalt i vann, for å gi den tilsvarende forbindelse med formel (XIa).

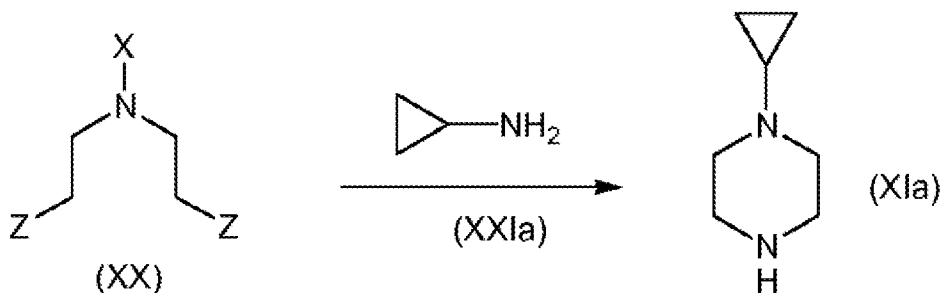
20

4.

Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel (XIa),

k a r a k t e r i s e r t v e d at den omfatter

42



- omsetning av en egnet substituert forbindelse med formel (XX), der X er hydrogen eller en egnet valgt nitrogenbeskyttende gruppe og der Z er valgt blant egnede avspaltbare
- 5 grupper og der begge Z-substituenten er like, med en forbindelse med formel (XXIa), i et organisk oppløsningsmiddel som THF, toluen, DMF, 2-metyl-THF og acetonitril, for å gi den tilsvarende forbindelse med formel (XIa),
- eller når X er hydrogen, omsetning av forbindelsen med formel (XX) med forbindelsen med formel (XXIa) som det tilsvarende syreaddisjonssalt i vann, for å gi den tilsvarende
- 10 forbindelse med formel (XIa).